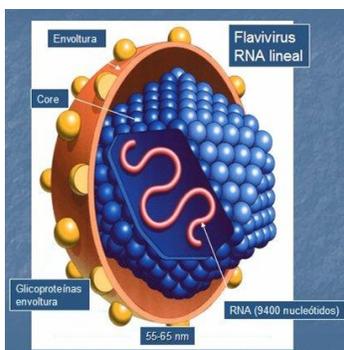


PATENTE DE INVENCIÓN QUIMICA FARMACEUTICA. -

Resolución de Rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039, carece de Nivel Inventivo.

| |
|---|
| Solicitud de Patente |
| Solicitud N° 716-2011 |
| Título: “Formas cristalina 6 de (S)-isopropil-2-(((S) (((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il) -4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2il) metoxi) (fenoxi) fosforil) amino) propanoato; composición y combinación farmacéutica; y su uso para tratar una infección por el virus de la hepatitis C” |
| <p style="text-align: center;">Carece de Nivel Inventivo. TDPI Confirma.</p> <p style="text-align: center;">Nuevas Formas Cristalinas.</p> <p style="text-align: center;">Demostración Empírica de No Obiedad de las Formas Cristalinas.</p> <p style="text-align: center;">Ventajas de Propiedades Biológicas.</p> <p style="text-align: center;">Problema Técnico Tratar una Infección por Virus de Hepatitis C.</p> |

Con fecha treinta y uno de marzo abril del año dos mil once, Pharmasset Inc., hoy Gilead Pharmasset LLC, presentó un requerimiento de patente titulado originalmente como “FOSFORAMIDATOS DE NUCLEÓSIDOS” declarando tres prioridades norteamericanas (US 61/319.513 del 31-03-2010; US 12/783.680 del 20-05-2010; US 61/319.548 del 31-03-2010).



El campo de aplicación de la solicitud está referido a la enfermedad de la hepatitis C, causada por el virus HCV, miembro de la familia de los flavivirus. El mecanismo de replicación del HCV es incierto dada la imposibilidad de hacer crecer en cultivos celulares. No obstante, para la ciencia es indudable que los humanos son el reservorio y su transmisión es por vía sanguínea, sexual y de madre a hijo. Con todo, resulta indeterminado si la transmisión de la madre es vía placentaria o al momento del nacimiento.

Las estadísticas señalan que la hepatitis crónica o cirrosis, sólo ocurre en aproximadamente el 10% de los casos de Hepatitis C. La infección con HCV se diagnostica por la detección de anticuerpos contra el HCV en una prueba denominada ELISA. El tratamiento para la hepatitis C crónica, consiste en el uso de interferón alfa, que puede mitigar los síntomas, pero no elimina el estado de portador.

No existen vacunas ni tampoco sueros contra el virus.

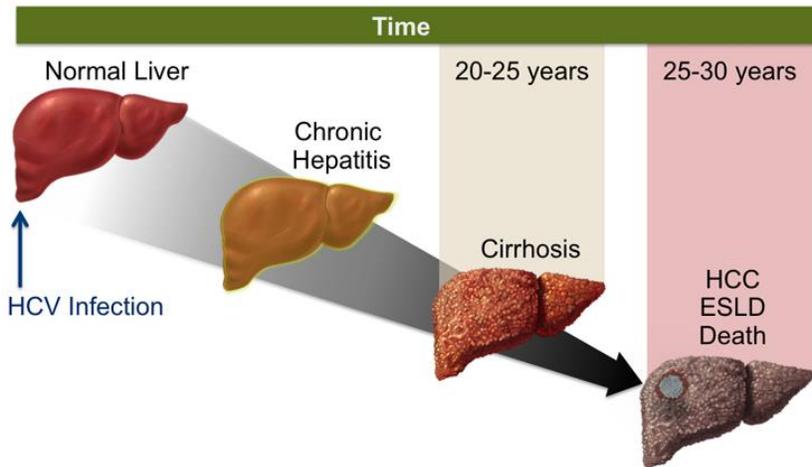
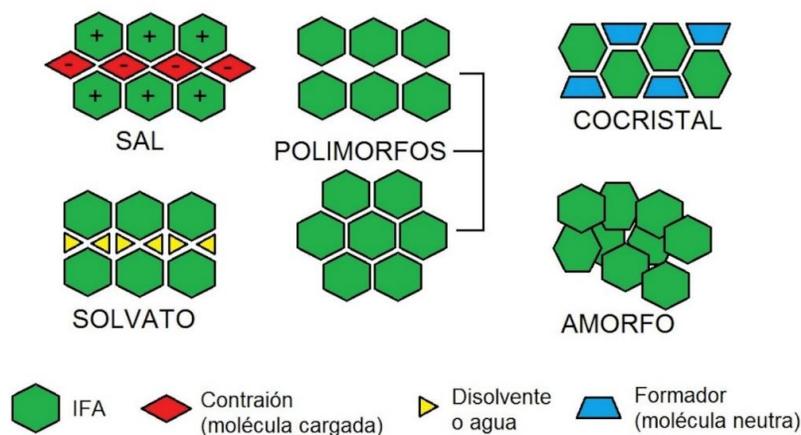


Figura 3: Posibles desarrollos patológicos en el tiempo a partir de una infección por hepatitis C.

