



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE
PATENTABILIDAD DE LOS
POLIMORFOS FARMACÉUTICOS EN
EL PERÚ

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN
PROPIEDAD INTELECTUAL CON
MENCIÓN EN DERECHO FARMACÉUTICO

CYNTHIA FIORELLA HUAMAN TORRES

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Diego Francoise Ortega-Sanabria

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Mg. Jose Alejandro Josán Aguilar

PRESIDENTE

Mg. Maritza Iglesias Galiano

VOCAL

Mg. Maritza Reategui Valdiviezo

SECRETARIA

A María Auxiliadora, por ser la principal guía en mi vida.

A mi esposo Miguel, por su apoyo incondicional.

A mis padres, por la confianza de siempre.

A mi hija Luciana, por ser la principal razón de mis luchas y sonrisas.

A mi hermana Katia, por enseñarme a no rendirme.

A la música, especialmente a las canciones de Jimin, por acompañarme durante

las largas noches de redacción del presente trabajo.

EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD DE LOS POLIMORFOS FARMACÉUTICOS EN EL PERÚ

ORIGINALITY REPORT

19% SIMILARITY INDEX	19% INTERNET SOURCES	5% PUBLICATIONS	6% STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	ezproxybib.pucp.edu.pe Internet Source	1%
2	apps.who.int Internet Source	1%
3	www.indecopi.gob.pe Internet Source	1%
4	repositorio.uned.ac.cr Internet Source	1%
5	patents.glgoo.top Internet Source	<1%
6	agepi.gov.md Internet Source	<1%
7	vdocuments.es Internet Source	<1%
8	andina.vlex.com Internet Source	<1%
9	tangara.uis.edu.co Internet Source	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

GLOSARIO

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVOS.....	6
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	7
3.1.	REQUISITOS DE PATENTABILIDAD SEGÚN LA DECISIÓN 486.....	7
3.2.	LINEAMIENTOS PARA EL ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD SEGÚN EL NUEVO MANUAL ANDINO PARA EL EXAMEN DE PATENTES.....	9
3.3.	ANÁLISIS DEL NUEVO MANUAL ANDINO DE LA COMUNIDAD ANDINA Y SU CORRESPONDENCIA CON LA DECISIÓN 486.....	18
3.4.	ANÁLISIS DE CASOS DE SOLICITUDES DE PATENTE DE POLIMORFOS FARMACÉUTICOS EXAMINADOS EN EL PERÚ.....	21
IV.	CONCLUSIONES.....	46
V.	RECOMENDACIONES.....	48
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
VII.	ANEXOS	

RESUMEN

La protección a través de patentes es fundamental para la industria farmacéutica, no solo porque promueve la investigación de nuevos principios activos, sino que también genera un beneficio económico significativo para dicho sector. Sin embargo, se ha detectado una controversia relacionada con un tipo específico de patente farmacéutica: los polimorfos. Esto es debido a que muchos Examinadores han indicado que dichos polimorfos son obtenidos de manera común y obvia, por lo que no deberían ser considerados como materia patentable. Asimismo, durante el año 2022, se ha publicado un nuevo Manual Andino para el Examen de patentes que ha establecido directrices más específicas para el análisis de este tipo de solicitudes de patente en el Perú. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo de investigación es evaluar los actuales lineamientos para determinar si un polimorfo farmacéutico debe ser patentable o no. Con ello se espera llegar a establecer si la actual legislación relacionada con la patentabilidad de una invención es adecuada y cómo puede afectar en el número de patentes otorgadas relacionadas con polimorfos farmacéuticos en el Perú.

PALABRAS CLAVES

Patentabilidad, Polimorfos farmacéuticos, Novedad, Nivel inventivo, Aplicación industrial, Difracción de rayos X.

ABSTRACT

Protection through patents is essential for the pharmaceutical industry, not only because it promotes research into new active pharmaceutical ingredients (APIs), but also generates a significant economic benefit for said sector. However, a controversy related to a specific type of pharmaceutical patent has been detected: polymorphs. This is because many examiners have indicated that said polymorphs are obtained in a common and obvious way, so they should not be considered patentable subject matter. In addition, during the year 2022, a new Andean Manual for the Examination of Patents has been published, which has established more specific guidelines for the analysis of this type of patent applications. Therefore, the objective of this research is evaluating the current guidelines to determine whether a pharmaceutical polymorph should be patentable or not. This is expected to prove whether the current legislation related to the patentability of an invention is adequate and how it may affect the number of granted patents related to pharmaceutical polymorphs in Peru.

KEY WORDS

Patentability, Pharmaceutical polymorphs, Novelty, Inventive step, Industrial application, X-ray diffraction.

GLOSARIO

Comunidad Andina (CAN): La Comunidad Andina, integrada por Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú, es un organismo internacional líder en integración que trabaja por el mejoramiento de la calidad de vida de todos los ciudadanos que la conforman.

Decisión 486: Es el Régimen Común de la Propiedad Industrial de la Comunidad Andina de Naciones que contiene normas de obligatorio cumplimiento sobre la protección de la propiedad industrial para los países miembros de la CAN.

Difracción de rayos X: Herramienta analítica que nos permite determinar la geometría tridimensional de materiales cristalinos. Implica el uso de radiaciones electromagnéticas, es decir, rayos X, para elaborar el espacio interatómico dentro de un cristal.

Examen técnico o examen de patentabilidad: Es el examen por medio del cual se determina si un invento es patentable, es decir, si cumple con los requisitos establecidos en la legislación para la concesión de la patente.

Examinador de patentes: Funcionario público, con formación técnica-científica, que realiza el examen técnico o examen de Patentabilidad.

Estado de la técnica: Constituido por toda la información que ha sido puesta a disposición del público en cualquier lugar del mundo de forma escrita, oral o mediante cualquier otro medio.

Manual Andino para el Examen de patentes: Guía práctica para realizar el examen de patentabilidad de solicitudes de patentes de invención en cualquiera de los países miembros de la CAN.

Memoria descriptiva: Parte de la solicitud de patente que explica el invento, sustenta las reivindicaciones y describe los antecedentes, es decir, lo que existe en el estado de la técnica.

Patente de invención: Título de propiedad que otorga el Estado a una persona natural o jurídica para explotar, de manera exclusiva, un invento dentro del territorio peruano y por un plazo de tiempo limitado

Polimorfo farmacéutico: Capacidad de un material sólido, en este caso de un compuesto farmacéutico, de existir en más de una forma o estructura cristalina.

Reivindicaciones: Definen la materia que se desea proteger a través de una patente de invención y deben estar enteramente sustentadas en Memoria descriptiva. La redacción de las reivindicaciones debe ser clara porque estas definen el alcance de la protección y, por ello, de la sola lectura del texto de las reivindicaciones se debe poder comprender el problema y la solución de la invención.

Requisitos de patentabilidad: Requisitos mínimos que debe cumplir una invención para que pueda ser protegida como patente. Para los países de la CAN, los requisitos de patentabilidad son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

I. INTRODUCCIÓN

La protección a través de patentes es de suma importancia para la industria farmacéutica, no solo porque fomenta la constante investigación en el campo farmacéutico, sino que también genera un gran beneficio económico para dicha industria. Un estudio reciente confirmó que en el sector farmacéutico las patentes son consideradas el factor más decisivo en la toma de decisiones sobre la investigación y fabricación de productos nuevos (Cohen, 2000). Asimismo, los derechos de propiedad intelectual garantizan que compañías farmacéuticas en todo el mundo se aventuren a realizar nuevas investigaciones de manera periódica, aun tomando en cuenta que la investigación en el campo farmacéutico conlleva grandes costes y, sobre todo, un riesgo muy alto, ya que de cada diez mil compuestos obtenidos en una investigación básica apenas uno llegará un día a ser un medicamento disponible en el mercado (Vigario, 2021).

Sin embargo, a pesar de la importancia de la protección a través de patentes en la industria farmacéutica, existe una controversia relacionada con la obtención de un tipo específico de patentes: los polimorfos farmacéuticos.

Los polimorfos son las diferentes disposiciones cristalinas de un mismo compuesto farmacéutico. Cada uno de los distintos polimorfos tiene una estructura única y se trata, por tanto, de un material con propiedades características propias. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que, a pesar de que los polimorfos pueden tener diferentes propiedades en fase sólida, se comportan de igual manera en disolución (Prohens y Puigjaner, 2007).

Cada polimorfo de un mismo compuesto farmacéutico tiene propiedades físicas (dureza, densidad), fisicoquímicas (adsorción, estabilidad, punto de fusión) y

químicas (estabilidad, solubilidad, superficie específica) propias (Martín 2006). Estas características propias de cada polimorfo son de suma importancia en la industria farmacéutica, debido a que cada polimorfo obtenido puede ser más o menos inerte a diferentes condiciones de humedad y temperatura. Además, la velocidad de absorción (biodisponibilidad) también se ve afectada, pudiendo mostrar algunos polimorfos del mismo compuesto una actividad muy baja frente a otros con superiores velocidades de disolución, con lo cual se pueden obtener medicamentos con mejores beneficios y menores efectos adversos.

En consecuencia, el polimorfismo ha contribuido significativamente en el desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica y continúa siendo un desafío en el desarrollo de nuevos fármacos y composiciones farmacéuticas que tengan mejores propiedades físicas y químicas.

Por otro lado, en cuanto a la protección de una invención a través de una patente, según la Decisión 486 de la Comunidad Andina (Comunidad Andina de Naciones, 2000)¹, esta invención debe ser un producto o procedimiento que sea nuevo, tenga nivel inventivo y sea susceptible de aplicación industrial. Sin embargo, a pesar de existir lineamientos claros para analizar si las solicitudes de patente cumplen con dichos requisitos de patentabilidad, muchas veces se ha considerado que los polimorfos farmacéuticos son obtenidos a través de métodos comunes y obvios, por lo cual no deberían ser considerados patentables. Además, muchos Examinadores de patente consideran que patentar un polimorfo farmacéutico sería perjudicial pues solo se lograría una “extensión de la protección” del compuesto farmacéutico ya

¹ El Perú forma parte de la Comunidad Andina de Naciones, por lo que la Decisión 486, Régimen Común sobre Propiedad Industrial, es la base legal para los temas relacionados con las patentes de invención.

protegido en su forma amorfa (Lerma, 2007). En particular, se considera que dos aspectos principales que marcan la discusión de la patentabilidad de los polimorfos farmacéuticos son si los polimorfos cumplen con los requisitos de patentabilidad y el impacto que su protección puede generar a la salud (Camacho, 2017).

En el Perú, y en todos los países que conforman la Comunidad Andina, no existían lineamientos claros para evaluar la patentabilidad de los polimorfos farmacéuticos. Esta falta de lineamientos claros recaía, sobretodo, en el análisis de Nivel inventivo, puesto que los Examinadores solían recurrir a distintos tipos de enfoques de análisis para determinar si las solicitudes de patente relacionadas con polimorfos farmacéuticos cumplían o no con el paso inventivo. Algunos de los argumentos más utilizados por los Examinadores para demostrar la falta de Nivel inventivo de los polimorfos farmacéuticos son que estos son considerados solo una nueva forma alternativa que se crea a través de procesos naturales; o, por otro lado, los Examinadores indican que los polimorfos son elementos con características técnicas esenciales que pueden ser predichas a través del uso de métodos ya conocidos (Lerma, 2007)². Sin embargo, no todos los argumentos de falta de Nivel inventivo eran los mismos, sino que dependían de la perspectiva de cada Examinador y no solo se basaban en el principio de no obviedad.

² PRINCIPALES ARGUMENTOS EMPLEADOS COMO EVIDENCIA DE LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES DE NUEVOS POLIMORFOS: Que un nuevo polimorfo no constituye más que una nueva forma alternativa que se crea a través de procesos naturales y que, por lo tanto, no implica ninguna actividad inventiva del hombre. Que los polimorfos constituyen elementos cuyas características sustanciales pueden ser totalmente predichas a través del uso de reglas y metodologías conocidas en el estado del arte. Que las características técnicas mejoradas que presentan algunos polimorfos se deben a la propia configuración intrínseca del polimorfo. Que los procesos de cristalización y recristalización usados en la obtención de polimorfos son comunes y, por lo tanto, obvios para una persona normalmente versada en la técnica.

En agosto de 2022 se publicó un nuevo Manual Andino para el Examen de patentes que desarrolla directrices más precisas para el examen técnico de distintos tipos de solicitudes de patente. Este Manual Andino contribuye a armonizar las prácticas de las oficinas de patentes de los cuatro países que conforman la Comunidad Andina y brinda una mayor predictibilidad a las resoluciones (Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022). Sin embargo, muchas de las directrices descritas en dicho Manual Andino son consideradas por la industria farmacéutica como barreras para el óptimo patentamiento de los polimorfos farmacéuticos³, puesto que se han agregado mayores requisitos técnicos para poder definir de manera clara a los polimorfos o se solicitan estudios comparativos muy específicos para demostrar que estos cumplen con el requisito de Nivel inventivo.

Así pues, considerando la controversia identificada para el patentamiento de polimorfos farmacéuticos y en vista de la publicación del Nuevo Manual Andino para el Examen de patentes elaborado por la Comunidad Andina, la pregunta de investigación central que guía este estudio es: ¿Cómo repercuten los actuales lineamientos en la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en el Perú? Esta pregunta de investigación se centra en determinar si los nuevos lineamientos establecidos para analizar la patentabilidad de los polimorfos farmacéuticos van acorde a los lineamientos generales del análisis de las solicitudes de patente y si se considera que los polimorfos farmacéuticos deben ser patentables o no.

Asimismo, la relevancia de este problema de investigación radica en su importancia tanto académica como práctica. Desde una perspectiva académica, este estudio proporcionará una comprensión más profunda de los actuales lineamientos para la

³ Dicha afirmación se hizo en algunas comunicaciones confidenciales de diversas empresas farmacéuticas desde agosto de 2022 a la actualidad.

evaluación de los requisitos de patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en el Perú. Por otro lado, desde una perspectiva práctica, podrá servir como soporte para futuros manuales para el examen de solicitudes de patente o como guía para argumentar por qué debería otorgarse una patente de un polimorfo farmacéutico. Finalmente, cabe resaltar que debido al lanzamiento del nuevo Manual Andino para el Examen de Patentes, es importante hacer un análisis de los nuevos lineamientos que se formulan en dicho documento. Si bien anteriormente se realizaron trabajos de análisis de los requisitos de patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en el Perú y en la Comunidad Andina, no existen estudios actuales que analicen los nuevos lineamientos establecidos en torno a los requisitos de patentabilidad de polimorfos farmacéuticos y cómo estos pueden repercutir en el otorgamiento de patentes para este tipo de solicitudes.

