

## PATENTE DE INVENCIÓN QUÍMICA FARMACÉUTICA

**Resolución de rechazo:** Artículo 35 de la Ley 19.039 sobre Propiedad Industrial

<b>Solicitud de Patente</b> 201701561	
Forma cristalina de citrato de 6-((1r,2s)-2-aminociclohexilamino)-7-fluoro-4-(1-metil-1h-pirazol-4-il)-1h-pirrol[3,4-c]piridina-3(2h)-ona; composición farmacéutica; y su uso para tratar un cáncer enfermedades tales como cáncer tal como leucemia o linfoma.	
<b>Solicitante:</b>	TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED
<p><b>INAPI rechazo por nivel inventivo</b></p> <p><b>TDPI confirma</b></p> <p><b>Formas cristalinas, propiedades y diferencias.</b><sup>i ii</sup></p> <p><b>Ausencia de demostración de las ventajas de formas cristalinas.</b></p> <p><b>Higroscopia</b></p>	

Con fecha quince de junio del año dos mil diecisiete la sociedad japonesa Takeda Pharmaceuticals Company Limited, presentó un requerimiento para patentar una forma cristalina de citrato del compuesto 1, una composición farmacéutica y su uso para tratar enfermedades tales como el cáncer, leucemia o linfomas.

La solicitud describe entidades químicas que inhibe la actividad de la tirosina cinasa del bazo (SYK) útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, respecto de la cual Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos AG., interpuso una demanda de oposición fundada en los artículos 5, 31, 32, 33 y demás disposiciones pertinentes de la Ley N° 19.039, solicitando su rechazo total.

Por sentencia definitiva del Instituto Nacional de Propiedad Industrial notificada con fecha dieciocho de agosto del año dos mil veintiuno, se rechazó la demanda y también el registro señalando que la patente no cumplía con el requisito de nivel inventivo del artículo 35 de la Ley 19.039, citando al efecto los documentos D1 y D2.<sup>iii</sup>

El solicitante interpuso un recurso de apelación acompañando un nuevo pliego de reivindicaciones, señalando que a partir del reconocimiento que efectúa el examinador

sobre la novedad de la forma cristalina de citrato del compuesto 1, no se entiende la objeción por nivel inventivo a falta de una enseñanza, sugerencia o motivación que hubiese llevado al experto desde la divulgación general del documento D1 (D2) a obtener la forma cristalina específica tal como se indica en la reivindicación 1, la cual señala que se trata de una forma polimórfica única, no higroscópica y térmicamente estable a diferencia del clorhidrato del compuesto 1 del Ejemplo 30 de (D1) (=D2) que es higroscópica, polimórfica o puede tener uno o múltiples hidratos.

Después de la vista de la causa el Tribunal requirió un informe a fin de que la experta Vanessa Ziebrecht Rabaglio, químico farmacéutico, se pronunciara sobre las características que poseía la invención respecto del estado del arte conocido especialmente D1 y D2 y los demás antecedentes invocados que fueran relevantes; especialmente si era efectivo que los ejemplos y antecedentes aportados no permitían demostrar los beneficios de la invención y cuál era la importancia de la **higroscopía** de los compuestos comparados.

En su informe la profesional sostiene que el último pliego, presentado en segunda instancia, se estructura a través de tres ramas de reivindicaciones, donde las cláusulas 1 a 4 que apuntan a una **forma cristalina** de citrato del compuesto 1, las cláusulas 5 a 8 se refieren a **composiciones farmacéuticas** y las cláusulas 9 a 14 se refieren al **uso** de estas.<sup>iv</sup>

Con relación a la consulta sobre la higroscopía de los compuestos señala que el término se refiere a fármacos que absorben cantidades significativas de humedad atmosférica cuando se exponen a diferentes condiciones de (HR), pudiendo afectar la vida del fármaco durante su almacenamiento, el flujo, las propiedades de manipulación y el procesamiento de la composición, entre otras.

La profesional coincide en que el problema técnico es proveer una forma cristalina de **citrato del compuesto 1**, la composición farmacéutica y su uso para tratar un cáncer. Señala que las figuras 1 a 66 describen compuestos de **forma cristalina** de las formas 1 y 2 de la sal de citrato del compuesto 1v. Al efecto la Sra. Ziebrecht Rabaglio señala que el solicitante describe las virtudes de la invención desde el punto de vista de su estabilidad y **no higroscopía**, lo que implicaría un efecto sorprendente y no predicho por un experto en la materia basándose en la divulgación del estado del arte.

No obstante, para la experta más allá de estas cualidades, la solicitud falla en no incluir una referencia a cuál sería la importancia de la higroscopía del compuesto reivindicado frente a los compuestos comparados o del arte previo, por lo que no alcanza a superar las objeciones de la instancia siendo su conclusión que los ejemplos y antecedentes aportados no demuestran los beneficios específicos de la invención.

Por sentencia de fecha veinte de julio del año dos mil veintitrés el tribunal de apelación resuelve rechazar el recurso de apelación y confirmar la sentencia apelada toda vez que no existen resultados experimentales cuantitativos que permitan distinguir cuál sería la ventaja técnica asociada al disponer de la forma cristalina del citrato del compuesto 1 no higroscópica y térmicamente estable frente al estado del arte. En contra de lo resuelto no se recurrió de casación.

MAF-AMTV

08-08-2023

<sup>i</sup> **Formas cristalinas.** Algunas estructuras químicas presentan la propiedad de poder presentarse bajo diferentes formas físicas, con diferente ordenamiento espacial entre ellas, lo que se conoce como polimorfismo (muchas formas), lo que puede otorgar diferencias en sus propiedades. Esta característica se puede manejar modificando variables tales como: temperatura, agitación, cantidad, naturaleza y pureza del disolvente, entre otras. Por su parte, la expresión formas cristalinas, se utiliza para describir una estructura física de los productos químicos, contraponiendo a su expresión opuesta, las formas amorfas (que corresponden a una precipitación desordenada del producto o soluto en el disolvente que lo contiene).

