

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 107998

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 52552 de 31 de agosto de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la materia reclamada no era clara, no estaba enteramente sustentada y ni presentaba nivel inventivo.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de octubre de 2023 con el N° NC2023/0013456, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, PTC THERAPEUTICS MP, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificaciones al capítulo reivindicatorio

La sociedad recurrente presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones, las cuales, en su concepto, *“no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente”*.

De la claridad de las reivindicaciones

La sociedad recurrente afirma que las formas cristalinas reclamadas en el capítulo reivindicatorio modificado se caracterizan mediante el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal y datos del método DSC, lo que:

(...) corresponde no solo a una adecuada caracterización de las formas cristalinas, sino que además las hace distinguibles de las enseñanzas del arte anterior, por lo que “las características ahora mencionadas son claras y concisas”, solicitando retirar las objeciones al respecto.

En cuanto a las reivindicaciones relativas a las composiciones farmacéuticas, manifiesta que:

(...) se encuentran caracterizadas por parámetros como su porcentaje dentro de la composición, elementos adicionales como un vehículo farmacéuticamente aceptable y el tamaño de partícula”, los cuales “se encuentran divulgados en la descripción de la presente solicitud que proporciona un amplio soporte sobre composiciones que comprenden las formas cristalinas reivindicadas, y por ejemplo, las páginas 50-56,

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

mencionan información relevante acerca de los componentes de la composición farmacéutica de esta solicitud e incluso formas de preparación”. Adicionalmente, “los Ejemplos de la presente solicitud **sí mencionan composiciones farmacéuticas** que comprenden no sólo las formas cristalinas reivindicadas, sino elementos como vehículos farmacéuticamente aceptables como líquidos tales como agua o mezcla de líquidos o alcoholes, entre otros”; específicamente, en cuanto a los vehículos cita un párrafo de la página 52 de la descripción, concluyendo que “los ejemplos de la invención, las composiciones allí reclamadas, en efecto, divulgan cada uno de los elementos necesarios y aquí reivindicados para que dicha persona experta pueda reproducir la invención”.

En cuanto a las reivindicaciones relativas al método de preparación del polimorfo cita un párrafo relativo a “*un método para preparar una forma cristalina de sepiapterina*”, y afirma que:

(...) la materia reclamada y ahora modificada encuentra pleno sustento en las enseñanzas de la Descripción de esta invención.

Por lo que solicita retirar las objeciones al respecto.

Del nivel inventivo

Según la sociedad recurrente “*la invención reivindicada en las reivindicaciones 1 y 2 y 7 modificada si es inventiva a la luz de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3*”.

En cuanto a las **formas cristalinas D y F de base libre de sepiapterina**, indica que:

(...) el Examinador parece reconocer un efecto técnico inesperado que poseen las formas D y F pero, sin embargo, afirma que estos serían obtenidos rutinariamente por un experto en la técnica.

En cuanto al documento D1, refiere que:

(...) no revela formas cristalinas de sepiapterina ni tampoco contiene una sugerencia de que la sepiapterina exhiba polimorfismo. Si bien D1 menciona ‘cristales’ de sepiapterina en los ejemplos, no proporciona indicación alguna de que se haya obtenido más de una forma cristalina... el Examinador ha sugerido que una forma cristalina debe describirse mediante al menos 20 picos XRPD, un patrón de difracción de rayos X de un solo cristal, y/o análisis TGA, DTA y DSC. D1 no contiene ninguno de estos datos. D1 aparentemente parece usar los términos ‘cristales’ y ‘sólidos’ indistintamente...

...los ejemplos 13-17 y 33 pretenden producir cristales de sepiapterina... La cristalización directamente a partir de una mezcla de reacción puede afectar la naturaleza de los sólidos formados. No obstante, me permito enfatizar que ajustar el pH entre 6 y 7 de una solución ácida daría como resultado un exceso de sales inorgánicas que **puede afectar la solubilidad y potencialmente el comportamiento de cristalización de la sepiapterina**. Así las cosas, en vista de que D1 no proporciona ninguna caracterización de los supuestos cristales y las condiciones bajo las cuales se formó el precipitado, me permito señalar que D1 no proporciona alguna indicación de que la sepiapterina pueda formar cristales de sepiapterina (...)