Consideramos que las implicaciones de no investigar este problema son potencialmente graves puesto que si no se comprenden de manera clara los lineamientos para patentar un polimorfo farmacéutico, no se podrá tener una guía clara de cómo establecer estrategias óptimas que permitan la obtención de este tipo específico de patentes farmacéuticas. Esta falta de estrategias de patentamiento claras podría repercutir en la disminución del número solicitudes de patentes relacionadas con polimorfos farmacéuticos presentadas en el Perú, lo que a futuro podría representar una disminución del interés de invertir económicamente en nuestro país debido a las limitaciones que se encuentran al patentar.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL: Analizar el alcance de las nuevas disposiciones establecidas en el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes respecto a los requisitos de patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en el Perú.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar las principales disposiciones establecidas en el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes respecto a la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en el Perú.
- Determinar si las disposiciones establecidas en el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes respecto a la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos van de acuerdo a lo establecido en la legislación general de la Comunidad Andina sobre los requisitos de patentabilidad.
- Determinar los principales argumentos utilizados por los Examinadores peruanos para sustentar la falta de Claridad, Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial de las solicitudes de patente de polimorfos farmacéuticos.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1. Requisitos de patentabilidad según la Decisión 486

La Decisión 486 es el régimen común sobre Propiedad Industrial elaborado por la Comisión de la Comunidad Andina en el año 2000. En ella se recogen todos los lineamientos básicos que debe tomar en cuenta cada país miembro de la Comunidad Andina, incluyendo Perú, en relación con la protección de la propiedad industrial. Así pues, la Decisión 486 nos indica que se podrá otorgar patentes para todas aquellas invenciones que resuelvan un problema técnico, sean de producto o de procedimiento, siempre que cumplan con tres requisitos esenciales: Novedad, Nivel inventivo y Aplicación industrial. Además, dicha Decisión también nos indica que la solicitud de patente deberá cumplir con ciertos requisitos de redacción técnica, es decir, deberá divulgar la invención de manera clara y completa para su comprensión y, sobretodo, para que una persona con conocimientos medios en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla sin problemas (Comunidad Andina de Naciones, 2000).

En cuanto al primer requisito, el artículo 16 de la Decisión 486 nos dice que una invención se considerará nueva cuando no se encuentra comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprende toda aquella información que haya sido accesible al público de manera oral o escrita antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente. Además, se debe tomar en cuenta que la Novedad es universal, es decir, se toma en consideración todos los antecedentes que se puedan encontrar a nivel internacional y no solo en el país donde se presentó la solicitud de

patente y en donde se realiza la búsqueda de antecedentes y el examen de patentabilidad respectivo.

En cuanto al segundo requisito, el artículo 18 de la Decisión 486 nos dice que se considerará que una invención tiene Nivel inventivo, si para una persona con conocimientos medios en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. Por consiguiente, se deberá considerar si a la fecha de presentación de la solicitud, hubiese sido obvia o evidente la obtención de dicha invención para una persona versada en la materia. Además, para el requisito de Nivel Inventivo, es preciso mencionar que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en la Interpretación Prejudicial del proceso 258-IP-2014 de fecha 22 de abril de 2015, en su parte resolutive segunda así como en los fundamentos aludió la importancia de resaltar la definición de la “persona con conocimientos medios en la materia técnica correspondiente”. Al respecto, la aludida interpretación señaló que, para que el análisis del Nivel inventivo sea adecuado, no debe partir de la actividad que tendría un genio o un personaje con un conocimiento e instrucción más allá de la “media normal” en la materia o ámbito que se trate. Esto tiene una importante razón: se está buscando que no exista “obviedad”, y esto sólo se logra si se parte de conocimientos estándares para una persona con conocimientos promedios en el capo técnico respectivo. Además, gracias a dicha Interpretación Prejudicial podemos notar que el experto variará según el tipo de solicitud de patente, pudiendo ser esa persona con conocimientos promedios desde un técnico en mecánica hasta un profesional con estudios más específicos, dependiendo del campo tecnológico específico de la invención que se pretende patentar.

Por otro lado, en cuanto al tercer requisito, el artículo 19 de la Decisión 486 nos dice que se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando dicha invención descrita en la solicitud de patente pueda ser producida o utilizada en cualquier tipo de industria. Así pues, el Diccionario Panhispánico del Español Jurídico (Real Academia Española, 2023) nos dice que industria es cualquier actividad destinada a la obtención, reparación, mantenimiento, transformación o reutilización de productos industriales. Es decir, podemos definir a una industria como cualquier actividad productiva que realice cualquiera de las actividades enumeradas previamente.

Finalmente, cabe resaltar que existen algunas excepciones que son consideradas no patentables en la Comunidad Andina, como los usos, métodos terapéuticos y métodos de diagnóstico. Además, algunas invenciones no son patentables por razones de orden público, como procedimientos de clonación y modificación genética en seres humanos, así como también invenciones cuya explotación comercial deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de la personas. Las plantas, animales, procedimientos esencialmente biológicos, los principios teóricos, los descubrimientos de la naturaleza, los métodos de negocio y los programas de cómputo son otros ejemplos de materias no patentables (Comunidad Andina de Naciones, 2000).

3.2. Lineamientos para el análisis de patentabilidad según el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes

En el año 2003 se lanzó el primer Manual Andino para el Examen de patentes, el cual es considerado una guía que explica paso a paso cómo se debe evaluar cada uno de los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 (ver apartado 3.1). Este Manual contribuye a armonizar y unificar las prácticas de las oficinas de los cuatro países andinos: Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú, brindándoles mayor predictibilidad en sus resoluciones.

En agosto de 2022, gracias a un arduo trabajo de colaboración entre la Secretaría General de la Comunidad Andina, las Delegaciones de los cuatro países que conforman la Comunidad Andina, y la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), se publicó un nuevo Manual Andino para el Examen de Patentes. Esta nueva publicación fue redactada tomando como base las prácticas actualizadas de las oficinas nacionales de patentes de los países andinos y tomando en cuenta también las resoluciones del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Así pues, este nuevo Manual Andino busca estar a la par de los desarrollos tecnológicos que han dado paso a innovadores o controversiales inventos, dando lineamientos precisos para su evaluación (Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022).

Es por ello que este nuevo Manual Andino, a diferencia del anterior, incluye lineamientos para la evaluación de los requisitos de patentabilidad relacionados a los polimorfos farmacéuticos. Como se dijo anteriormente, los polimorfos son de suma importancia en la industria farmacéutica y su patentabilidad ha sido, y sigue siendo, tema de controversia a nivel mundial.

3.2.1. Requisitos de patentabilidad aplicados a los polimorfos farmacéuticos

3.2.1.1. *Patentabilidad de polimorfos farmacéuticos:*

El Manual Andino de patentes indica que los polimorfos farmacéuticos son materia patentable siempre y cuando cumplan con los requisitos de patentabilidad. Además, las reivindicaciones deberán ser claras y con un sustento suficiente en la descripción.

Por otro lado, es importante mencionar que la Interpretación Prejudicial del proceso 604-IP-2016 de fecha 16 de julio de 2018, sobre la cual se basó la decisión de considerar a los polimorfos como patentables, dice que, con la finalidad de cautelar el derecho a la salud y el acceso de medicamentos, es responsabilidad de la oficinas nacionales el determinar técnica y científicamente cada uno de los requisitos de patentabilidad antes de otorgar una patente de invención relacionada con los polimorfos farmacéuticos. Es decir, se deberá analizar caso por caso si las solicitudes cumplen con los requisitos exigidos en la Decisión 486 para determinar si un determinado polimorfo es patentable o no y no todas las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos deben ser otorgadas necesariamente.

3.2.1.2. *Requisito de Novedad de polimorfos farmacéuticos:*

En cuanto al requisito de Novedad (Artículo 16 de la Decisión 486) de las invenciones relacionadas a polimorfos farmacéuticos, el nuevo Manual Andino no señala lineamientos específicos para este tipo de invenciones. Solo de manera general se dice que para determinar la novedad de una invención, se debe

comprobar si existen antecedentes en el estado de la técnica que contengan cada una de las características técnicas esenciales de la invención.

Con relación a ello, se debe considerar que los polimorfos de compuestos farmacéuticos ya descritos en el estado de la técnica cumplen cabalmente con el requisito de Novedad, puesto que el objeto de evaluación es el polimorfo en su aspecto global, el cual no se limita a sus moléculas sino que incluye la forma en que las mismas se estructuran, posicionan y relacionan (red cristalina), generando una forma estructural nunca antes descrita en el estado del arte (Lerma, 2007), pudiéndose concluir de que se trata de una nueva invención.

3.2.1.3. *Requisito de Nivel Inventivo de polimorfos farmacéuticos:*

El nuevo Manual Andino sugiere que, para evaluar el Nivel inventivo (Artículo 18 de la Decisión 486) de los polimorfos farmacéuticos, el Examinador de patentes debe aplicar el método problema – solución de la siguiente forma:

- Primero, el Examinador debe identificar el estado de la técnica más cercano. Para este tipo específico de solicitudes, el estado de la técnica más cercano será aquel documento que divulgue un compuesto conocido, ya sea un compuesto cristalino o amorfo, que tenga el mayor número de características técnicas en común con el polimorfo reivindicado y cuyo propósito técnico sea igual o similar.
- Segundo, el Examinador deberá identificar cuál es la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano. Para ello, deberá determinar cuáles son las diferencias existentes entre las estructuras y luego los efectos

técnicos que resultan de dichas diferencias. Es importante resaltar en este paso que la característica técnica que distingue al polimorfo se basa principalmente en su naturaleza cristalina (propiedad física).

- Tercero, el Examinador deberá delimitar el efecto técnico que sea atribuible al elemento diferencial. La identificación de los efectos técnicos resultantes de las diferencias identificadas entre las formas comparadas debe realizarse a partir de lo revelado en la memoria descriptiva. Si no se divulgan estas diferencias o no se encuentra este efecto técnico mejorado, se establecerá que no es posible reconocer el nivel inventivo de lo solicitado.
- Cuarto, el Examinador determinará el problema técnico objetivo a resolver. Se debe plantear el problema técnico a partir del estado de la técnica más próximo y considerando el efecto técnico producido por la característica técnica que diferencia al polimorfo reivindicado del estado de la técnica más cercano. En este punto se debe tomar en cuenta que la mayor parte de problemas a ser resueltos por polimorfos están relacionados con propiedades tales como higroscopicidad, solubilidad, biodisponibilidad, estabilidad, fluidez de partículas sólidas o compresibilidad, entre otras. Finalmente, después de determinar el problema técnico a resolver, el Examinador establecerá si la solución propuesta por la invención (en este caso, el polimorfo) es inventiva o no obvia o evidente.

En resumen, el nuevo Manual Andino indica que, para poder determinar si un polimorfo es inventivo o no, se debe realizar un análisis siguiendo el método problema-solución, por lo que el efecto inesperado del polimorfo sobre otros polimorfos o la forma amorfa del compuesto debe estar claramente descrito en la

Memoria descriptiva. Además, únicamente después de determinar el efecto inesperado del polimorfo reivindicado, se procederá a evaluar la no obviedad de la invención, por lo que es de suma importancia siempre demostrar cuál es el efecto técnico inesperado del polimorfo farmacéutico que se pretende patentar.

3.2.1.4. Requisito de Aplicación Industrial de polimorfos farmacéuticos:

Al igual que con el requisito de Novedad, el nuevo Manual Andino tampoco indica lineamientos específicos para el análisis del requisito de Aplicación Industrial (Artículo 19 de la Decisión 486) de este tipo específico de invenciones. De manera general se dice que al evaluar la aplicación industrial de una invención, será suficiente con que el Examinador observe si ella es o no es susceptible de ser aplicada en alguna industria sin necesidad de probar dicha aplicación. Por lo tanto, los polimorfos farmacéuticos cumplirían con el requisito de Aplicación Industrial sin problemas puesto que tienen una aplicación en la industria farmacéutica.

3.2.1.5. Claridad de la solicitud de patente relacionada con polimorfos farmacéuticos:

Si bien la claridad de una invención (tanto de la Memoria descriptiva como de las reivindicaciones) no es uno de los requisitos de patentabilidad, sí debe tomarse en cuenta al momento de realizar el examen de patentabilidad respectivo. Como se indicó anteriormente (ver apartado 3.1) la solicitud de patente deberá divulgar la invención de manera clara y completa para su comprensión. En este caso específico,

para que un polimorfo se considere claro y suficientemente descrito, el Manual Andino nos dice que la solicitud deberá contener la siguiente información:

- a. Un proceso para obtener el primer polimorfo con el detalle suficiente de todas las etapas esenciales y las condiciones experimentales para que la persona normalmente versada en la materia pueda llegar al polimorfo reivindicado; y*
- b. La descripción del polimorfo, mediante técnicas disponibles para tal fin.*

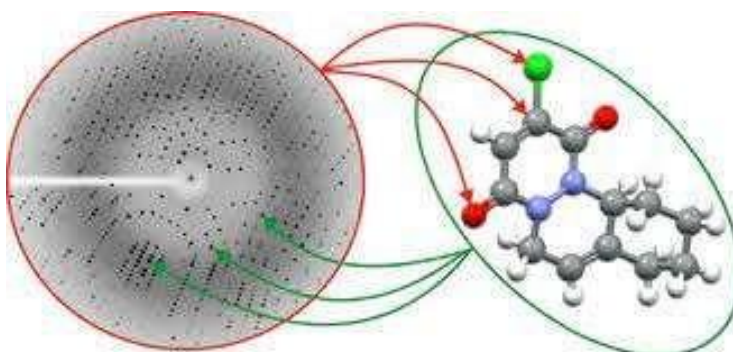
Se debe tomar en cuenta que un cristal se caracteriza por tener un conjunto de átomos que constituye una celda unitaria y que se repite traslacionalmente en tres dimensiones para formar todo el cristal. La forma de hallar esta simetría traslacional en tres dimensiones se basa en identificar puntos abstractos equivalentes denominados nodos que forman una red cristalina (Garraza, 2018). Asimismo, los elementos que componen cada una de dichas celdas unitarias se llaman puntos de red y en cada punto de red pueden encontrarse una o varias moléculas. Además, las moléculas que se encuentran en cada una de las celdas unitarias se mantienen unidas mediante diferentes fuerzas de interacción, principalmente fuerzas electrostáticas, fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno (Fernandez, 2019).

El Manual Andino para el examen de patentes indica que la descripción adecuada de un polimorfo farmacéutico se puede realizar a través del patrón de rayos X de monocristal. Debido a las características tridimensionales de los polimorfos descritas en el párrafo anterior, se puede afirmar que los compuestos cristalinos presentan un patrón de difracción de rayos X bien definido, por lo cual la técnica de difracción de rayos X de monocristal (XDR monocristal) representa una de la

técnicas más precisas para describir un polimorfo, pudiendo conducir a la elucidación estructural de las moléculas en la red cristalina y proporcionando información clave para su identificación (R. Prohens y C. Puigjaner, 2007). Por lo tanto, la difracción de rayos X en monocristal proporciona una descripción supramolecular completa de la estructura cristalina en sus tres dimensiones, con un patrón de difracción típico (el patrón de difracción se compone de puntos, ver FIGURA 1) para cada cristal analizado y que representa la densidad del electrón debido a átomos y enlaces en el cristal, siendo una técnica completa y suficiente para caracterizar la estructura cristalina de un polimorfo.

FIGURA 1

Patrón de difracción de difracción de rayos X en monocristal



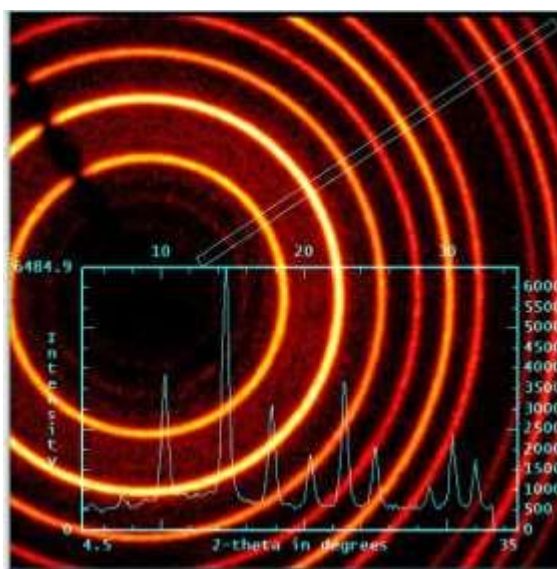
Nota. Tomado de: Difracción de rayos X de monocristal, por Ana Rodríguez, <https://www.irica.uclm.es/-/media/Files/C01-Centros/irica/UNISNT/pptx/RX-monocristal.ashx?la=en>

Por otro lado, en caso de que no se proporcionen los datos de difracción de rayos X en monocristal, el Manual Andino nos indica que pueden proporcionarse los datos de la difracción de rayos X en polvo (XRPD). La técnica de difracción de rayos X en polvo permite distinguir fases sólidas partiendo de muestras en polvo. Esta técnica se ha utilizado para la determinación de los parámetros de la celda unitaria y del grupo espacial, así como para la determinación de la estructura molecular (R.