En otros términos, lo que sucede es que una misma entidad química puede tener una determinada estructura física y bajo ciertas condiciones poseer otra. En estos casos, lo que reivindican las solicitudes de patentes, son determinadas propiedades deseadas que se presentan en la entidad química, cuando se estructura en la forma que no le es habitual, normalmente la estructura amorfa se ha obtenido primero y la forma cristalina es un avance en el estado del arte. Un cristal es un sólido homogéneo que presenta una estructura interior ordenada de sus partículas reticulares (cualquiera que sea, átomo, ion o molécula). Los cristales están formados por la unión de partículas dispuestas de forma regular siguiendo un esquema determinado que se reproduce, en forma y orientación, en todo el cristal y que crea una red tridimensional, es decir, se encuentran organizados de forma simétrica en redes elementales, que se repiten indefinidamente formando una estructura cristalina. En el caso de las formas cristalinas, normalmente se reivindica una mejora en las propiedades farmacocinéticas del producto que se pretende patentar, el problema es que la obtención de una forma cristalina por sí misma, no es capaz de demostrar la existencia de un avance sustancial por sobre lo naturalmente esperado. En otras palabras, se pretende patentar la sola obtención de una forma cristalina, sin la existencia de un efecto que permita atribuirle nivel inventivo a la misma, ya que es sabido que con estas modificaciones se puede obtener un cambio en solubilidad, propiedades de flujo, estabilidad o compactación; no puede por el solo hecho de lograr la forma cristalina esperar que sea patentable. **(Fuente. Informe Sr. Pablo Cañón Amengual, Ingeniero en Biotecnología. Perito TDPI)**

<sup>ii</sup> Los sólidos farmacéuticos se pueden clasificar como sólidos cristalinos, que tienen disposiciones regulares de moléculas que se repiten en tres dimensiones, o sólidos amorfos, que carecen del orden de largo alcance presente en cristales. Los sólidos cristalinos pueden existir en forma cristalina como polimorfos, solvatos o hidratos. **(Fuente: Vippagunta, S.R. Brittain, H. G. & Grant, D.J.W. crystalline solids. Adv. Drug Deliv. Re. 48, 3-26 (2001). Review of the structure and properties of crystalline Pharmaceuticals.)**

<sup>iii</sup> D1 (EP 2516434 A1) = D2 (CL 201201745) describen derivados de pirrolidinona heteroaromáticos fusionados de fórmula 1 que inhiben la actividad de la tirosina cinasa del bazo (SYK) y composiciones farmacéuticas, útiles en el tratamiento de trastornos y afecciones que afectan al sistema inmunitario y la inflamación, como el dolor, inflamación y cáncer, entre otras enfermedades.

<sup>iv</sup> R1: Una forma cristalina de citrato de 6-((1R,2S)-2- aminociclohexilamino)-7- fluoro-4-(1-metil-1Hpirazol-4-il)-1H-pirrol[3,4-c]piridina-3(2H)-ona, CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos-x de polvo (XRPD) usando radiación Cu K $\alpha$  que comprende picos en ángulos 2 $\theta$  de 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2° y 20,7°  $\pm$  0,2 grados.

<sup>v</sup> Las Figuras 1, 2, 3 y 4 tienen relación con la Forma cristalina 1 (citrato del compuesto 1) y las Figuras 5, 6, 7 y 8 tienen relación con la Forma amorfa 2 (citrato del compuesto 1). Las Figuras 9, 10, 11 y 12 tienen relación con la Forma cristalina 3 (clorhidrato dihidrato del compuesto 1). Las Figuras 13, 14, 15 y 16 tienen relación con la Forma cristalina 4 (clorhidrato del compuesto 1), las Figuras 17, 18, 19 y 20 tienen relación con la Forma cristalina 5 (clorhidrato del compuesto 1) y las Figuras 25, 26, 27 y 28 tienen relación con la Forma cristalina 7 (clorhidrato del compuesto 1). Las Figuras 21, 22, 23 y 24 tienen relación con la Forma amorfa 6 (clorhidrato del compuesto 1). Las Figuras 29, 30, 31 y 32 tienen relación con la Forma cristalina 8 (clorhidrato hidrato del compuesto 1). Las Figuras 33, 34 y 35 tienen relación con la Forma cristalina 9 (clorhidrato hidrato del compuesto 1), las Figuras 36, 37 y 38 tienen relación con la Forma cristalina 10 (clorhidrato hidrato del compuesto 1) y las Figuras 39, 40 y 41 tienen relación con la Forma cristalina 11 (clorhidrato hidrato del compuesto 1). Las Figuras 42, 43, 44 y 45 tienen relación con la Forma cristalina 12 (base libre del Compuesto 1) y las Figuras 46, 47, 48 y 49 tienen relación con la Forma cristalina 13 (base libre del Compuesto 1). Las Figuras 50, 51, 52 y 53 tienen relación con la Forma cristalina 14 (base libre hemidrato del Compuesto 1). Las Figuras 54, 55, 56 y 57 tienen relación con la Forma cristalina 15 (base libre monohidrato del Compuesto 1) y las Figuras 62, 63, 64 y 65 tienen relación con la Forma cristalina 17 (base libre monohidrato del Compuesto 1). Las Figuras 58, 59, 60 y 61 tienen relación con la Forma cristalina 16 (base libre trihidrato del Compuesto 1). La Figura 66 muestra las interconversiones entre el Compuesto 1 formas clorhidratos.