(...) D1 no proporciona ninguna motivación para buscar los polimorfos reivindicados en esta solicitud, ni ninguna indicación sobre qué propiedades podrían poseer.

Resolución N° 107998

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

En relación con el documento D3, la sociedad recurrente manifiesta que:

(...) este documento tampoco revela nada que pueda remediar las deficiencias de D1. D3 simplemente corresponde a un artículo de revisión general que analiza el polimorfismo en sólidos farmacéuticos. D3 no menciona la sepiapterina, ni tampoco si la sepiapterina podría formar polimorfos, cómo obtener dichos polimorfos si existieran, o qué tipo de propiedades podrían tener dichos polimorfos si existieran.

Luego, menciona que *“según el análisis del Examinador, intentar conseguir la patente de nuevas formas sólidas es algo inviable”*, que basta con:

(...) encontrar una referencia que revelara la sustancia objeto de estudio, enmarcar el problema técnico como la provisión de una forma cristalina alternativa y luego citar D3 para rechazar las reivindicaciones por falta de actividad inventiva, mientras descartaba cualquier efecto técnico inesperado demostrado como obvio.

En cuanto al efecto técnico de la materia reclamada, señala que:

(...) el Solicitante ha descubierto formas cristalinas de sepiapterina que son sorprendentemente estables. De hecho, de la técnica anterior, se conoce que la sepiapterina se degrada en condiciones ambientales, incluso a temperatura ambiente, en presencia de agua y bajo exposición a la luz solar (ver, por ejemplo, PCT página 1, líneas 24-26). Dicha degradación reduce la eficacia de la sepiapterina como medicamento. Por tanto, la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante a considerar...

(...) el solicitante también ha demostrado un resultado sorprendente y ventajoso al mostrar que las formas cristalinas F y D de la base libre de sepiapterina tienen una estabilidad mejorada. En particular, el Ejemplo 11 de la solicitud describe estudios de estabilidad realizados en diversos polimorfos cristalinos de sepiapterina. Estos resultados se describen en las Tablas 24 y 25 (...)

(...) como indican estos datos, las formas cristalinas F y D de la base libre de sepiapterina fueron significativamente más resistentes a la degradación que la forma cristalina A de la base libre de sepiapterina (...)

(...) datos adicionales son proporcionados en el Ejemplo 12 de esta solicitud. En este sentido, no habría sido obvio para un experto en la técnica que las Formas cristalinas F y D actualmente reivindicadas tendrían una estabilidad superior en relación con otros polimorfos.

Asimismo, sobre el problema técnico que resuelve la invención indica que:

(...) no es simplemente proporcionar una forma cristalina alternativa sino más bien proporcionar una forma cristalina con propiedades mejoradas de modo que sea adecuada para su implementación como medicamento”.

Con base en lo anterior, concluye que:

(...) ninguna de las referencias citadas daría indicación alguna de la obtención de los polimorfos reivindicados. Es más, incluso, del arte anterior, hubo menos indicios de que los polimorfos reivindicados serían sorprendentemente más estables que otros posibles polimorfos.

Resolución N° 107998

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Por otra parte, en cuanto al método para preparar la forma F cristalina de base libre de sepiapterina, en particular frente al documento D2, manifiesta que:

(...) se dirige a métodos de preparación de formas sólidas de tetrahidrobiopterina (BH4), no de sepiapterina. BH4 es una molécula completamente diferente de la sepiapterina, ya que particularmente comprenden una estructura diferente, está en un estado de oxidación diferente y exhibiría características y formas sólidas completamente diferentes en comparación con la sepiapterina (...) las enseñanzas de D2 son irrelevantes para la materia modificada de la reivindicación 7.