Prohens y C. Puigjaner, 2007). Se debe resaltar que en la técnica de difracción en polvo se barre el ángulo de difracción (2θ) generando los denominados patrones de difracción. Los dos observables principales del patrón de difracción son la posición de los picos y las intensidades de éstos. Además, al analizar una muestra de polvo, los rayos x interactúan con diferentes cristales pequeños en orientaciones al azar, por lo que, a diferencia de un patrón de difracción de rayos X de monocristal, se observa un patrón de difracción circular, en donde las intensidades de los círculos de difracción se trazan contra los ángulos entre el anillo el eje del haz (2θ) para dar una trama dimensional (ver FIGURA 2). Asimismo, existe una posible pérdida de información estructural asociada a la técnica de difracción de rayos X en polvo, donde la proyección en una dimensión (ángulo de difracción) hace que solapen contribuciones de diferentes planos cristalográficos en un mismo pico, lo que complica la elucidación de la estructura cristalina del polimorfo (Candela, 2017).

FIGURA 2

Patrón de difracción de difracción de rayos X en polvo



Nota. Tomado de: JoVE Science Education Database. Química inorgánica. Difracción de rayos X de monocristal y de polvos. JoVE, Cambridge, MA, (2024).

Es por ello que el Manual Andino indica que si se opta por presentar los resultados de la difracción de rayos X en polvo (XRPD), estos deben ser presentados junto con datos resultantes de otro tipo de método que sirva para identificar al polimorfo de manera adecuada. Entre las otras técnicas posibles destacan la calorimetría diferencial de barrido (DSC), el análisis térmico diferencial (DTA), el análisis termogravimétrico (TGA), la microscopía de fase caliente (HSM); o los métodos espectroscópicos tales como Raman, Infrarrojo (IR) o la resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C13).

3.3. Análisis del nuevo Manual Andino de la Comunidad Andina y su correspondencia con la Decisión 486.

Si bien el Manual Andino es una guía que explica paso a paso cómo se debe evaluar cada uno de los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 y se encuentra debidamente sustentada en dicha Decisión Andina, revisaremos si existe alguna discrepancia en los lineamientos específicos relacionados al análisis de los polimorfos farmacéuticos.

En cuanto a los requisitos de Novedad y Aplicación Industrial, al ser lineamientos generales y no específicos de los polimorfos farmacéuticos, estos se encuentran debidamente sustentados en la Decisión 486.

En cuanto al requisito de Nivel Inventivo, la Decisión 486 en el artículo 18, nos dice lo siguiente:

“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”.

El citado artículo señala que el requisito de Nivel Inventivo involucra que la invención no debe deducirse de forma obvia o evidente del estado de la técnica para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente. Por consiguiente, solo debería ser necesario evaluar si a la fecha de presentación de la solicitud, hubiese en ese momento, resultado obvio para una persona con conocimientos medios en la materia.

Sin embargo, el Manual Andino nos dice que para determinar si una solicitud de patente relacionada con un polimorfo farmacéutico cumple o no con el requisito de Nivel inventivo, se debe aplicar el método problema – solución. Este método, tal como se explicó en el apartado 3.2.1.4, nos dice que la identificación de los efectos técnicos resultantes de las diferencias entre las formas comparadas, es decir entre el polimorfo que se pretende patentar y el compuesto ya conocido, debe realizarse a partir de lo revelado en la memoria descriptiva y si no se divulgan estas diferencias, se establecerá que no es posible reconocer el Nivel inventivo. Esto es debido a que aún se sigue considerando que la obtención de polimorfos de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido, por lo que sería obvio para una persona versada en la materia la obtención de formas cristalinas de un compuesto⁴ y solo si

⁴ Ver examen de patentabilidad MLA 37-2023 de la solicitud de patente peruana 416-2019/DIN.

se presenta un efecto técnico en comparación al estado de la técnica más cercano, podrá decirse que un polimorfo tiene nivel inventivo.

Por otro lado, si bien el método de problema-solución es uno de los métodos más usados por los Examinadores peruanos para la evaluación de Nivel inventivo en las solicitudes de patente, se debe tomar en cuenta que el Manual para la formación de Examinadores de Patentes en el Perú (Bazán & Ferro, 2012) nos dice que es importante considerar durante la evaluación si la invención reivindicada conduce a un *resultado inesperado*, lo cual apoyaría la existencia de Nivel Inventivo. Con ello podemos decir que es necesario analizar caso por caso cada una de las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos, puesto que por más que una persona versada en la materia conozca los diversos métodos de cristalización, el resultado es muchas veces inesperado e impredecible, resultando no evidente la obtención de un polimorfo específico con las características deseadas. Los Examinadores deberían también tomar en cuenta los argumentos de no obviedad presentados por los solicitantes durante la etapa de examen, sobretodo tomando en cuenta que muchos de estos argumentos describen cada uno de los problemas que los inventores tuvieron que afrontar durante la etapa de experimentación para poder llegar al polimorfo reivindicado y, sobretodo, para poder caracterizar adecuadamente al polimorfo y poder establecer un método predecible para llegar a él.

Finalmente, en cuanto a los lineamientos a seguir para la evaluación de la Claridad de las reivindicaciones y la memoria descriptiva de las solicitudes de patentes relacionadas a polimorfos farmacéuticos, tal como lo explicamos en el apartado 3.2.1.5, se encuentran debidamente sustentados en la Decisión 486, puesto que son

requisitos mínimos que deben ser considerados para definir e identificar inequívocamente un polimorfo.

3.4. Análisis de casos de solicitudes de patente de polimorfos farmacéuticos examinados en el Perú

Para el análisis de casos de solicitudes de patente de polimorfos farmacéuticos examinados en el Perú se han tomado en cuenta todas aquellas solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos y que han sido evaluadas a través de un examen de patentabilidad emitido durante agosto de 2022 y noviembre de 2023. Dicho periodo fue seleccionado debido a que el nuevo Manual Andino para el examen de patentes ha sido publicado en agosto de 2022 y todos los exámenes de patentabilidad emitidos después de esa fecha tomaron en consideración los nuevos lineamientos establecidos en dicho manual.

3.4.1. Criterios de selección de casos a analizar

Para la selección de casos, se realizó una búsqueda avanzada en la Base de Datos de la Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías del Perú (DIN-INDECOPI) y en la base de datos de acceso privado PatBase.

Al realizar dicha búsqueda, se utilizaron las palabras clave enumeradas en la TABLA 1 en los campos “*Título o denominación*” y “*Resumen*” para la Base de Datos del INDECOPI, y en los campos “*Título*”, “*Resumen*” y “*Reivindicaciones*” para la Base de datos privada PatBase.

TABLA 1

Palabras clave utilizadas en la búsqueda

Palabras clave	Palabras relacionadas
Polimorfo	Polimórfico, polimorfos.
Compuesto cristalino	Cristalino, cristales, cristalinos, formas cristalinas, cristalina.

Elaboración propia

Asimismo, en el campo de búsqueda “*Año de expediente*” se colocó cada uno de los siguientes años: 2017, 2018, 2019, 2020 y 2021. Esto es debido a que los exámenes de patentabilidad suelen ser emitidos entre 3 y 4 años después de la presentación de la solicitud de patente y el “*Año de expediente*” hace referencia al año en que fue presentada una solicitud de patente en el Perú.

Los resultados obtenidos en la búsqueda realizada el **31 de enero de 2024** se han sido resumido en la TABLA 2, en donde se indica el número de solicitudes encontradas que cumplen con los requisitos indicados anteriormente:

TABLA 2

Solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos presentadas en el Perú durante los años 2017 a 2021.

Año de presentación	2017	2018	2019	2020	2021
N° de solicitudes	16	14	17	24	20

Elaboración propia

Finalmente, después de analizar cada uno de los casos encontrados en la TABLA 2, se seleccionaron **21 casos de interés** que cumplen como mínimo con un examen de patentabilidad emitido durante agosto de 2022 y noviembre de 2023. Estos casos de interés han sido enumerados en la TABLA 3 y serán analizados en los siguientes apartados.

TABLA 3
Solicitudes de patente de interés

N° Solicitud de patente	Examen de patentabilidad
635-2020/DIN	SRM 064-2023
234-2020/DIN	PCG 064-2023
1000-2020/DIN	MTS 048-2023 y MTS 073-2023/A
1013-2019/DIN	ABC 021-2023
416-2019/DIN	MLA 37-2023
2096-2019/DIN	PCG 061-2023
719-2019/DIN	SRM 061-2022
40-2019/DIN	PCG 065-2023
1068-2019/DIN	MLA 009-2023 y GSG 063-2023/A
2016-2019/DIN	WPQ 64-2023
351-2019/DIN	SRM 075-2023/C
3293-2018/DIN	GEM 33-2023; GEM 52-2023/A
54-2018/DIN	MLA 05-2022; ABC 005-2023/A
3269-2018/DIN	LSA 04-2023; GEM 49-2023/A
1574-2018/DIN	PCG 008-2023; PCG 028-2023/A

627-2018/DIN	MLA 06-2022; ABC 044-2023/A
361-2018/DIN	GEM 38-2022; GEM 10-2023/A
3199-2018/DIN	MLA 24-2023
1945-2018/DIN	MTS 051-2022/A
88-2018/DIN	GEM 30-2022 y GEM 08-2023/A
2869-2017/DIN	GEM 24-2022/A y GEM 43-2022/B

Elaboración propia

3.4.2. Principales argumentos relacionados a la Claridad de las reivindicaciones

En cuanto a la Claridad de las reivindicaciones, los Examinadores peruanos suelen basar sus observaciones en los lineamientos establecidos en el Manual Andino para el Examen de Patentes. Los principales argumentos empleados como evidencia para objetar la falta de claridad de solicitudes de patente de polimorfos farmacéuticos han sido resumidos en la TABLA 4.

TABLA 4

Principales argumentos empleados por los Examinadores peruanos para objetar la falta de Claridad de las reivindicaciones

A	Al solo caracterizar el polimorfo por 5 valores 2 tetha del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se amplía la posibilidad de involucrar otros polimorfos con un patrón de difracción que coincide en dichos 5 valores 2 tetha mencionados.
----------	--

B	Caracterizar mínimo por los valores 2 tetha más intensos de su patrón de difracción de rayos X (intensidades relativas iguales o mayores a 30%) y la temperatura del pico endotérmico del termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
C	Debido a la amplia variabilidad de ± 0.2 en los picos de intensidad citados, existe un solapamiento de valores entre varias formas cristalinas que se pretenden proteger, que no permitirían diferenciarlas entre sí, motivo por el cual se retira la inclusión de los datos de otras técnicas complementarias (...). Una forma cristalina debe estar caracterizada por su patrón de difracción de rayos X en polvo y otras técnicas complementarias , puesto que es una característica que permitirá definir la invención, así como compararla y diferenciarla del estado de la técnica (...).

Elaboración propia

Como se indicó en el apartado 3.2.1.5, debido a que la característica principal que determina la identidad de un polimorfo es el posicionamiento en el espacio que tienen las moléculas que lo constituyen, es sumamente necesario que en la redacción de las reivindicaciones se empleen valores numéricos que especifiquen de manera precisa el lugar y la orientación de las moléculas del polimorfo que se pretende patentar. De esta forma, y con el fin de definir adecuadamente al polimorfo, es necesario que dichas reivindicaciones indiquen los valores obtenidos por metodologías experimentales tales como los datos de difracción de rayos X en monocristal o los datos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) junto con otros

valores obtenidos por otros métodos: calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis térmico diferencial (DTA), entre otros. Así pues, guiándose de lo indicado en el Manual Andino, los Examinadores peruanos suelen solicitar dichos valores para poder indicar que el polimorfo está claramente definido.

No obstante, de la revisión de la TABLA 4 podemos observar que los Examinadores peruanos solicitan más de 5 valores 2θ de difracción de rayos X en polvo (XRPD) o mínimo solicitan los valores 2θ más intensos del patrón de difracción de rayos X en polvo (intensidades relativas iguales o mayores a 30%).

Si bien casi todos los Examinadores peruanos (*95% de los exámenes de patentabilidad analizados*) indican que, para definir adecuadamente al polimorfo, se deben mencionar los valores 2θ más intensos del patrón de difracción de rayos X, **solo en un caso aislado**, el examen de patentabilidad MLA 37-2023, se indica que: *“no es claro definir a un polimorfo solo por 5 valores 2θ del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) debido a que puede poseer otros valores 2θ no divulgados que definirían a otros polimorfos diferentes al que se pretende proteger”*. Asimismo, el Examinador no indica cuántos valores deben ser incluidos en la definición del polimorfo para que este sea claro, ni cómo se deben seleccionar dichos valores. Al contrario, en el ejemplo que el mismo Examinador sugiere para definir adecuadamente al polimorfo, se señala lo siguiente:

“Una forma sólida cristalina del compuesto (I), Forma K, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende picos entre e incluyen 11,6 a 12,0 grados 2θ , entre e incluyen 13,7 a 14,1 grados 2θ , entre e incluyen 14,0 a 14,4 grados 2θ , entre e incluyen 16,6 a 17,0 grados 2θ , entre e incluyen 18,9 a 19,3 grados

2tetha, entre e incluyen 19,1 a 19,5 grados 2tetha, entre e incluyen 19,9 a 20,3 grados 2 tetha, entre e incluyen 21,1 a 21,5 grados 2 tetha, entre e incluyen 21,9 a 22,3 grados 2tetha y entre e incluyen 23,0 a 23,4 grados 2tetha.”

Como podemos observar, el Examinador define la forma cristalina a través de 10 valores del patrón de difracción de polvo de rayos X (expresados en intervalos), dando a entender de manera implícita que se necesitan mínimo ese número de picos para definir adecuadamente a un polimorfo.

Al respecto cabe señalar que, a pesar de que el Manual Andino para el examen de patentes no indique un número mínimo de valores 2 tetha para considerar que un polimorfo farmacéutico este claramente definido, se ha solido tomar en cuenta lo que indica la Farmacopea de los Estados Unidos vigente USP 43/ NF 38, documento de referencia para los profesionales sanitarios y una base normativa y legal para la industria farmacéutica, en la monografía [941] *“Caracterización de sólidos cristalinos por difracción por difracción de rayos X sobre polvo”*:

*“Para la mayoría de los cristales orgánicos, al usar radiación Cu K^α, resulta apropiado registrar el patrón de difracción en un intervalo 2tetha desde lo más cerca posible a 0° hasta por lo menos 40° (...). Por lo general es suficiente hacer un barrido de las **10 reflexiones más fuertes identificadas** en las bases de datos de difracción de rayos X sobre polvo monofásico.”*

(El énfasis es nuestro)

Sin embargo, la Farmacopea de los Estados Unidos es un documento de referencia normativa, no es un documento que esté vinculado al régimen de patentes y, por

tanto, no está dirigido a determinar cómo un polimorfo se encuentra claramente delimitado para estos fines, motivo por el cual su uso no sería recomendable para el propósito de establecer cuándo una reivindicación de polimorfo resulta clara (Durand y Ortega, 2020). En resumen, no sería posible afirmar que definir un polimorfo mediante un número específico de valores 2 tetha asegure que dicho polimorfo esté claramente definido, por lo que los Examinadores no deberían pedir un número mínimo de valores 2 tetha para definir este tipo de invenciones y no deberían usar este argumento de manera tácita ni poner como ejemplos polimorfos definidos como mínimo por sus diez valores 2 tetha de difracción de rayos X en polvo (XRPD) más intensos.