Otro tema a considerar, dentro del campo de esta invención es el Polimorfismo, entendido como la condición en la que un compuesto químico sólido existe en más de una forma cristalina. Las formas difieren algo en las propiedades físicas y, a veces, químicas, aunque sus soluciones y vapores son idénticos. Además, algunas variaciones adicionales se pueden encontrar, como son sales, solvatos, cocrystalos y sustancias amorfas.



La resolución de INAPI, notificada con fecha veinticinco de noviembre del año dos mil quince, rechazó la solicitud de patente de invención por carecer del nivel inventivo exigido por el artículo 35 de la Ley de Propiedad Industrial, refiriéndose a un pliego de reivindicaciones presentado por el solicitante como respuesta al informe de peritos número dos. En esta resolución establece que se considera como documento más cercano el D5 WO2008/121634 (equivalente a CL902-08), el cual describe compuestos derivados de nucleósido fosoramidatos, composición farmacéutica que los comprende, y el uso para el tratamiento de una infección viral como hepatitis A y C, virus de fiebre amarilla, virus del dengue, entre otros.

Según el resolutor de primer grado, el problema técnico que pretendía resolver en la solicitud de autos era encontrar un polimorfo del compuesto (S)-isopropil-2-(((S)-(((2R,3RAR,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-4-f1uoro-3-hidroxi-4 metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino) propanoato que presente estabilidad mejorada.

La Resolución de INAPI señaló, que es una materia de conocimiento común que los cristales pueden presentar cambios en los puntos de fusión y otras propiedades

fisicoquímicas. Además, desde el punto de vista farmacéutico, la presencia de un nuevo polimorfo debe encontrarse asociado a un efecto técnico, ya sea en parámetros de solubilidad, compactación del polvo, propiedades de flujo, entre otras, que permitan obtener un producto con mayor estabilidad o biodisponibilidad.

El fallo señala: “Dado que, para un experto medio en la materia, es de conocimiento general que, variando la naturaleza o cantidad de disolvente, temperatura, agitación entre otros parámetros, se puede obtener un polimorfo, el mero hecho de describir el nuevo polimorfo no le otorga nivel inventivo, y por lo tanto el desarrollo de éste no puede reconocerse en sí la solución a un problema de la técnica. Debe tenerse en cuenta, que se le puede atribuir nivel inventivo, a una nueva forma descrita de un compuesto conocido, cuando presenta ventajas técnicas que han sido comparadas con el estado de la técnica más cercano, que puede corresponder a otros polimorfos o a un compuesto base.” Sin embargo, esto no ocurrió en la descripción de la solicitud de autos, donde la comparación se hizo dentro de las divulgaciones del mismo inventor, y el solicitante no demostró el efecto técnico que presentaba su invención por sobre el estado del arte descrito D5 WO2008/121634. Por lo anterior, se consideró que la solicitud carecía de nivel inventivo, requisito establecido en el artículo 35 de la Ley 19.039”.

El solicitante, Gilead Pharmasset LLC, interpuso recurso de apelación, afirmando que lo solicitado tendría nivel inventivo y, además, que en el Pliego de 15 cláusulas objeto de análisis, la cláusula principal fue enmendada en forma equivalente a la patente miembro de familia concedida en Europa.

Además, argumentó que la solicitud tiene nivel inventivo en atención a que D5 no divulga la forma amorfa del compuesto de esta invención, sin que sea necesario presentar antecedentes o datos comparativos para diferenciarlo de la presente forma cristalina, en cuanto a sus efectos técnicos y demostración del nivel inventivo; adicionalmente, no se exponen evidencias que el compuesto 25 de D5 sea sólido o amorfo y que tal compuesto sea el parámetro para diferenciar el efecto técnico y demostrar el nivel inventivo.

Hace presente además que pliegos similares han sido parte de solicitudes concedidas en Estados Unidos, territorios de la Unión Africana, Panamá y Sud África.

Después de la vista de la causa el TDPI estimó necesario oír la opinión de un perito en segunda instancia, designándose al efecto a don Pablo Cañón Amengual, Master en Ciencias, Bioquímico, quien con fecha tres de septiembre del año dos mil dieciocho emitió un nuevo informe, en el que expresó que a su juicio la solicitud de autos carecía de nivel inventivo, ya que no cumplía con los requisitos del artículo 35 de la Ley de Propiedad Industrial. En primer término, hizo presente que el problema técnico corresponde al tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Enfatizó que las opciones de tratamiento para las personas infectadas son limitadas y consisten en el uso de inmunoterapia con interferón α -recombinante, solo o en combinación con ribavirina. Este tratamiento se limita en su eficacia clínica y solo el 50% de los pacientes tratados responden a la terapia. Como solución, señala el experto, el recurrente propuso una terapia más eficaz y nueva que consiste en el uso de la forma cristalina 6 del compuesto (S)-isopropil 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il) metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato. El recurrente reivindicó el compuesto, la composición farmacéutica y su uso del mismo.