Luego, refiere que:

(...) los Ejemplos divulgados en D1 no proporcionan suficiente información para determinar qué se produjo o incluso para reproducir los resultados. Por ejemplo: se añadió una cantidad desconocida de agua a una temperatura desconocida durante un período de tiempo desconocido para producir lo que supuestamente eran cristales. A este respecto, estos 'cristales' se filtraron y secaron en condiciones desconocidas. Por lo tanto, D1 no habría proporcionado ningún motivo para llegar al método inmediatamente reclamado.

También, señala que:

(...) no había ninguna motivación para seguir el método reivindicado, ninguna indicación de que el método formaría algún polimorfo, y mucho menos un polimorfo útil, y ninguna indicación o expectativa de éxito en la aplicación del método reivindicado.

Adicional a ello, la sociedad recurrente argumenta que:

(...) el Examinador falla en explicar **por qué** una persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas del arte previo, estaría motivada a modificar los métodos allí divulgados para llegar al objeto de la presente solicitud, y mucho menos cuales sería los pasos que dicha persona tendría que realizar para **decidir qué etapas, condiciones y/o elementos de D1 y D2 se debería alterar y por qué razón.**

Asimismo, insiste en que:

(...) el arte previo **debería indicarle** al versado en la materia **cómo modificar** el estado de la técnica más cercano para solucionar el problema técnico y así llegar a la invención reivindicada de manera obvia”.

Por último, resalta que:

(...) el polimorfismo es un fenómeno **altamente complejo e impredecible** y, por lo tanto, obtener la forma sólida **deseada de un compuesto específico no es una práctica muy común** como alega el Examinador.

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Objeto de la invención

El problema planteado en la presente solicitud corresponde a la necesidad de proporcionar formas sólidas estables del compuesto sepiapterina. Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina D de base libre de sepiapterina, la forma cristalina F de base libre de sepiapterina, composiciones que comprenden dichas formas y cristalinas y un método para obtener la forma cristalina F de base libre de sepiapterina.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2019/0006018 del 10 de junio del 2019, requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 11388 del 22 de julio de 2022 y N° 2074 del 10 de febrero del 2023.

En el primer requerimiento de fondo, la Oficina indicó que el objeto de las reivindicaciones 48 a 58 no era patentable por corresponder a un método de tratamiento a un paciente; asimismo, se le comunicó que las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 21 a 24, 28 a 31, 43 y 44 no eran claras porque no caracterizaban adecuadamente las formas cristalinas reclamadas; asimismo, sobre las reivindicaciones 5, 11, 18, 25 y 32 se hicieron objeciones frente a la claridad por hacer referencia a figuras; también se le indicó que las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 19, 21 a 24, 26 a 28, 31, 36, 43, 44 y 47 no eran claras por la inclusión de términos relativos; se le sugirió ajustar la dependencia de la reivindicación 44 a las 43; y se le comunicó que las reivindicaciones 33 a 36 y 45 a 47 no estaban enteramente sustentadas en la descripción, pues nada en esta muestra el desarrollo de una composición que comprenda algún polimorfo de sepiapterina. Adicionalmente, la Oficina determinó como estado de la técnica cercano a la invención los documentos D1 (US9181254) y D2 (US20060040946), con los cuales afectó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 47.

En respuesta al Oficio N° 11388 del 22 de julio de 2022, el solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 20 reivindicaciones y presentó argumentos en favor de la patentabilidad de la invención.

En el segundo requerimiento de fondo, la Oficina no aceptó las modificaciones a las reivindicaciones al considerar que el método que incluía la dispersión de las formas cristalinas D y F ampliaban la materia presentada inicialmente, por lo que nuevamente se evaluó las reivindicaciones analizadas en el primer requerimiento de fondo. En consecuencia, se reiteraron las objeciones en relación con la falta de claridad del primer requerimiento de fondo, en particular, se le indicó que reivindicaciones 1 a 6, 7 a 13, 14 a 20, 21 a 27, 28 a 32, 43 y 44 no eran claras al presentar las características de la invención distribuidas en diferentes reivindicaciones; y se le comunicó que la reivindicación 37, relativa a un proceso, no era concisa al no mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, concentración de reactivos, entre otros de cada etapa. Adicionalmente, reiteró a los documentos D1 y D2 como estado de la técnica y agregó el documento D3 (Brittain H. G., 2da edición, Informa Healthcare, "Polymorphism in Pharmaceutical Solids"). La Oficina consideró que el objeto de la reivindicación 1 y sus dependientes, consistente en una forma cristalina de sepiapterina, es obvio frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3, mientras que el objeto de las reivindicaciones