Por otro lado, en cuanto al argumento de que se debe indicar como mínimo los valores 2 tetha más intensos de su patrón de difracción de rayos X (intensidades relativas iguales o mayores a 30%), Victor Durand, Examinador de Patentes de la Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías (INDECOPI) nos dice que, a nivel global, diversas solicitudes de patente sobre polimorfos han identificado los picos de difracción 2 tetha como “muy fuertes”, “fuertes”, “moderados”, “débiles” o “muy débiles” en función a las intensidades relativas que exhiben dichos ángulos de difracción⁵. Por ello, él estima que una definición clara vendría dada por caracterizar los polimorfos, como mínimo, por todos los picos con intensidades relativas “fuertes” y “muy fuertes”, puesto que esto permitiría identificar inequívocamente al polimorfo objeto de la solicitud. Así, tomando como referencia aquellas intensidades relativas cuyos valores mínimos son de 25%, 27%, 30%, 32%

⁵ Ver, por ejemplo, las publicaciones: WO 2010/072672, WO 2009/017452; WO 2008/108630, WO 2007/134038, WO 2007/134034, WO 2007/108754, WO 2007/044084, WO 2007/036717, WO 2007/004957, WO 2006/001753, WO 2005/058895, WO 2004/113284, WO 03/101991, WO 02/08212 y WO 98/54171.

y 37%, resulta viable afirmar que un pico de difracción sería considerado “fuerte” si su intensidad relativa es mayor o igual a 30% (Durand y Ortega, 2020).

Es por ello que se entiende que un polimorfo que se encuentre identificado únicamente por las posiciones (ángulos 2θ) que presenten intensidades relativas iguales o mayores a 30% resultaría claramente definido, por lo que dicho argumento empleado por los Examinadores peruanos sería más apropiado que el argumento que pide un número mínimo de valores 2θ de difracción de rayos X en polvo (XPRD).

De manera ilustrativa, podemos observar en la TABLA 5 el número de picos solicitados y aceptados por los Examinadores peruanos para considerar que un polimorfo farmacéutico se encuentra claramente definido.

TABLA 5

Número de picos solicitados por los Examinadores peruanos para definir correctamente un polimorfo farmacéutico.

N° de solicitud de patente	N° de picos de difracción 2θ
1000-2020/DIN	8
1574-2018/DIN	14
627-2018/DIN	30 (todos los picos)
361-2018/DIN	12
3199-2018/DIN	15
88-2018/DIN	6
2869-2017/DIN	15

Elaboración propia

Cabe resaltar que en todos los casos se ha solicitado los valores 2 theta más intensos del patrón de difracción de rayos X (intensidades relativas iguales o mayores a 30%) de los polimorfos farmacéuticos reivindicados, excepto en la solicitud de patente N° 627-2018/DIN. En este último caso se solicitaron todos los valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X debido a que solo contaba con 2 valores que eran considerados intensos (intensidades relativas iguales o mayores a 30%), por lo que era necesario indicar todos los valores del patrón de difracción de rayos X para definir adecuadamente al polimorfo reivindicado, sin temor a cometer un error o solapamiento con otro polimorfo farmacéutico.

Por otra parte, en Colombia (país perteneciente a la Comunidad Andina) los Examinadores indican lo siguiente: *“El capítulo reivindicatorio define a la forma cristina utilizando un número limitado de picos de rayos X. Una selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD, no caracterizan adecuadamente el compuesto cristalino. Para distinguir entre varios polimorfos, deben caracterizarse con precisión y no seleccionando de manera aproximada un grupo de picos, sino especificando los picos principales de las intensidades más altas que caracterizarían el cristal de forma clara y sin ambigüedades.”*⁶. Al respecto cabe destacar que en dicho país también se pide caracterizar al polimorfo farmacéutico por el número de picos principales de las intensidades más altas; sin embargo, no suelen dar un porcentaje específico de intensidad de los picos que deben ser incluidos, y tampoco un número mínimo de valores para caracterizar adecuadamente al polimorfo farmacéutico, sino que dejan a criterio del solicitante

⁶ Ver Oficio N° 10416 de 22 de junio de 2023, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2020/0009901 y Oficio N° 8362 de 17 de mayo de 2023 emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2020/0007522.

el indicar los picos de las intensidades más altas y están abiertos a recibir y analizar los diferentes argumentos que el solicitante envíe.

Finalmente, en el caso de que un polimorfo esté definido por los valores 2θ de difracción de rayos X en polvo (XPRD), los Examinadores peruanos piden como complemento datos resultantes de otro tipo de método que sirva para identificar al polimorfo de manera adecuada. Esto también va acorde a lo indicado en el Manual Andino para el Examen de patentes y lo indicado por Examinadores Colombianos, los cuales suelen indicar que: *“cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con datos de: (a) método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM”*⁷

3.4.3. Principales argumentos relacionados al requisito de Novedad

En cuanto a la Novedad, en casi todos los casos los Examinadores peruanos indicaron que las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos cumplían a cabalidad con este requisito. Esto es debido a que la mayoría de los Examinadores indicó que el objeto de evaluación no está constituido por las moléculas que lo componen sino por el polimorfo de manera global, el cual no se limita a sus moléculas sino que incluye la forma en que las mismas se estructuran,

⁷ Ver Oficio N° 16324 de 6 de octubre de 2022, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2022/0012483; Oficio N° 12932 de 31 de julio de 2023 emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2021/0004061 y Oficio N° 21203 de 28 de diciembre de 2023 emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2021/0005077.

posicionan y relacionan (red cristalina), generando una forma estructural que no ha sido descrita en el estado del arte.

Cabe resaltar que un polimorfo es más que la simple suma de sus moléculas componentes, ya que si bien se encuentra definido por tales, son las posiciones y relaciones intermoleculares las que determinan sus propiedades sustanciales (Lerma, 2007).

Asimismo, también destacamos el hecho de que el nuevo Manual andino para el examen de solicitudes nos indica en el apartado 3.1.2.1 lo siguiente:

“(...) Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva (...)”

(El énfasis es nuestro)

En ese sentido, todas las reivindicaciones que hacen referencia a polimorfos farmacéuticos definidos claramente por los valores 2θ de su patrón de difracción de rayos X, en donde dichos valores no se han señalado antes en el estado del arte, son novedosas.

3.4.4. Principales argumentos relacionados al requisito de Nivel Inventivo

A pesar de que las solicitudes de patente que implican polimorfos de moléculas ya conocidas son calificadas usualmente como novedosas, éstas han venido siendo

objetadas debido a que los Examinadores indican que dicho tipo de solicitudes carecen del requisito de nivel inventivo (artículo 18 de la Decisión 486).

Debemos recordar que el Manual Andino sugiere que, para evaluar el Nivel inventivo de los polimorfos farmacéuticos, el Examinador debe aplicar el método problema – solución, cuyo último paso es establecer si la solución propuesta resulta inventiva o no obvia o evidente (ver apartado 3.2.1.3). Los Examinadores peruanos aplican en todos los casos y de manera adecuada el método problema-solución, para lo cual emplean el siguiente esquema:

*El documento D1 sería considerado el **más cercano del estado de la técnica** ya que, al igual que la presente invención, divulga el compuesto 1 en forma sólida.*

*La reivindicación 1 sugerida de la presente invención se **diferenciaría** del documento D1, principalmente porque que dicho documento no revela que el citado compuesto 1 se encuentre en alguna forma cristalina actualmente reivindicada.*

*El **efecto técnico** de dicha diferencia consistiría en proveer formas cristalinas (polimorfos) del compuesto 1 con propiedades mejoradas./
No se observa un efecto técnico mejorado producto de dicha diferencia.*

*En consecuencia, el **problema técnico que se pretende resolver** en la presente invención es proporcionar formas polimórficas del compuesto 1 con propiedades mejoradas.*

*La **solución propuesta** es proveer las formas polimórficas del compuesto 1, tal como se definiría en la reivindicación 1.*

Dicha solución resultaría obvia para un experto en la materia toda vez que (...)

(El énfasis es nuestro)

Como podemos observar en la mayoría de los exámenes de patentabilidad, al aplicar dicho método de problema-solución, los Examinadores suelen identificar claramente las diferencias entre la forma cristalina que se pretende proteger y lo divulgado en el estado de la técnica. Sin embargo, en muchos casos no se puede determinar cuál es el efecto técnico mejorado producto de dichas diferencias, por lo que no es posible reconocer que la solución propuesta tenga nivel inventivo. Esto es debido a que, en el caso de este tipo de solicitudes de patente, sin un efecto técnico mejorado, la solución propuesta sería simplemente proveer compuestos ya conocidos pero con diferente forma cristalina.

Asimismo, siguiendo esa línea de análisis, debemos indicar que en Colombia, otro país perteneciente a la Comunidad Andina, los Examinadores aplican también dicho método problema-solución al evaluar el Nivel inventivo de las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos y además indican, dentro de su análisis, que: *“ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia”*⁸, argumento que es utilizado también por sus homólogos peruanos.

⁸ Ver Oficio N° 13922 de 18 de agosto de 2023, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2020/0006206; Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la República de Colombia, para el expediente NC2021/0004941.

Por otro lado, existen algunos casos en los que, a pesar de que el Examinador reconoce el efecto técnico de la invención⁹ reivindicada o simplemente para reforzar la falta de nivel inventivo, se incluyen argumentos como los que indican en la TABLA 6, en donde se resalta que la obtención de cristales de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido, por lo que sería obvio para una persona versada en la materia la obtención de formas cristalinas de un compuesto ya conocido.

TABLA 6

Argumentos complementarios empleados por los Examinadores peruanos para objetar la falta de Nivel Inventivo

A	La obtención de cristales de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido, por lo que sería obvio
---	---

⁹ Ver examen de patentabilidad GEM 33-2023, relacionado a la solicitud de patente 003293-2018/DIN, en donde se reconoció el efecto técnico mejorado de la invención pero se objetó la falta de nivel inventivo porque la obtención de formas polimórficas a partir de un compuesto activo conocido en su forma de base libre, forma parte de la práctica de rutina del experto en la materia. Asimismo, también indicó como parte de sus argumentos que es de conocimiento común para el experto en la materia que “*los sólidos amorfos son generalmente menos estables física y químicamente que sus formas cristalinas correspondientes*”, por lo que proveer polimorfos del compuesto con estabilidad mejorada resultaría obvia para el experto. Ver examen de patentabilidad GEM 08-2023/A, relacionado con la solicitud de patente 88-2018/DIN, en donde se indica que la solución propuesta resulta obvia para un experto en la materia, toda vez que, el proveer una forma sólida cristalina de un compuesto conocido en el estado de la técnica en forma base libre (D1-ej.83); de modo que presente mejores propiedades de pureza y estabilidad térmica, no resulta inventivo, ya que se considera trabajo de rutina, de modo que presente mejores propiedades de pureza y estabilidad térmica, no resulta inventivo.

	para una persona versada en la materia la obtención de formas cristalinas de un compuesto.
B	La técnica de cristalización es perfectamente usual y común en la práctica química con el fin de reconocer diferentes conformaciones de un mismo compuesto, por lo que los polimorfos son fácilmente obtenibles e interconvertibles por transformaciones de fase o procesos mediados por solventes.

Elaboración propia

Asimismo, solo de manera informativa, cabe resaltar que los Examinadores colombianos también indican dentro de sus argumentos de falta de Nivel inventivo que las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica juegan un papel crucial en la variación de las propiedades fisicoquímicas. Estas variaciones en las propiedades de las fases cristalinas tienen un impacto directo en el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos (Brittain, 2009), por lo que una persona versada en la materia estaría motivada a intentar obtener polimorfos de los compuestos ya conocidos, buscando encontrar alguno que tenga una propiedad fisicoquímica mejorada.

Al respecto, en cuanto al argumento de que la obtención de cristales de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido, debemos señalar que el establecimiento de su red cristalina le proporciona al polimorfo características físicas, químicas y farmacológicas particulares, que lo hacen útil para su aplicación farmacológica e incluso industrial (Lerma, 2017). En la actualidad, las propiedades

reales de un polimorfo sólo pueden ser establecidas después de su creación, ya que el establecimiento de tales propiedades no sólo depende de la existencia del polimorfo en sí, sino también de su relación con los blancos farmacológicos para los que ha sido desarrollado. En el estado de la técnica existen muchos ejemplos de compuestos que fueron desarrollados para un fin específico y, sin embargo, han demostrado ser mucho más eficientes en otros campos, por ejemplo, el sildenafil (Litch, 1999).

Por lo tanto, *a priori* no se puede establecer que necesariamente un cristal tenga alguna propiedad útil, o que sea superior a los otros polimorfos o compuestos amorfos ya conocidos. Tal afirmación sólo podría corroborarse en hechos experimentales llevados a cabo después de la creación de dicho polimorfo.

Por otro lado, en cuanto al argumento de que la técnica de cristalización es perfectamente usual y común en la práctica química con el fin de reconocer diferentes conformaciones de un mismo compuesto, se debe tomar en cuenta que si bien la posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto particular y que la técnica de cristalización es usual en la práctica química, las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocidos no son en absoluto obvias. Todavía no existen métodos sistemáticos integrales para determinar de manera factible esas condiciones (Bernstein, 2020).

La práctica de la cristalización es sustancialmente experimental, por lo que no puede garantizarse su eficacia sino hasta que funcione, lo cual evidentemente le da una característica de impredecibilidad (Day, 2005). Si considerásemos que una metodología es previsible por cuanto existen otras, del mismo tipo general ya descritas, se tendría que revocar todas aquellas patentes que involucren reacciones

tales como “ataque electrofílico”, “nucleación”, “sustitución amínica”, etc., ya conocidas en el estado de la técnica décadas atrás y de manejo cotidiano por los “normalmente versados en la materia”, y en consecuencia se deberían revocar miles de patentes ya otorgadas que impliquen reacciones químicas conocidas (Lerma, 2007). Es decir, un proceso no debe ser evaluado por el tipo general al que pertenece, sino que debe ser visto de manera integral, considerando todas sus condiciones específicas, tales como los reactivos utilizados y los productos que son finalmente obtenidos. Solo comprendiendo bien cada uno de los parámetros y las dificultades que tuvieron los inventores para la obtención de cada uno de los polimorfos, se podría determinar si dicha invención cumple con el requisito de Nivel inventivo o no.

3.4.5. Porcentaje de solicitudes otorgadas y denegadas relacionadas a polimorfos farmacéuticos

Para poder desarrollar el análisis de casos de solicitudes de patente de polimorfos farmacéuticos examinados en el Perú, se escogieron **21** solicitudes de patente relacionadas con polimorfos farmacéuticos que cumplieran con los criterios de selección (ver apartado 3.4.1. y TABLA 3).