En primer término, el experto señaló que el documento más cercano en el estado del arte correspondía al individualizado en primera instancia como D5 (WO 2008/121634 A2) que

enseña prodrogas del tipo fosfoamidatos de nucleósidos, para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos, y donde estos derivados pueden ser el compuesto propiamente tal, sus estereoisómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos o formas cristalinas de cualquiera de éstos, representado por la fórmula I. Se reivindica también usos y procesos para preparar cada uno de los compuestos. En la reivindicación 2 del documento D5, que reivindica un estereoisómero, sal, hidrato o cristal de entre 80 compuestos, todas especificaciones de la Fórmula I, se encontró que el número 25 corresponde a la misma molécula que reivindica la presente solicitud. Además, indicó, estos compuestos son útiles en el tratamiento de las enfermedades virales, entre las que se encuentra la infección por el virus de la Hepatitis C, tal como se señala en la reivindicación 5 de dicho documento.

El perito señaló que la solicitud presenta toda la caracterización de la forma cristalina 6 en virtud de su patrón de difracción de rayos X. Dicha caracterización no se encuentra en D5, así como tampoco los diversos procedimientos que permiten obtener distintos polimorfos y formas cristalinas, ni las mediciones termodinámicas. Esto permite diferenciar con detalle la forma cristalina 6 del compuesto reivindicado, particularmente en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas como estabilidad y punto de fusión.

Finalmente, respecto a la ventaja o avance en relación al estado del arte, el experto informó que toda la evidencia experimental que existe en la solicitud respecto al efecto biológico del compuesto reivindicado, corresponde a la medición del porcentaje de inhibición de replicación del virus en cultivos celulares que fueron tratados con los denominados compuestos 4. En consecuencia, no hay ninguna evidencia experimental de ventajas en términos biológicos de la forma cristalina 6 respecto a las otras. Tampoco existe comparación con respecto al compuesto 25 del documento D5 (que corresponde a la misma molécula que reivindica la presente solicitud)

Con estos antecedentes, por sentencia, de fecha dieciséis de noviembre del año dos mil dieciocho, el Tribunal de Propiedad Industrial resolvió confirmar lo resuelto por INAPI, estableciendo como premisa que en autos se discutió sobre el patentamiento de una forma cristalina, moléculas sobre las cuales existe una asentada doctrina en función de su registro:

“En efecto, tal como dice el señor perito, respecto al nivel inventivo, hay relativo consenso entre quienes aceptan el patentamiento, que no es suficiente la sola obtención de la forma cristalina para superar el nivel inventivo, porque simplemente es la reexpresión de aquello que existe, y se hace necesario demostrar que no resulta obvio ni derivable de manera evidente para alguien versado en el área. Así, se exige la demostración de un avance o desarrollo no evidente ni deducible del estado del arte, respecto del cual, se exige que exista demostración empírica”.

En la sentencia se indica que los resolutores toman nota de lo expresado por el recurrente en torno a que la forma cristalina 6 a la que restringió su invención, presentaría características y propiedades ventajosas e inesperadas y se trataría de una forma cristalina anhidra, más estable y con un elevado punto de fusión superior a los 123°C, además es no-higroscópica, lo que le otorgaría ventajas evidentes e inesperadas respecto de las formas cristalinas previas.

Con todo, para el sentenciador, atendido que el problema técnico consistía en encontrar alternativas más eficientes en el tratamiento de la infección por hepatitis C, y no en obtener una forma cristalina más estable que otras, lo alegado es extemporáneo y

sorpresivo, ya que si bien pudiese ser efectivo lo dicho, al demostrar que la forma cristalina es anhidra, más estable, con un elevado punto de fusión superior a los 123°C, no-higroscópica, estas características le otorgan ventajas que resultan apreciadas en el sector farmacéutico, pero no son capaces de hacer girar el análisis del nivel inventivo en su favor, dado que el recurrente lo que debió demostrar eran las propiedades biológicas mejoradas en contra del virus de la hepatitis C, nada de lo cual acreditó, resultando entonces que no se encontró base plausible en los antecedentes que permitieran apoyar la altura inventiva de la solicitud de autos.

En contra de lo resuelto no se recurrió de casación, quedando ejecutoriado el rechazo.

ROL TDPI N° 183-2017
VHR-MAQ-CIM.

AMTV.-
09-04-2019