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

37 y 43 y sus dependientes, es obvio frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Asimismo, se dio respuesta a los argumentos del solicitante.

En respuesta al Oficio N° 2074 del 10 de febrero del 2023, el solicitante presentó un capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones y presentó argumentos en favor de la patentabilidad de la invención.

La Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de claridad y nivel inventivo. En cuanto a la claridad, se evidenció que las reivindicaciones 1 a 4 y 5 a 8 no contienen todos los elementos esenciales de la invención, sino que están distribuidos en diferentes reivindicaciones, y reivindicaciones 9 a 12 no están enteramente sustentadas en la descripción porque nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una composición que comprenda una forma cristalina de sepiapterina. En relación con la ausencia de nivel inventivo, se determinó que el contenido de las reivindicaciones 1, 5 y 9, correspondiente a las formas cristalinas D y F de base libre de sepiapterina y composiciones que las contienen, era obvio frente a lo divulgado por los documentos D1 y D3; mientras que el objeto de la reivindicación 13, consistente en un método para obtener la forma cristalina F de sepiapterina, es obvio de acuerdo con lo revelado por las anterioridades D1 y D2.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) **Artículo 45.-** Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales...

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.

En el caso objeto de la presente revisión, se encuentra que las reivindicaciones presentadas consisten en una concreción del pliego reivindicatorio analizado en el segundo requerimiento de fondo, razón por la cual se acepta para estudio.

De la materia reclamada

En el caso objeto de la presente revisión, el pliego reivindicatorio en estudio corresponde al presentado bajo el radicado N° NC2023/0013456 del 11 de octubre de 2023, el cual está conformado por doce (12) reivindicaciones, en las categorías inventivas de producto y procedimiento, por lo que cumple con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000, al reclamar materia que es susceptible de protección.

De la dependencia entre reivindicaciones que pertenecen a categorías inventivas distintas

Resulta necesario aclarar que, aunque la reivindicación de proceso 7 cita por referencia las reivindicaciones de producto 1 y 2, de ninguna manera implica que exista una relación de dependencia entre ellas, toda vez que dicha reclamación se refiere a reclamaciones de diferente categoría inventiva e implica una falsa dependencia entre ellas. Específicamente, la reivindicación 7 consiste en un proceso para obtener el producto de la reivindicación 2, previo aislamiento del producto de la reivindicación 1, pero esto no significa que esta sea dependiente de los productos allí definidos.

Por lo anterior, la reivindicación 7 corresponde una reivindicación independiente en la categoría inventiva de procedimiento, que no es dependiente de las reivindicaciones 1 y 2, las cuales son de la categoría inventiva de producto. Adicionalmente, el posible cumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la reivindicación 1 o 2, de ninguna manera implicaría el reconocimiento de la patentabilidad de la reivindicación 7 ni viceversa.

De la claridad y concisión de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción, así las cosas y una vez revisado el contenido del capítulo reivindicatorio esta Oficina encuentra que persiste la falta de claridad en algunas de las reivindicaciones.