Tomando como base dichas solicitudes de patente, se procedió a hacer un recuento de las solicitudes que han sido otorgadas, denegadas o tienen un examen de patentabilidad desfavorable y las principales objeciones por las cuales los examinadores peruanos están optando por denegar una patente de invención relacionada a polimorfos farmacéuticos.

En la TABLA 7 podemos observar un resumen del estado actual de cada una de las solicitudes de patente analizadas.

TABLA 7
Estado actual de las solicitudes de patente de interés

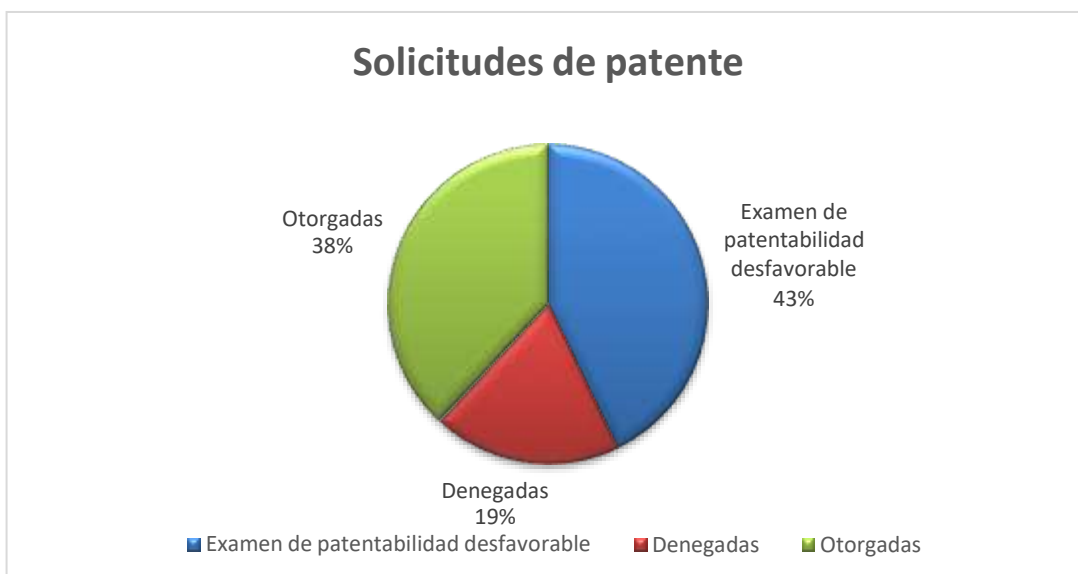
N° Solicitud de patente	Estado actual
635-2020/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
234-2020/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
1000-2020/DIN	Solicitud de patente otorgada
1013-2019/DIN	Solicitud de patente denegada
416-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
2096-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
719-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
40-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
1068-2019/DIN	Solicitud de patente denegada
2016-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
351-2019/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
3293-2018/DIN	Examen de patentabilidad desfavorable
54-2018/DIN	Solicitud de patente denegada
3269-2018/DIN	Solicitud de patente denegada
1574-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada
627-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada
361-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada
3199-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada

1945-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada
88-2018/DIN	Solicitud de patente otorgada
2869-2017/DIN	Solicitud de patente otorgada

Elaboración propia

Asimismo, en el GRÁFICO 1 podemos observar el porcentaje de solicitudes otorgadas, denegadas o con examen de patentabilidad desfavorable.

GRÁFICO 1



Elaboración propia

Al respecto, debemos señalar que aún no se puede determinar si las solicitudes de patente que cuentan actualmente con un examen de patentabilidad desfavorable serán finalmente denegadas o si, dependiendo de los argumentos presentados por los solicitantes, se obtenga finalmente un otorgamiento de la patente.

Por otro lado, en la TABLA 8 podemos observar las principales objeciones planteadas por los Examinadores en los exámenes desfavorables y en las solicitudes que fueron finalmente denegadas.

TABLA 8

Principales objeciones planteadas por los Examinadores peruanos

N° Solicitud de patente	Objeciones
635-2020/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
234-2020/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
1013-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
416-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
2096-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.

719-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
40-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción.
1068-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción.
2016-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción.
351-2019/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción.
3293-2018/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
54-2018/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad, concisión y sustento en la descripción. • Falta de Nivel Inventivo.
3269-2018/DIN	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de Nivel Inventivo.

De la TABLA 8 podemos observar que la mayoría de las solicitudes objetadas o denegadas (92,3%) presentan objeciones relacionadas con la falta de Claridad, Concisión y sustento en la descripción, según lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486. Asimismo, un gran número de las solicitudes (69.2%) presentaron

falta de Nivel Inventivo, requisito establecido en el artículo 18 de la Decisión 486. En este último punto debemos resaltar que, a pesar de que los solicitantes indicaron que la obtención de los polimorfos farmacéuticos no fue obvia ni evidente, sino que se basó en experimentación previa, los Examinadores peruanos siguieron objetando el Nivel Inventivo por la falta de pruebas o ensayos que demuestren algún efecto técnico beneficioso en comparación con el compuesto ya conocido en el estado de la técnica.

3.4.6. Revisión final de los casos analizados

Ante la autoridad competente en otorgamiento de patentes en el Perú: INDECOPI, se han presentado numerosas solicitudes que reivindican polimorfos de diversos compuestos farmacéuticos ya conocidos en el estado de la técnica.

Dichas solicitudes vienen siendo rechazadas u objetadas en su mayoría en cuanto se refiere a una forma polimórfica de un compuesto ya conocido (ver GRÁFICO 1). Los rechazos se basan principalmente en la consideración de que dichas solicitudes relacionadas a polimorfos no son claras (ver TABLA 8) al no enumerar todas las características esenciales de la invención (ver argumentos presentados en la TABLA 4), según los requisitos establecidos en el Manual Andino para el examen de patentes de la Comunidad Andina. Sin embargo, a pesar de que el Manual Andino para el examen de patentes no indique un número mínimo de valores 2θ para considerar que un polimorfo farmacéutico este claramente definido, los Examinadores peruanos sí indican de manera implícita que se deben mencionar mínimo 10 valores 2θ . Al respecto, dicha afirmación tiene sustento

en la Farmacopea de los Estados Unidos vigente (United States Pharmacopeial Convention, 2020), la cual, a pesar de ser un documento de referencia normativa, no es un documento que esté vinculado al régimen de patentes y, por tanto, no está dirigido a determinar cómo un polimorfo se encuentra claramente delimitado para estos fines. Para ello, la premisa apropiada para indicar la falta de claridad de un polimorfo farmacéutico es indicar que dicho polimorfo solo estaría claramente definido si se encuentra identificado por las posiciones (ángulos 2θ) que presenten intensidades relativas iguales o mayores a 30%, puesto que caracterizar los polimorfos, como mínimo, por todos los picos con intensidades relativas “fuertes” y “muy fuertes” permitiría identificar inequívocamente al polimorfo objeto de la solicitud (Durand y Ortega, 2020).

Por otro lado, las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos también están siendo rechazadas por carecer de nivel inventivo (ver TABLA 8) por cuanto la autoridad, a pesar de aplicar el método problema-solución, aún sigue argumentando que la obtención de cristales de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido, por lo que sería obvio para una persona versada en la materia la obtención de formas cristalinas de un compuesto ya conocido. En este sentido, el estado de la técnica enseña que aún no existen métodos que permitan predecir de manera confiable las características de los polimorfos (Lerma, 2017). Es decir, si no se puede predecir un polimorfo específico, es evidente que tampoco se pueden predecir sus propiedades o las metodologías que llevan a su obtención (Bernstein, 2020). Por lo tanto, hasta que no exista un método confiable que permita predecir

las estructuras polimórficas de un compuesto farmacéutico no pueden considerarse a éstas como obvias ni evidentes a partir de lo divulgado en el estado del arte. Finalmente, cabe resaltar que, debido a que el hecho fundamental que determina el nivel inventivo de un polimorfo es su predictibilidad, la denegatoria de una patente de un polimorfo debe ir acompañada de la demostración técnica (metodológica y aplicativa) de la predicción de sus características fundamentales y no solo indicar que la cristalización es parte de la práctica común en la industria farmacéutica.

IV. CONCLUSIONES

- De la revisión realizada podemos concluir que el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes contiene lineamientos específicos para evaluar la Claridad y el Nivel inventivo en solicitudes relacionadas a polimorfos farmacéuticos; sin embargo, no cuenta con lineamientos específicos para evaluar los requisitos de Novedad y Aplicación Industrial.
- Se concluye que las disposiciones específicas identificadas en el nuevo Manual Andino para el Examen de patentes, respecto a la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos, van de acuerdo a lo establecido en la legislación general de la Comunidad Andina (Decisión 486) sobre los requisitos de patentabilidad, esto es debido a que cada uno de los lineamientos específicos describe los requisitos mínimos que deben ser considerados para definir e identificar inequívocamente un polimorfo y cumplir con el requisito de Claridad y también para determinar si dicho polimorfo farmacéutico cumple o no con el requisito de nivel inventivo.
- Finalmente, de la revisión de los casos se concluye que los Examinadores peruanos siguen los lineamientos establecidos en el nuevo Manual Andino para la evaluación de polimorfos farmacéuticos; sin embargo, la premisa apropiada para indicar la falta de claridad al identificar un polimorfo farmacéutico es indicar que dicho polimorfo solo estaría claramente definido si se encuentra identificado por las posiciones (ángulos 2θ) que presenten las mayores intensidades (mayores a 30%.) de los valores de difracción de rayos X en polvo, además se concluye que es adecuado

emplear el método problema-solución al analizar el requisito de Nivel Inventivo, pero que no deben incluirse argumentos que indiquen que la obtención de los polimorfos farmacéuticos es evidente y rutinaria, puesto que desvirtúa la investigación realizada por los inventores.

V. RECOMENDACIONES

Para una siguiente etapa del presente trabajo de investigación, se recomienda comparar la legislación que se aplica en la Comunidad Andina, a la cual pertenece el Perú, con la legislación de otros países en los cuales también se considere a los polimorfos farmacéuticos como patentables. Esto con la finalidad de comparar como se evalúan los requisitos de patentabilidad en otros países y qué argumentos o bases se emplean en cada uno de los lineamientos de evaluación.

Finalmente, se recomienda considerar al Manual Andino para el Examen de patentes solo como una guía para los Examinadores peruanos y no como un procedimiento fijo de análisis, por lo que los casos de solicitudes relacionadas a polimorfos farmacéuticos deben ser evaluadas de manera individual.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bazán, S., y Ferro, P. (2012). *Manual para la formación de examinadores de patentes en el Perú*. <https://repositorio.indecopi.gob.pe/handle/11724/4397>

Bernstein, J. (2020). *Polymorphism in molecular crystals* (2nd ed.). International Union of Crystal.

Brittain, H. (2009). *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (2nd ed.). Informa Healthcare.

Cohen, W., Nelson, R., & Walsh, J. (2000). *Protecting their intellectual assets: Appropriability conditions and why US manufacturing firms patent (or not)*. National Bureau of Economic Research.

Comunidad Andina de Naciones. (2000). *Decisión 486: Régimen común sobre propiedad industrial*. www.indecopi.gob.pe/documents/1902049/3468565/02.++01-Decision486.pdf/2d4e6e59-03a9-ed91-26d7-332869bf3b47

Camacho, L. (2017). La patentabilidad de los polimorfos y las implicaciones sobre el ADPIC. *Revista Iberoamericana De La Propiedad Intelectual*, (10), 193-228. Recuperado de <https://ojs.austral.edu.ar/index.php/ripi/article/view/454>

Candela de Aroca, M. (2017). *Resolución de la estructura cristalina del paracetamol en base a la difracción de rayos X en polvo* [Tesis de pregrado, Universidad de Cantabria]. Archivo digital. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/12306/Candela%20de%20Aroca%20Marina%20Teresa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Day, G., Motherwell, W., Ammon, H., Boerrigter, S., Della Valle, R., Venuti, E., Dzyabchenko, A., Dunitz, J., Schweizer, B., Van Eijck, B., Erk, P., Facelli, J., Bazterra V., Ferraro M., Hofmann, D., Leusen, F., Liang, C., Pantelides, C., Karamertzanis, P., Price, S., Lewis, T., Nowell, H., Torrisi, A., Scherada, H., Arnautova, Y., Schmidt, M., & Verwer, P. (2005). A third blind test of crystal structure prediction. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 61(5), 511–527. <https://doi.org/10.1107/S0108768105016563>

Durand, V. y Ortega, D. (2020). Patentamiento de polimorfos en el Perú: caracterización de la materia reivindicada a través del patrón de difracción de rayos X. *Parthenon*. Recuperado de: <https://www.parthenon.pe/esp/interdisciplinario/patentamiento-de-polimorfos-en-el-peru-caracterizacion-de-la-materia-reivindicada-a-traves-del-patron-de-difraccion-de-rayos-x/>

Fernández, D. (2019). *Efecto de la morfología del API en los procesos farmacéuticos* [Tesis de pregrado, Universidad Complutense]. Archivo digital. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DANIEL%20FERNANDEZ%20JIMENEZ.pdf>

Garraza, M. (2018). Aplicaciones de los rayos X al estudio de la estructura de los materiales: difracción de Rayos X por monocristales y reflectometría en películas delgadas [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de San Martín]. Archivo digital. <https://ri.unsam.edu.ar/bitstream/123456789/1145/1/PFI%20IDB%202018%20GMS.pdf>

Lerma, L. (2007). Patentabilidad de los compuestos polimórficos. *Revista de la Competencia y la Propiedad Intelectual*, 3(5), 277–293. Recuperado de <https://revistas.indecopi.gob.pe/index.php/rcpi/article/view/121>

Litch, M. (1999). Use of oral sildenafil (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction; *Compr Ther.* 25(2), 90-4.

Martín, Á., y Molina, E. (2006). Polimorfismo farmacéutico. *Offarm*, 25(8), 94–100. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-polimorfismo-farmaceutico-13094132>

Organización Mundial del Comercio (1995) *Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio.* www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/ta_docs_s/1_tripsandconventions_s.pdf

Prohens R. y Puigjaner C. (2007) Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El farmacéutico: profesión y cultura*, (373), 58-68.

Real Academia Española (2023) *Diccionario panhispánico del español jurídico (DPEJ).* <https://dpej.rae.es/>

Secretaría General de la Comunidad Andina (2022) *Manual Andino para el Examen de Patentes.* www.comunidadandina.org/wp-content/uploads/2022/08/Manual_ANDINO_CAN_2022_fv_por_paginas.pdf

Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. (2015). *Proceso 258-IP-2014: Interpretación prejudicial de la Decisión 486.*

Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. (2018). *Proceso 604-IP-2016: Interpretación de la patentabilidad de polimorfos.*

United States Pharmacopeial Convention (2020) *Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 43/ NF 38*. Formulario Nacional (Ed. Española); United States Pharmacopeial Convention.