En particular, el objeto de las reivindicaciones 3 a 6 no están enteramente sustentadas en la descripción, toda vez que en el capítulo descriptivo nada se dice sobre el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprendan una forma D cristalina, o una forma F cristalina de base libre de sepiapterina, mucho menos hace referencia a su efecto técnico. Aunque, la sociedad recurrente manifiesta que: **“los Ejemplos de la presente solicitud *sí* mencionan composiciones farmacéuticas que comprenden no sólo las formas**

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

cristalinas reivindicadas, sino elementos como vehículos farmacéuticamente aceptables como líquidos tales como agua o mezcla de líquidos o alcoholes, entre otros”, esta afirmación es imprecisa porque los ejemplos nada dicen de alguna composición farmacéutica que se haya elaborado, y los párrafos citados por el solicitante (ver páginas 50-55) están justo antes de los ejemplos. Adicional a ello, los líquidos mencionados en los ejemplos, no se emplean allí como *vehículos farmacéuticamente aceptables*, sino como solventes para realizar el proceso de obtención de formas cristalinas.

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y por lo tanto presenta características técnicas similares, es decir no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: US9181254 -D1-, US20060040946 -D2- y Brittain H. G. “Polymorphism in Pharmaceutical Solids” -D3-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 29 de noviembre de 2016.

- *De las formas cristalinas D y F de base libre de sepiapterina*

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2 corresponde al documento D1, el cual da a conocer el compuesto cristalino S-sepiapterina y varios métodos de obtención en los cuales se recuperan cristales de dicho compuesto (Col. 32, ejemplo 13; Col. 33, ejemplos 16 y 17; Col. 43, ejemplo 33), así como indica expresamente que la sepiapterina puede separarse de la mezcla de reacción recuperando los cristales precipitados mediante filtración, y que se pueden llevar a cabo tratamientos como cromatografía, recristalización, entre otros (Col. 26, ln. 21-25).

Con base en lo anterior, no es cierta la afirmación del recurrente según la cual “D1 no revela formas cristalinas de sepiapterina ni tampoco contiene una sugerencia de que la sepiapterina exhiba polimorfismo”. Es evidente que el uso del término “cristales” en el antecedente D1 es para referirse a formas cristalinas y no a sólidos en general, como erradamente interpreta el solicitante. Al hacer una lectura detallada del documento D1, hay métodos en los que se obtienen cristales (ver ejemplos 13, 16, 17 y 33), mientras que hay otros en los que no se indica la obtención de cristales, sino el compuesto, que en algunos casos es recuperado mediante cromatografía (ver ejemplos 4, 14, 15).

Ahora bien, en cuanto a la afirmación de la sociedad recurrente sobre los métodos de obtención de los cristales en el documento D1 según la cual “el pH entre 6 y 7 de una solución ácida daría como resultado un exceso de sales inorgánicas que **puede afectar la solubilidad y potencialmente el comportamiento de cristalización de la sepiapterina**”, no indica la imposibilidad de obtener cristales, por el contrario, la

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

anterioridad D1 expresamente refiere que obtiene cristales de S-sepiapterina (ejemplo 17); de hecho, el mismo recurrente acepta que esas condiciones afectan la obtención de cristales, pero no imposibilitan la ocurrencia del fenómeno.

Adicional a ello, la sociedad recurrente da a entender que el hecho de que los cristales del antecedente D1 no estén debidamente caracterizados, *“no proporciona alguna indicación de que la sepiapterina pueda formar cristales de sepiapterina y mucho menos polimorfos cristalinos múltiples”*. Sin embargo, esa afirmación desconoce la enseñanza explícita del documento sobre la formación de cristales de S-sepiapterina (ver ejemplos 13, 16, 17 y 33), y la obtención de cristales de dicho compuesto mediante diversos métodos, con diferentes condiciones, los cuales, según el mismo recurrente, puede afectar la solubilidad y la cristalización, lo cual es un indicio de la formación de cristales diferentes.

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

Aclaradas las enseñanzas del documento D1 esta instancia encuentra que la diferencia cierta entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2, y los cristales de sepiapterina divulgados en el antecedente D1 consiste en que la solicitud se presenta la caracterización mediante el difractograma de rayos X y el perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los polimorfos D y F, respectivamente.

Efecto técnico asociado a la diferencia

Según la sociedad, la estabilidad de las formas reclamadas es sorprendente y *“la sepiapterina se degrada en condiciones ambientales, incluso a temperatura ambiente, en presencia de agua y bajo exposición a la luz solar”* (citando la solicitud PCT), lo cual *“reduce la eficacia de la sepiapterina como medicamento”*. En primer lugar, el texto citado es impreciso, la solicitud PCT (que se presentó en Colombia y corresponde a la solicitud bajo estudio) refiere:

(...) Se sabe que la sepiapterina tiene una estabilidad limitada en soluciones. Por lo demás, ciertas formas de sepiapterina sólida se degradan bajo condiciones oxidativas incluso a temperatura ambiente y en la presencia de la luz. Por consiguiente, existe una necesidad no satisfecha de formas estables en estado sólido de sepiapterina” (descripción, Pág. 2)

Con base en lo anterior, no es precisa la afirmación de la sociedad recurrente según la cual la sepiapterina se degrada en condiciones ambientales, sino ciertas formas de dicho compuesto, y esto bajo unas condiciones específicas, consistentes en condiciones oxidativas. Por otra parte, el hecho de que la sepiapterina tenga estabilidad limitada en soluciones, no es lo mismo que sea inestable en presencia de agua.

Ahora bien, los problemas identificados por el solicitante no son solucionados por las formas cristalinas reclamadas. La inestabilidad en soluciones, o frente a la presencia de agua, no puede ser solucionada por un polimorfo, porque la forma cristalina tiene lugar únicamente en estado sólido, una vez disuelto, esto es en soluciones, no existe la forma sólida de este polimorfo. En segundo lugar, las pruebas aportadas en la solicitud, y citadas por el solicitante, no se hicieron bajo condiciones oxidativas.

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Aunque, la sociedad recurrente cita las Tablas 24 y 25 de la descripción en las que se encuentran los resultados de degradación de las formas cristalinas F y A de sepiapterina. Estos resultados ponen en evidencia que el solicitante caracterizó varios polimorfos y determinó cuál es el más estable. No obstante, en la decisión impugnada se encuentra que el efecto técnico que pretende hacer valer el solicitante ya fue reconocido, así:

(...) El efecto técnico asociado a la diferencia es que la Forma D cristalina caracterizada por el patrón de difracción de rayos X en polvo proporciona una estabilidad mejorada frente a la humedad y la temperatura comparada con la Forma A.

Problema técnico objetivo

Sobre el particular, la sociedad recurrente manifiesta que *“el problema técnico resuelto por la presente invención no es simplemente proporcionar una forma cristalina alternativa sino más bien proporcionar una forma cristalina con propiedades mejoradas”*. En efecto, en la decisión impugnada se planteó como problema técnico objetivo como el suministro de un producto sólido cristalino alternativo, a pesar de que se reconoció el efecto técnico relacionado con la estabilidad frente al polimorfo A. No obstante, la lectura de la citada resolución hace evidente que se valoró el efecto de la estabilidad (Págs. 5, 12 y 13). Al respecto, es importante indicar que el problema técnico objetivo se plantea en relación con el estado de la técnica cercano a la invención, esto es el documento D1, no con formas cristalinas divulgadas por la misma solicitud bajo estudio, por lo que el problema técnico objetivo expuesto en la decisión recurrida es válido. No obstante, y en gracia de discusión, también es viable formular el problema técnico objetivo que resuelve la invención como la necesidad de suministrar formas cristalinas de base libre de sepiapterina con estabilidad mejorada.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Según el recurrente *“no sería obvio, a priori, para un experto en la técnica que las Formas F y D tendrían una estabilidad superior a otras formas de sepiapterina”*. Sin embargo, la sociedad recurrente desconoce en esta afirmación que el nivel inventivo no se valoró *a priori*, sino fue el resultado de la aplicación del método problema solución, en el que también se tuvo en cuenta la información divulgada en el documento D3.