Vigario, A. (2021). Comunicado: Patentes y vacunas contra la Covid-19. FarmaIndustria. Recuperado de <https://www.farmaindustria.es/web/prensa/notas-de-prensa/2021/05/06/patentes-y-vacunas-contra-la-covid-19/>

VII. ANEXOS

Tabla con las solicitudes de patente relacionadas a polimorfos farmacéuticos, encontradas después de la búsqueda realizada en el presente trabajo:

2017	2018	2019	2020	2021
1162-2017	3293-2018	719-2019	1626-2020	2184-2021
2869-2017	3269-2018	2468-2019	1347-2020	862-2021
2470-2017	3199-2018	2410-2019	785-2020	1440-2021
2418-2017	1574-2018	1432-2019	558-2020	1930-2021
1459-2017	1163-2018	1251-2019	258-2020	1800-2021
2306-2017	627-2018	1068-2019	511-2020	1372-2021
2336-2017	570-2018	1013-2019	392-2020	1681-2021
1211-2017	361-2018	2096-2019	2088-2020	917-2021
1098-2017	54-2018	455-2019	1888-2020	1052-2021
740-2017	982-2018	877-2019	2089-2020	893-2021
258-2017	132-2018	416-2019	001-2020	862-2021
426-2017	3205-2018	2016-2019	1803-2020	2015-2021
107-2017	1945-2018	1901-2019	1478-2020	597-2021
76-2017	88-2018	351-2019	1801-2020	289-2021
978-2017		40-2019	1214-2020	859-2021
424-2017		1167-2019	1199-2020	84-2021
		2174-2019	171-2020	756-2021
			635-2020	1167-2021
			1000-2020	587-2021
			234-2020	1375-2021
			404-2020	
			414-2020	
			1606-2020	
			1349-2020	



PERÚ

Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI



Firmado digitalmente por ALFARO
RAMOS Yovana FAU 20133840533
soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 15.02.2024 18:48:27 -05:00

"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

San Borja, 15 de Febrero del 2024

CARTA N° 000454-2024-OAF/INDECOPI

Señora

CYNTHIA FIORELLA HUAMÁN TORRES

Ciudad. -

Asunto : Respuesta a solicitud de acceso a la información pública

Referencia : Formulario de fecha 05 de febrero de 2024

Me dirijo a usted, en atención a la solicitud ingresada a través del documento de la referencia, mediante el cual requiere listado de solicitudes de patente de invención relacionadas a polimorfos farmacéuticos presentadas en los años 2018 a 2023.

Al respecto, la Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías pone a disposición un (1) archivo Excel con la información solicitada.

Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,

Documento firmado digitalmente

YOVANA ALFARO RAMOS

Jefa de la Oficina de Administración y Finanzas

Exp. 0305-2024-OAF

Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual

Calle De la Prosa 104 - San Borja, Lima.Perú/ Central:(511) 224-7800

www.indecopi.gob.pe

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://enlinea.indecopi.gob.pe/verificador/> e ingresando el siguiente código de verificación: **YOEOETC**



Relación de Solicitudes de patente de invención relacionadas a polimorfos farmacéuticos presentadas ante INDECOPI durante 2018 a 2021

DENOMINACIÓN	EXPEDIENTE	TIPO DE EXPEDIENTE	FECHA INGRESO	SOLICITANTE	INVENTOR
PLINABULINA MONOHIDRATADA EN FORMA CRISTALINA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA COMPRENDEN Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN	000054-2018	PATENTE DE INVENCION	11/01/2018	BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.;	HUANG, Lan; SINGH, Aniruddh;
SAL CRISTALINA DE ÁCIDO FOSFÓRICO DE N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-AMINO-4-HIDROXI-5-METILPIPERIDIN-1-IL]-7-HIDROXI-6,7-DIHIDRO-5H-CICLOPENTA[B]PIRIDIN-3-IL)-6-(2,6-DIFLUOROFENIL)-5-FLUOROPIRIDIN-2-CARBOXAMIDA, FORMA I	000361-2018	PATENTE DE INVENCION	7/03/2018	INCYTE CORPORATION;	JIA, Zhongjiang; CAO, Ganfeng; LIN, Qiyang; PAN, Yongchun; QIAO, Lei; SHARIEF, Vaqar; SHI, ChongSheng Eric; XIA, Michael; ZHENG, Changsheng; ZHOU, Jiacheng; LI, Qun;
FORMA CRISTALINA DE 2-(2,6-DICLOROFENIL)-1-[(1S,3R)-3-(HIDROXIMETIL)-5-(3-HIDROXI-3-METILBUTIL)-1-METIL-3,4-DIHIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]ETANONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	000570-2018	PATENTE DE INVENCION	19/04/2018	ELI LILLY AND COMPANY;	STEPHENSON, Gregory Alan;
POLIMORFOS DE LAS SALES TOSILATO Y DICLORHIDRATO DE VALBENZINA	000627-2018	PATENTE DE INVENCION	26/04/2018	NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC.;	MCGEE, Kevin; ZOOK, Scott; CARR, Andrew; BONNAUD, Thierry;
POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA	000719-2019	PATENTE DE INVENCION	26/03/2019	NSC THERAPEUTICS GMBH;	FISHER, Abraham; BAR-NER, Nira; WINDISCH, Manfred;
MONOHIDRATO DE (S)-LACTATO DE 5-(5-(2-(3-AMINOPROPOXI)-6-METOXIFENIL)-1H-PIRAZOL-3-ILAMINO)PIRAZIN-2-CARBONITRILIO	000982-2018	PATENTE DE INVENCION	15/05/2018	ELI LILLY AND COMPANY;	ENNETT-SHEPARD, Alessandra B.;
COCRISTAL, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO, Y MEDICAMENTO QUE CONTIENE DICHO COCRISTAL	001163-2018	PATENTE DE INVENCION	19/06/2018	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED;	KIMOTO, Koya; YAMAMOTO, Mitsuo; KITAYAMA, Masato; SAWAI, Yasuhiro; HOHOKABE, Miyuki; IWATA, Kentaro;
NUEVA FORMA CRISTALINA DE SAL DE 1-(5-(2,4-DIFLUORFENIL)-1-(3-FLUORFENIL)SULFONIL)-4-METOXI-1H-PIRROL-3-IL)-N-METILMETANAMINA	001574-2018	PATENTE DE INVENCION	24/08/2018	DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.;	KIM, Aeri; CHO, Kwan Hyung;
FORMULACIONES LÍQUIDAS DE (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUOROFENIL)-PIRROLIDIN-1-IL)-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-3-IL)-3-HIDROXIPIRROLIDINA-1-CARBOXAMIDA (LAROTRECTINIB)	001945-2018	PATENTE DE INVENCION	3/10/2018	LOXO ONCOLOGY, INC.;	REYNOLDS, Mark; SMITH, Steven A.;
DERIVADOS DE 1-TETRAHIDROPIRANILCARBONIL-2,3-DIHIDRO-1H-INDOL COMO ANTICANCERÍGENOS	003199-2018	PATENTE DE INVENCION	10/12/2018	ELI LILLY AND COMPANY;	BASTIAN, Jolie Anne; CHEN, Jiehao; COHEN, Jeffrey Daniel; HENRY, Janes Robert; MCMILLEN, William Thonas; REAMAN, Bradley Earl; RUBIO, Alnudena; SALL, Daniel Jon; ZHAO, Gaiying;

FORMAS CRISTALINAS DE {4,6-DIAMINO-2-[5-FLUORO-1-(2-FLUOROBENCIL)-1H-PIRAZOL[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]PIRIMIDIN-5-IL}CARBAMATO DE METILO (VERICIGUAT) Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN	003205-2018	PATENTE DE INVENCION	10/12/2018	ADVERIO PHARMA GMBH;	FEY, Peter; BIERER, Donald; GRUNENBERG, Alfons;
FORMAS I Y II CRISTALINAS DE 2,2,4-TRIMETIL-8-(6-METIL-7-OXO-6,7-DIHI-DRO-1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-4-IL)-6-(METILSULFONIL)-2H-BENZO[B][1,4] OXAZIN-3(4H)-ONA	003269-2018	PATENTE DE INVENCION	19/12/2018	INCYTE CORPORATION;	CHEN, Shili; JIA, Zhongjiang; LIU, Pingli; QIAO, Lei; WU, Yongzhong; ZHOU, Jiacheng; LI, Qun;
FORMAS CRISTALINAS I, II y VII DE (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-3-ILMETIL)-4,7-BIS(DIMETILAMINO)-3,10,12,12a-TETRAHIDROXI-1,11-DIOXO-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OCTAHIDROTETRACENO-2-CARBOXAMIDA Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS	003293-2018	PATENTE DE INVENCION	21/12/2018	KBP BIOSCIENCES CO., LTD.;	HUANG, Zhenhua; HONG, Mei; JIANG, Chen;
FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE TIROSINA QUINASA DE BRUTON	000040-2019	PATENTE DE INVENCION	10/01/2019	PHARMACYCLICS LLC;	SMYTH, Mark; GOLDMAN, Erick; WIRTH, David D.; PURRO, Norbert;
FORMA CRISTALINA DE DERIVADO DE PIRIDONA POLICÍCLICA COMO INHIBIDOR DE ENDONUCLEASAS DEPENDIENTES DE CAPERUZA	000351-2019	PATENTE DE INVENCION	7/02/2019	SHIONOGI & CO., LTD.;	KAWAI, Makoto; TOMITA, Kenji; AKIYAMA, Toshiyuki; OKANO, Azusa; MIYAGAWA, Masayoshi;
UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO	000416-2019	PATENTE DE INVENCION	22/02/2019	SAGE THERAPEUTICS, INC.;	WATSON, Paul Steven; BERNER, Breat; REID, John Gregory; WANG, Jian; DOHERTY, Janes J.; KANES, Stephen Jay;
POLIMORFOS CRISTALINOS DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO DE ACETILCOLINA	000719-2019	PATENTE DE INVENCION	26/03/2019	NSC THERAPEUTICS GMBH;	FISHER, Abraham; BAR-NER, Nira; WINDISCH, Manfred;
FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MAGL	001013-2019	PATENTE DE INVENCION	16/05/2019	ABIDE THERAPEUTICS, INC.;	GRICE, Cheryl A.; JONES, Todd K.; GRIMM, Kurt G.; BLANKMAN, Jacqueline Lorayne; BEALS, Channing Rodney;
CRISTAL DE DERIVADO DE PIRIDO[3,4-D]PIRIMIDINA O SU SOLVATO	001068-2019	PATENTE DE INVENCION	24/05/2019	TEIJIN PHARMA LIMITED;	MIYAMOTO, Hidetoshi; MIZUNO, Tsuyoshi; UNOKI, Gen; MIYAZAWA, Yuki; YAJIMA, Naoki;
ESTRUCTURA CRISTALINA DE GREMLINA 1 Y ANTICUERPO INHIBIDOR	001251-2019	PATENTE DE INVENCION	12/06/2019	UCB BIOPHARMA SRL;	DEDI, Neesha; TWOMEY, Breda; WRIGHT, Michael John; DAVIES, Gareth; MCMILLAN, David Janes;
UN DERIVADO DE OXAZINA BASE LIBRE EN FORMA CRISTALINA	001432-2019	PATENTE DE INVENCION	16/07/2019	NOVARTIS AG;	RAMOS, Rita;
MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE UNA SUSPENSIÓN DE PARTÍCULAS SÓLIDAS EN AGUA UTILIZANDO UN (CO)POLÍMERO DE UNA FORMA CRISTALINA HIDRATADA DEL ÁCIDO 2-ACRILAMIDO-2-METILPROPANO SULFÓNICO	001901-2019	PATENTE DE INVENCION	18/09/2019	S.P.C.M. SA;	FAVERO, Cédric; KIEFFER, Johann; DAGUERRE, Frédéric;
FORMAS CRISTALINAS DEL MODULADOR RECEPTOR DE ANDROGENO: 4-[7-(6-CIANO-5-TRIFLUOROMETILPIRIDIN-3-IL)-8-OXO-6-TIOXO-5,7-DIAZAESPIRO[3,4]OCT-5-IL]-2-FLUORO-N-METILBENZAMIDA (APALUTAMIDA)	002096-2019	PATENTE DE INVENCION	23/10/2019	ARAGON PHARMACEUTICALS, INC.; SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH;	SMITH, Nicholas D.; HERBERT, Mark R.; OUERFELLI, Ouathek; DILHAS, Anna;

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOQUÍMICA DEL NUEVO COMPUESTO CLÚSTER HETEROMETÁLICO RENIO-COBRE	002174-2019	PATENTE DE INVENCION	30/10/2019	UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS;	GUZMÁN DUXTAN, Aldo Javier;
LAS SALES DE UN COMPUESTO Y SUS FORMAS CRISTALINAS	002410-2019	PATENTE DE INVENCION	14/11/2019	HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED;	WU, Zhenping; LIU, Bo; LI, Wenji; CHU, Yuping; FENG, Ling; SHEN, Zhi:iang;
COMPOSICIONES SINÉRGICAS QUE COMPRENDEN DIMIRACETAM (R) (1) Y DIMIRACETAM (S) (2) EN UNA PROPORCIÓN NO RACÉMICA	002444-2019	PATENTE DE INVENCION	20/11/2019	METYS PHARMACEUTICALS AG;	SCHERZ, Michael; FARINA, Carlo;
FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE FGFR Y PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN	002468-2019	PATENTE DE INVENCION	25/11/2019	INCYTE CORPORATION;	PAN, Yongchun; SHI, Chongsheng Eric; TAO, Ming; HAN, Wayne; XIA, Michael; WANG, Dengjin; JIA, Zhongjiang; ZHOU, Jiacheng; LI, Qun;
DERIVADOS DEL BIPIRAZOL COMO INHIBIDORES JAK	000001-2020	PATENTE DE INVENCION	2/01/2020	INCYTE HOLDINGS CORPORATION;	YUN-LONG, Li; ZHUO, Jincong; QIAN, Ding-Quan; MEI, Song; PAN, Yongchun; CAO, Ganfeng; LI, Qun; JIA, Zhongjiang;
COMPUESTOS BICÍCLICOS DE PIRAZOL Y TRIAZOLO COMO INHIBIDORES DE LAS CINASAS JAK	000171-2020	PATENTE DE INVENCION	31/01/2020	THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC;	FENSTER, Erik; LAM, Ton M.; LOO, Mandy; MCKINNELL, Robert Murray; PALERMO, Anthony Francesco; WANG, Diana Jin; FRAGA, Breena; NZEREM, Jerry; DABROS, Marta; THALLADI, Venkat R.; RAPTA, Miroslav;
FORMAS CRISTALINAS DEL MODULADOR RECEPTOR DE ANDROGENO: 4-[7-(6-CIANO-5-TRIFLUOMETILPIRIDIN-3-IL)-8-OXO-6-TIOXO-5,7-DIAZAESPIRO[3.4]OCT-5-IL]-2-FLUORO-N-METILBENZAMIDA (APALUTAMIDA)	000234-2020	PATENTE DE INVENCION	12/02/2020	ARAGON PHARMACEUTICALS, INC.; SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH;	SMITH, Nicholas D.; HERBERT, Mark R.; OUERFELLI, Ouathek; DILHAS, Anna;
SALES DE UN COMPUESTO Y SUS FORMAS CRISTALINAS	000258-2020	PATENTE DE INVENCION	17/02/2020	HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED;	WU, Zhenping; LI, Wenji; FENG, Ling;
PROCESOS DE FABRICACIÓN Y FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MDM2	000392-2020	PATENTE DE INVENCION	16/04/2020	AMGEN INC.;	CAILLE, Sebastien; COCHRAN, Brian; FANG, Yuanqing; FOX, Brian M.; WORTMAN, Sarah; LUCAS, Brian S.; MCGEE, Lawrence R.; VOUNATSOS, Filisaty; WIEDEMANN, Sean; BIO, Matthew;
COMPUESTO DE PIRIMIDINA COMO INHIBIDOR DE LAS JANOCINASAS	000414-2020	PATENTE DE INVENCION	21/04/2020	THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC;	KOZAK, Jennifer; HUDSON, Ryan; BRANDT, Gary E.L.; MCKINNELL, Robert Murray; DABROS, Marta; NZEREM, Jerry;
POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHIDO	000511-2020	PATENTE DE INVENCION	13/05/2020	GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.;	LI, Zhe; HOUSTON, Travis; PARENT, Stephan D.;
POLIMORFOS Y FORMAS SÓLIDAS DE UN COMPUESTO DE PIRIMIDINILAMINO-PIRAZOL Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN	000558-2020	PATENTE DE INVENCION	21/05/2020	DENALI THERAPEUTICS INC.;	REMARCHUK, Travis; SUDHAKAR, Anantha;
PROCESO PARA PREPARAR PARTÍCULAS DE ISOXAZOLINA DE GRAN TAMAÑO	000564-2020	PATENTE DE INVENCION	22/05/2020	INTERVET INTERNATIONAL B.V.;	ZHOU, George X.; COTE, Aaron; SCHENCK, Luke Ryan; KOYNOV, Athanas;