Frente a la anterioridad D3 se precisa que, contrario a lo afirmado por la sociedad recurrente, no es un simple artículo de revisión general, sino un libro que estudia el fenómeno de polimorfismo en sólidos farmacéuticos. Si bien es cierto, el antecedente D3 no revela la sepiapterina o formas cristalinas de esta (lo cual está anticipado por el documento D1), sí indica expresamente que los polimorfos de los compuestos farmacéuticos, siendo la sepiapterina uno de estos, exhiben diferentes propiedades físicas que afectan la formulación, disponibilidad del activo, entre otras, por lo que señala la importancia de determinar las diferentes formas cristalinas del principio activo y de seleccionar la más estable de estas (Pág. 2 a 3) y refiere los métodos de caracterización de las formas cristalinas.

Entonces, la diferencia en la estabilidad entre formas cristalinas de un mismo compuesto no es inesperada, por el contrario, es obvio de acuerdo con las enseñanzas del documento D3. Una persona del oficio normalmente versada en la materia ante la necesidad de formas cristalinas estables de sepiapterina, sabiendo que dicho compuesto se puede aislar en cristales tal como lo enseña D1, aplicaría los conocimientos sobre las

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

formas cristalinas de compuestos farmacéuticos del documento D3, seleccionando así la forma más estable y llegando al objeto de las reivindicaciones 1 y 2, por lo que carecen de nivel inventivo.

Según el recurrente, *“el simple hecho de que D3 revele ciertos métodos que podrían ser útiles para formar polimorfos y ciertas propiedades beneficiosas que podrían resultar no es suficiente para impartir una motivación para llegar a las formas cristalinas actualmente reivindicadas...”*, apreciación que no es acertada porque, tal como enseña el documento D3, *“hay que determinar cuál forma cristalina es la más estable, porque a menos que circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esa forma será la elegida para continuar el desarrollo”* (p. 3). Entonces, seleccionar la forma cristalina más estable consiste en la aplicación directa de las enseñanzas del documento D3, en la sepiapterina divulgada en D1, por lo que, para el caso en concreto, no es aplicable la afirmación genérica según la cual *“el polimorfismo es un fenómeno altamente complejo e impredecible”*, porque en el caso bajo estudio hay orientación específica para su obtención en el arte previo.

El mismo razonamiento aplica en el caso de las composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas D o F de base libre de sepiapterina. Según el criterio del recurrente *“las reivindicaciones alusivas a una composición farmacéutica que comprende dichas formas cristalinas... dependen de las nuevas reivindicaciones 1 y 2”*, por lo que también carecen de nivel inventivo.

En particular, el documento D1 ya divulgaba que la sepiapterina es un *“fármaco terapéutico y profiláctico para disfunciones cerebrales (Documento Patente 1 <WO2011/132435)>”* y el documento D3 también hace referencia al hecho que es necesario determinar cuál es la forma cristalina más estable para avanzar con el proceso de desarrollo del medicamento (p. 3), por lo que resulta obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia disponer dentro de una composición farmacéutica las formas cristalinas que considere más estables de sepiapterina.

- *Del método para preparar la forma F cristalina de base libre de sepiapterina*

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 corresponde al documento D1, el cual da a conocer el compuesto cristalino S-sepiapterina y varios métodos de obtención en los cuales se recuperan cristales de dicho compuesto (Col. 32, ejemplo 13; Col. 33, ejemplos 16 y 17; Col. 43, ejemplo 33), así como indica expresamente que la sepiapterina puede separarse de la mezcla de reacción recuperando los cristales precipitados mediante filtración, y que se pueden llevar a cabo tratamientos como cromatografía, recristalización, entre otros (Col. 26, ln. 21-25).

Según, la sociedad recurrente *“los Ejemplos divulgados en D1 no proporcionan suficiente información para determinar qué se produjo o incluso para reproducir los resultados”*. Sin embargo, la lectura del documento D1 evidencia que se produjeron cristales de sepiapterina (Ver ejemplos 13, 16, 17 y 33). De hecho, el mismo recurrente reconoce que uno de los solventes empleado en la obtención de cristales de sepiapterina es agua, lo cual se puede apreciar en los ejemplos 16 y 17 del antecedente D1. También refiere que las condiciones de cristalización son desconocidas, situación similar a las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio, puesto que no indica la proporción de los solventes dentro de las mezclas ni tampoco las condiciones de filtración de la forma D.