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE (3S)-3-(4-CLORO-3-[[[2S,3R]-2-(4-CLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUOR-3-METILBUTANOIL]AMINO]FENIL)-3-ÁCIDO CICLOPROPILPROPANOICO Y SU FORMA CRISTALINA PARA USO COMO PRINCIPIO ACTIVO FARMACÉUTICO	000635-2020	PATENTE DE INVENCION	28/05/2020	BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT;	FEY, Peter; RUBENBAUER, Philipp; LOVIS, Kai; OLENIK, Britta; KÜSEL, Julia; SPINDLER, Feli;
COCRISTALES DE BOSCALIDA Y TRIAZOLES	000782-2020	PATENTE DE INVENCION	17/06/2020	UPL LTD;	PATEL, Rakesh Bhulabhai; BHOGE, Satish Ekanath; SHROFF, Jaidev Rajnikant; SHROFF, Vikran Rajnikant;
POLIMORFOS	000785-2020	PATENTE DE INVENCION	19/06/2020	SYNGENTA PARTICIPATIONS AG;	GEORGE, Neil; JONES, Ian Kevin; HONE, John;
[(3S)-1-[(E)-4-(DIMETILAMINO)BUT-2-ENOIL]PIRROLIDIN-3-IL] 4-[(3-ISOPROPIL-5-METIL-PIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-7-IL)AMINO]PIPERIDIN-1-CARBOXILATO COMO INHIBIDOR DE CDK7	001000-2020	PATENTE DE INVENCION	15/05/2020	ELI LILLY AND COMPANY;	COATES, David Andrew; MONTERO, Carlos; PATEL, Bharvin Kumar Raneschandra; REMICK, David Michael; YADAV, Vipin;
FORMAS DE CO-CRISTALES DE UN ANÁLOGO DE NOVOBIOCINA Y PROLINA	001199-2020	PATENTE DE INVENCION	7/08/2020	REATA PHARMACEUTICALS, INC.;	JIANG, Xin; WALLING, John Allen; BEVILL, Melanie J.; SEADEEK, Christopher S.; SMIT, Jared P.;
FORMAS CRISTALINAS NOVEDOSAS	001214-2020	PATENTE DE INVENCION	12/08/2020	SYNGENTA PARTICIPATIONS AG;	JONES, Ian Kevin; HONE, John;
FORMAS CRISTALINAS DE UN ESTIMULANTE DE LA GUANILIL CÍCLASA SOLUBLE (SGC)	001347-2020	PATENTE DE INVENCION	3/09/2020	CYCLERION THERAPEUTICS, INC.;	NTI-ADDAE, Kwane W.; PRASAD, Leena Kunari; STORZ, Thonas;
MÉTODO PARA PRODUCIR UN CRISTAL COMPUESTO CON RECUBRIMIENTO SELECTIVO DE POLARIZACIÓN	001349-2020	PATENTE DE INVENCION	3/09/2020	SAINT-GOBAIN GLASS FRANCE;	ARNDT, Martin; CAPPUCILLI, Michele; KIZMAZ, Ali-Osman; STOFFEL, Harald Klaus; VAN DER, Meulen Uwe;
MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA D1	001478-2020	PATENTE DE INVENCION	25/09/2020	ELI LILLY AND COMPANY;	COATES, David Andrew; HAO, Junliang; HILLIARD, Darryl Wayne;
UNA SAL SÓDICA DE N-((1,2,3,5,6,7-HEXAHIDRO-S-INDACEN-4-IL)CARBAMOIL)-1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-3-SULFONAMIDA	001606-2020	PATENTE DE INVENCION	14/10/2020	INFLAZOME LIMITED;	MILLER, David; MACLEOD, Angus; DEL RIO GANCEDO, Susana; STRATFORD, Samuel Ale:ander;
FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO	001626-2020	PATENTE DE INVENCION	20/10/2020	HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED;	WU, Zhenping; LI, Wenji; FENG, Ling;
SALES DE UN INHIBIDOR DE FGFR	001801-2020	PATENTE DE INVENCION	3/11/2020	INCYTE CORPORATION;	JIA, Zhongjiang; ZHOU, Jiacheng; LI, Qun;
FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE FGFR Y PROCESOS PARA PREPARARLAS	001803-2020	PATENTE DE INVENCION	3/11/2020	INCYTE CORPORATION;	FRIETZE, William; JIA, Zhongjiang; TAO, Ming; WANG, Dengjin; ZHOU, Jiacheng; LI, Qun; BURN, Timothy C.; LIU, Phillip C.;
FORMAS SÓLIDAS DE 3-((1R,3R)-1-(2,6-DIFLUORO-4-((1-(3-FLUOROPROPIL)AZETIDIN-3-IL)AMINO)FENIL)-3-METIL-1,3,4,9-TETRAHIDRO-2H-PIRIDO[3,4-B]INDOL-2-IL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL Y PROCESOS PARA PREPARAR COMPUESTOS TRICÍCLICOS FUSIONADOS QUE COMPRENDEN UN RESTO FENILO O PIRIDINILO SUSTITUIDO, INCLUIDOS MÉTODOS PARA SU USO	001888-2020	PATENTE DE INVENCION	20/11/2020	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG;	XU, Jie; IDING, Hans; CLAGG, Kyle; DALZIEL, Michael; FETTES, Alec; GOSSELIN, Francis; LIM, Ngaiap-Kie; MCCLORY, Andrew; ZHANG, Haining; CHAKRAVARTY, Parona; NAGAPUDI, Karthik; ROBINSON, Sarah; CHUNG, Cheol Keun;

FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT	002088-2020	PATENTE DE INVENCION	16/12/2020	ALBIREO AB;	GILLBERG, Per-Göran; BYRÖD, Eva; TIVERT, Anna-Maria; BRYLAND, Rikard; DAHLQUIST, Ann-Charlotte; ELVERSSON, Jessica; GUSTAFSSON, Nils Ove; LUNDQVIST, Robert; YMÉN, Ingvar; BOHLIN, Martin;
MODIFICACIONES DE CRISTALES DE ODEXIBAT	002089-2020	PATENTE DE INVENCION	16/12/2020	ALBIREO AB;	GILLBERG, Per-Göran; BYRÖD, Eva; TIVERT, Anna-Maria; BRYLAND, Rikard; DAHLQUIST, Ann-Charlotte; ELVERSSON, Jessica; GUSTAFSSON, Nils Ove; LUNDQVIST, Robert; YMÉN, Ingvar; BOHLIN, Martin;
FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA ADMINISTRABLE POR VÍA ORAL CON LIBERACIÓN MODIFICADA	000084-2021	PATENTE DE INVENCION	19/01/2021	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT;	STROYER, Anke; LOBBACK, Carnen; SERNO, Peter; LOVIS, Kai; RUBENBAUER, Philipp; SCHIRMER, Heiko; GROSSBACH, Danja; JACOBS, Tia; OLENIK, Britta; KÜSEL, Julia; BIERER, Donald;
FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE FOSFOINOSITIDA 3-QUINASA (PI3K)	000289-2021	PATENTE DE INVENCION	4/03/2021	INCYTE CORPORATION;	DOUITY, Brent; BURNS, David M.; COMBS, Andrew P.; JIA, Zhongjiang; LEVY, Daniel; YUE, Eddy W.;
SALES CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE CALICREINA PLASMÁTICA	000587-2021	PATENTE DE INVENCION	26/04/2021	BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.;	EL-KATTAN, Yahya; BABU, Yarlagadda S.;
NUEVA SAL DE UN INHIBIDOR DE BCL-2, FORMA CRISTALINA RELACIONADA, MÉTODO PARA PREPARAR LA MISMA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LA MISMA	000597-2021	PATENTE DE INVENCION	27/04/2021	LES LABORATOIRES SERVIER; VERNALIS (R&D) LIMITED;	LYNCH, Michael; VILLARD, Frédéric; MOUCHET, Patrick; TAULELLE, Pascal; MASSON, Ludovic;
PAMOATO DE KETAMINA Y SU USO	000756-2021	PATENTE DE INVENCION	25/05/2021	ALAR PHARMACEUTICALS INC.;	LIN, Tong-Ho; WEN, Yung-Shun; CHEN, Chia-Hsien; CHANG, Wei-Ju;
PRODUCTO DEL COMPUESTO ACTIVO CARBAMATO DE METIL {4,6-DIAMINO-2-[5-FLUOR-1-(2-FLUOROBENCIL)-1H-PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDIN-3-IL]PIRIMIDIN-5-IL} QUE TIENE PROPIEDADES MEJORADAS, PRODUCCIÓN Y FORMULACIÓN DEL MISMO	000859-2021	PATENTE DE INVENCION	11/06/2021	ADVERIO PHARMA GMBH;	FEY, Peter; SOWA, Michal; BROCKOB, Joerg; LONGERICH, Markus; BECKER, Guido; NEUMANN, Heike;
FORMAS CRISTALINAS Y FORMAS DE SAL DE UN INHIBIDOR DE CINASA	000862-2021	PATENTE DE INVENCION	11/06/2021	EXELIXIS, INC.;	PARENT, Stephan D.; DEMORIN, Frenel; SHAH, Khalid; SHAKYA, Sagar; WONG, Peter; JOHNSON, Courtney S.; BEVILL, Melanie Janelle;
FORMAS POLIMÓRFICAS NOVEDOSAS DE UN INHIBIDOR DE TGFB	000893-2021	PATENTE DE INVENCION	15/06/2021	PFIZER INC.;	SISTLA, Anand Venkataranana; ROY, Iain David; ROBBINS, Andrew;
FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE PAR4	000917-2021	PATENTE DE INVENCION	16/06/2021	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY;	SCHLAM, Ro:ana F.; CUNIERE, Nicolas; MBACHU, Victoria A.; SHI, Zhongping; VLAHOVA, Petinka I.;

EXAMEN DE PATENTABILIDAD	
MLA	37-2023

EXPEDIENTE:	000416-2019/DIN	FECHA DE INGRESO:	2019-02-22
		FECHA DE PRESENTACIÓN:	2017-08-23

SOLICITUD INTERNACIONAL PCT	N°	PCT/US2017/048267
	FECHA:	2017-08-23

SOLICITANTE(S):	SAGE THERAPEUTICS, INC., de Estados Unidos de América
------------------------	---

PRIORIDADES	FECHA DE PRIORIDAD
US 62/378,582	2016-08-23

MODALIDAD DE PROTECCIÓN	Patente de Invención (Decisión 486 / Art. 45)	X
	Modelo de Utilidad (Decisión 486 / Art. 45 concordante con Art. 85)	--
TÍTULO:	UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO	

REFERENCIA(S):	-----
-----------------------	-------

OPOSITOR(ES):	-----
----------------------	-------

1. TEXTOS A ANALIZAR	Originalmente presentado	Modificaciones	Fecha	Ampliación ¹ (Decisión 486 / Art. 34)	
				SI	NO
MEMORIA DESCRIPTIVA	X	-----	-----	-----	-----
FIGURA(S)	X	-----	-----	-----	-----
REIVINDICACION(ES)	1 a 46	1 a 46	2019.03.22	-----	X
RESUMEN	X	-----	-----	-----	-----
LISTADO DE SECUENCIAS	-----	-----	-----	-----	-----

¹ En caso de que las modificaciones realizadas impliquen una ampliación total de lo originalmente presentado, esta nueva documentación modificada no será tomada en cuenta y toda opinión final emitida se realizará en función a la documentación original.

* Constituye una ampliación parcial.

OTROS ²	----	----	----	----	----
OPOSICIÓN	----	----	----	----	----
RESPUESTA A OPOSICIÓN	----	----	----	----	----

	SI	NO
2. NO INVENCIONES Y EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD (Decisión 486 / Art. 15, 20 y/o 82 ³)	----	1 a 46
3. USOS (Decisión 486 / Art. 14 ⁴ y 21)	39 a 46	1 a 38
4. UNIDAD DE INVENCION⁵ (Decisión 486 / Art. 25)	1 a 38	---

5. Requisitos a evaluar	Cumple	No cumple
5.1 Para solicitud fraccionaria		
No amplía divulgación de la solicitud inicial (Decisión 486/art. 36)	N/A	N/A
Reivindicaciones: No genera doble protección de la solicitud inicial (D.L. 1075/art. 29)	N/A	N/A
5.2 Suficiencia, claridad, concisión y soporte		
Memoria descriptiva (Decisión 486/art. 28)	X	----
Reivindicaciones (Decisión 486/art. 30)	----	1 a 38
5.3 Novedad (Decisión 486/art. 16)	----	----
5.4 Nivel inventivo (Decisión 486/art. 18)	----	----
5.5 Aplicación industrial (Decisión 486/art. 19)	----	----
5.6 Para modelos de utilidad (Decisión 486/art. 81 ³)	----	----

² e.i. argumentos, resultados de ensayos, cuadros comparativos, etc.

³ En los casos de patentes de Modelo de Utilidad.

⁴ Interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina que, a la luz del Proceso N° 89-A-2000 considera patentables los productos o los procedimientos, mas no los usos.

⁵ En caso de que se encuentre más de un concepto inventivo en la presente solicitud y se identifique más de un grupo de reivindicaciones relacionados con dichos conceptos inventivos, se procederá con el análisis respecto al primer grupo encontrado.

6. ANÁLISIS Y OPINIÓN ESCRITA ACERCA DE LOS REQUERIMIENTOS CONSIDERADOS EN LOS PUNTOS ANTERIORES

6.1 Cita(s) y documentación tomada en consideración para la emisión del presente examen:

- D1:** WO 2014/169833 A1 con fecha de publicación 2014.10.23
(SAGE THERAPEUTICS, INC.)
"19-NOR C3,3-DISUBSTITUTED C21-N-PYRAZOLYL STEROIDS AND METHODS OF USE THEREOF"
- D2:** WO 2016/061537 A1 con fecha de publicación 2016.04.21
(SAGE THERAPEUTICS, INC.)
"COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CNS DISORDERS"
- D3:** R. Prohens y C. Puigjaner. (2007) Polimorfismo en la industria farmacéutica. EL FARMACÉUTICO n.º 373: 58-68

6.2 Formulación de opinión y argumentos respecto al (a los) punto(s):

1. TEXTO A ANALIZAR

El nuevo pliego 46 reivindicaciones de fecha 2019.03.22 reemplaza a las reivindicaciones 1 a 46 originalmente presentadas, lo cual se ha verificado que no representa una ampliación de la protección originalmente presentada. Por lo que, el nuevo pliego 46 reivindicaciones de fecha 2019.03.22, no implica una ampliación de la protección originalmente divulgada en la solicitud inicial (Art. 34). Por tanto, se continuará con el análisis de las reivindicaciones 1 a 46 de fecha 2019.03.22.