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Aunque, la sociedad recurrente afirma que el método de preparación de las formas cristalinas en la anterioridad D1 no es evidente, en los ejemplos se puede ver algunas etapas en común, como: la adición de agua, el aislamiento de los cristales mediante filtración y el secado de los cristales obtenidos (Ejemplos 13, 16 y 17). De manera que el documento D1 orienta sobre como obtener formas cristalinas de sepiapterina.

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el método para obtener cristales de sepiapterina en D1 consiste en que se aísla la forma D y se seca entre 40 a 60°C durante entre 0,5 y 10 horas para obtener la forma F.

Efecto técnico asociado a la diferencia

En este punto, se reitera que no se evidencia efecto técnico alguno asociado a la diferencia entre la invención y el método del documento D1, frente a lo cual el recurrente tampoco hizo manifestación alguna.

Problema técnico objetivo

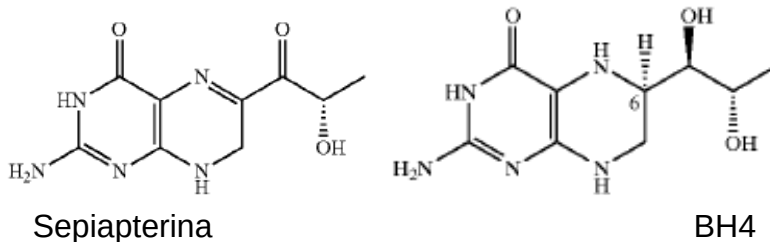
Con base en lo anterior, el problema técnico objetivo corresponde al trasladado en la decisión impugnada “¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de obtener un método alternativo?”, resulta válido.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Respecto a la solución al problema técnico objetivo esta instancia encuentra que ya estaba prevista en el antecedente D2, el cual enseña de manera específica que la forma E puede transformarse en el polimorfo J -al secarse al vacío a temperaturas moderadas, 20°C a 50°C, y a presiones entre 0 y 100 mbar-, siendo la forma E adecuada para formulaciones debido a su estabilidad a humedades relativas altas (Párr. 0154). Asimismo, la anterioridad D2 divulga métodos para preparar formas cristalinas de BH4 (análogo farmacológico y estructural de s-sepiapterina) que comprende convertir la forma B dispersando la otra forma de BH4 en un solvente a temperatura ambiente, agitar la suspensión durante un tiempo suficiente para producir la forma B, aislar la forma B cristalina y eliminar el solvente de la forma aislada B; dentro de los solventes adecuados para preparar la suspensión incluyen, entre otros etanol, isopropanol y acetato de isopropilo o mezclas de disolventes (Párr. 0123, 0124).

La sociedad recurrente señala que “D2 se dirige a métodos de preparación de formas sólidas de tetrahidrobiopterina (BH4), no de sepiapterina”, lo cual es cierto; no obstante, el documento D1 ya enseña métodos para la obtención de cristales de sepiapterina, y el documento D2 resulta útil porque la BH4 es semejante estructural y farmacológicamente a la sepiapterina y, la persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo los métodos para obtener cristales de sepiapterina divulgados en D1, tendría motivación a emplear las técnicas empleadas en el documento D2 (el que y el cómo debería modificar los métodos de D1), con una razonable expectativa de éxito, habida cuenta de la semejanza entre los compuestos:

Ref. Expediente N° NC2019/0006018



De manera que el procedimiento bajo estudio se deriva de manera obvia de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, por lo que la reivindicación 7 y sus dependientes carecen de nivel inventivo.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 52552 de 31 de agosto de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a PTC THERAPEUTICS MP, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 19 de diciembre de 2025

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: DIEGO ANDRES
SOLANO OSORIO
Fecha: 2025.12.24
12:03:35 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**



Resolución N° 107998

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