3. USOS

- La reivindicación 39 que menciona "un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 38, **para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el sistema nervioso central (CNS)** en un sujeto en necesidad del mismo (...)", a pesar que en el preámbulo se refiere a un compuesto o composición, la parte caracterizante está referida al uso de dicho compuesto o composición en el tratamiento de una enfermedad, por lo tanto, no puede ser considerada como una invención.
- Las reivindicaciones 40 a 42 son dependientes de la reivindicación 39, por lo que también están referidas a un uso.
- La reivindicación 43 que menciona "un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 38, **para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico (...)**", a pesar de que en el preámbulo se refiere a un compuesto o composición, la parte caracterizante también está referida al uso de dicho compuesto o composición en el tratamiento de una enfermedad, por lo tanto, no puede ser considerada como una invención.
- La reivindicación 44 que menciona "un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 38, **para uso como un neuroprotector (...)**", está referida a un uso, por lo tanto, no puede ser considerada como una invención.
- La reivindicación 45 que menciona "un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 38, **para uso como un analgésico (...)**", también está referida a un uso, por lo tanto, no puede ser considerada como una invención.
- La reivindicación 46 es dependiente de la reivindicación 45, por lo que también está referida a un uso.

Por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 39 a 46 no son invenciones al verse afectadas por el artículo 14 de la Decisión 486 y deberán ser suprimidas.

Cabe mencionar que las reivindicaciones 39 a 46 también estar relacionadas con un método de tratamiento dado que en el texto de la reivindicación contienen la frase "(...) **que comprende administrar al sujeto/a un sujeto** (...)", el cual no es patentable según el art. 20d) de la Decisión 486.

5.2. SUFICIENCIA, CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE

Las reivindicaciones 1 a 38 carecen de claridad y sustento en la descripción por lo siguiente:

- ✓ La reivindicación 1 carece de claridad porque omite definir al compuesto cristalino de fórmula I por sus valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) y carece de sustento en la descripción al involucrar formas cristalinas que no están divulgadas en la memoria descriptiva.
- ✓ Las reivindicaciones 2 y 3 si bien definen de manera clara el polimorfo, son dependientes de la reivindicación 1 por tanto no son claras y carecen de sustento en la descripción, además debe precisarse que definen la Forma K del compuesto de fórmula (I).
- ✓ Las reivindicaciones 4 y 5 generan falta de claridad y sustento en la descripción en la definición del polimorfo porque al solo caracterizar el polimorfo por 5 valores 2 theta se amplía la posibilidad de involucrar otros polimorfos con un patrón de difracción que coincide en dichos 5 valores 2 theta mencionados y además poseen otros valores 2theta no divulgados en la presente invención, es decir se podría tratar de otros polimorfos del compuesto (I).
- ✓ La reivindicación 6, 11, 12, 19, 20 y 23 a 34 hacen referencia figuras, por lo tanto, no son claras; una reivindicación debe ser entendible de su sola lectura. Además el término "sustancialmente" es ambiguo, por lo que deben ser retiradas.
- ✓ Las reivindicaciones 7 y 8 si bien definen de manera clara el polimorfo, son dependientes de la reivindicación 1 por tanto no son claras y carecen de sustento en la descripción, además debe precisarse que definen la Forma A del compuesto de fórmula (I).
- ✓ Las reivindicaciones 9 y 10 generan falta de claridad y sustento en la descripción en la definición del polimorfo porque al solo caracterizar el polimorfo por 5 valores 2 theta se amplía la posibilidad de involucrar otros polimorfos con un patrón de difracción que coincide en dichos 5 valores 2 theta mencionados y además poseen otros valores 2theta no divulgados en la presente invención, es decir se podría tratar de otros polimorfos del compuesto (I).
- ✓ Las reivindicaciones 13, 14, 21 y 22, contienen el término "aproximadamente" que le resta claridad a la reivindicación, el cual debe ser retirado. Además, donde dice "T_{inicial}" debe decir "T_{inicial}".
- ✓ Las reivindicaciones 15 y 16 si bien definen de manera clara el polimorfo, son dependientes de la reivindicación 1 por tanto no son claras y carecen de sustento en la descripción, además debe precisarse que definen la Forma C del compuesto de fórmula (I).
- ✓ Las reivindicaciones 17 y 18 generan falta de claridad y sustento en la descripción en la definición del polimorfo porque al solo caracterizar el polimorfo por 5 valores 2 theta se amplía la posibilidad de involucrar otros polimorfos con un patrón de difracción que coincide en dichos 5 valores 2 theta mencionados y además poseen otros valores 2theta no divulgados en la presente invención, es decir se podría tratar de otros polimorfos del compuesto (I).
- ✓ La reivindicación 35 que define un método para obtener el polimorfo C no es clara, no especifica las condiciones bajo las cuales se obtiene el polimorfo C, por lo tanto, no es reproducible.
- ✓ Las reivindicaciones 36 y 37 contienen el término impreciso "aproximadamente", el cual debe ser retirado.
- ✓ La reivindicación 38 define una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, por lo que también está afectada por las objeciones contra la claridad y falta de sustento en la descripción de las reivindicaciones 1 a 37 con las cuales se relaciona.

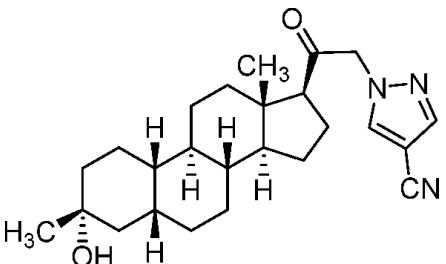
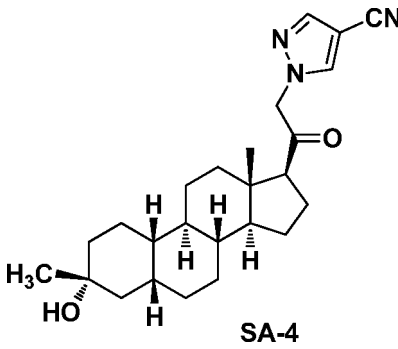
Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 38 de fecha 2019.03.22 NO CUMPLEN con el artículo 30 de la Decisión 486.

6.3 Consideración(es) adicional(es)

En caso se absuelvan las objeciones anteriores, se debe tener en cuenta lo siguiente:

RESPECTO A LA NOVEDAD (punto 5.3)

Respecto a D1 y D2:

Reivindicación 2 modificada	D1 (ejemplo 20) y D2 (ejemplo 2, compuesto A2)
<p>Una forma solida cristalina del compuesto (I), Forma K, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende picos entre e incluyen 11,6 a 12,0 grados 2tetha, entre e incluyen 13,7 a 14,1 grados 2tetha, entre e incluyen 14,0 a 14,4 grados 2tetha, entre e incluyen 16,6 a 17,0 grados 2tetha, entre e incluyen 18,9 a 19,3 grados 2tetha, entre e incluyen 19,1 a 19,5 grados 2tetha, entre e incluyen 19,9 a 20,3 grados 2tetha, entre e incluyen 21,1 a 21,5 grados 2tetha, entre e incluyen 21,9 a 22,3 grados 2tetha y entre e incluyen 23,0 a 23,4 grados 2tetha.</p> 	 <p style="text-align: center;">SA-4</p>

D1 revela esteroides pirazolílicos C21 disustituídos en 19-nor C3,3 de Fórmula (I), en particular al compuesto SA-4 (ejemplo 20). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 modificada y D1 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo K).

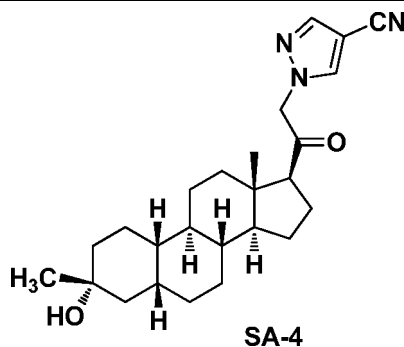
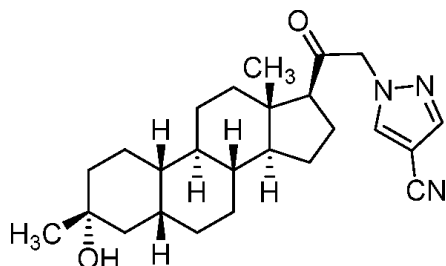
D2 revela al compuesto A2 del ejemplo 2 como material de partida para un proceso de síntesis. La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 modificada y D2 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo K).

Por lo que la reivindicación 2 modificada no estaría anticipada por D1 ni D2.

Por lo tanto, la reivindicación 2 modificada CUMPLIRIA con el requisito de novedad.

Reivindicación 7 modificada	D1 (ejemplo 20) y D2 (ejemplo 2, compuesto A2)

Una forma solida cristalina del compuesto (I), Forma K, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende picos entre e incluyen 9.3 a 9.7 grados 2tetha, entre e incluyen 10.6 a 11,0 grados 2tetha, entre e incluyen 13.0 a 13.4 grados 2tetha, entre e incluyen 14.7 a 15.1 grados 2tetha, entre e incluyen 15.8 a 16.2 grados 2tetha, entre e incluyen 18.1 a 18.5 grados 2tetha, entre e incluyen 18.7 a 19.1 grados 2 tetha, entre e incluyen 20.9 a 21.3 grados 2 tetha, entre e incluyen 21,4 a 21.8 grados 2tetha y entre e incluyen 23,3 a 23.7 grados 2tetha.

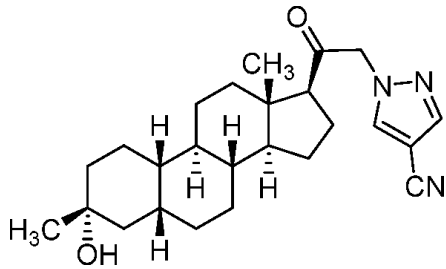
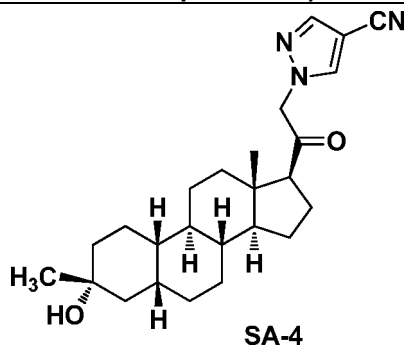


D1 revela esteroides pirazolílicos C21 disustituídos en 19-nor C3,3 de Fórmula (I), en particular al compuesto SA-4 (ejemplo 20). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 modificada y D1 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo A).

D2 revela al compuesto A2 del ejemplo 2 como material de partida para un proceso de síntesis. La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 modificada y D2 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo A).

Por lo que la reivindicación 7 modificada no estaría anticipada por D1 ni D2.

Por lo tanto, la reivindicación 7 modificada CUMPLIRIA con el requisito de novedad.

Reivindicación 15 modificada	D1 (ejemplo 20) y D2 (ejemplo 2, compuesto A2)
<p>Una forma solida cristalina del compuesto (I), Forma K, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que comprende picos entre e incluyen 9.7 a 10.1 grados 2tetha, entre e incluyen 11.6 a 12.0 grados 2tetha, entre e incluyen 13.2 a 13.6 grados 2tetha, entre e incluyen 14.2 a 14.6 grados 2tetha, entre e incluyen 14.6 a 15.0 grados 2tetha, entre e incluyen 16.8 a 17.2 grados 2tetha, entre e incluyen 20.5 a 20.9 grados 2 tetha, entre e incluyen 21.3 a 21.7 grados 2 tetha, entre e incluyen 21.4 a 21.8 grados 2tetha y entre e incluyen 22.4 a 22.8 grados 2tetha.</p> 	

D1 revela esteroides pirazolílicos C21 disustituidos en 19-nor C3,3 de Fórmula (I), en particular al compuesto SA-4 (ejemplo 20). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 modificada y D1 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo C).

D2 revela al compuesto A2 del ejemplo 2 como material de partida para un proceso de síntesis. La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 modificada y D2 es que la invención define un compuesto cristalino (polimorfo C).

Por lo que la reivindicación 15 modificada no estaría anticipada por D1 ni D2.

Por lo tanto, la reivindicación 15 modificada CUMPLIRIA con el requisito de novedad.

RESPECTO AL NIVEL INVENTIVO (punto 5.4)

El documento D1 es considerado el más cercano del estado de la técnica, ya que al igual que la presente invención se refiere al compuesto SA-4 (ejemplo 20) como modulador del receptor GABA basado en esteroides.

La diferencia entre la presente invención y el documento D1 radica en que es un compuesto cristalino definido por su PDRX, mientras que D1 no describe si dicho sólido es cristalino o amorfo.

No se observa un efecto técnico mejorado producto de dicha diferencia, por lo que, el problema que la presente invención pretende resolver es proveer formas sólidas adicionales del compuesto (I).


La solución propuesta por la presente solicitud consiste en el desarrollo de un compuesto cristalino de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 2, 7 y 15 modificadas. Por su parte, el documento D1 revela al compuesto (I) (ejemplo 20) como moduladores del receptor GABA. Sin embargo, si bien en D1 (o en D2) no se han desarrollado cristales del compuestos (I) la obtención de cristales de compuestos químicos forma parte de los procedimientos básicos y rutinarios en el campo farmacéutico con la finalidad de mejorar alguna propiedad fisicoquímica y/o farmacocinética del compuesto ya conocido (ver D3), por lo que sería obvio para una persona versada en la materia la obtención de formas cristalinas del compuesto (I) para conseguir alguna mejora, en consecuencia, las reivindicaciones 2, 7 y 15 modificadas no serían inventivas.

Por lo tanto; las reivindicaciones 1 a 38 de fecha 2019.03.22 NO CUMPLIRIAN con el requisito de nivel inventivo.

La solicitante deberá presentar los argumentos necesarios que sustenten el nivel inventivo de las formas polimórficas del compuesto (I), mediante cuadros comparativos o tablas que demuestren dicho requisito.

Nota:

- *Cabe mencionar que, si la solicitante realiza modificaciones al pliego de reivindicaciones debe tener en cuenta que el ámbito de las reivindicaciones debe estar claramente definido por sus características técnicas; no incluir términos amplios, generales y/o ambiguos, tampoco incluir nombres de marca, códigos internos ni resultados a alcanzar. Además, las reivindicaciones deben ser concisas y estar debidamente sustentadas en la descripción y ejemplos de realización (suficiencia descriptiva). Las reivindicaciones dependientes deben además guardar coherencia con la(s) reivindicación(es) de la cual dependen. Asimismo, la definición de un producto por su procedimiento de obtención: "product by process", solo se permite cuando el producto no puede ser definido por su fórmula química, nombre químico, DCI, secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos. (Art. 30).*
- *Por otro lado, tener en cuenta que las reivindicaciones no deben estar referidas a, ni deben guardar relación con las no invenciones, excepciones a la patentabilidad ni usos (artículos 15, 20 y 14 respectivamente).*
- *Tener en cuenta que, el art. 34 señala que "La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial".*
- *Si se presenta nuevas páginas de la memoria descriptiva, dibujos y/o listado de secuencias, estas además de cumplir con el artículo 34 deben guardar la debida ilación con las páginas no modificadas.*

7. CONCLUSION(ES)	Fecha de emisión: 2023.10.23
<p>En base a la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las reivindicaciones 1 a 38 de fecha 2019.03.22 NO CUMPLEN con los requisitos de claridad y sustento en la descripción (artículo 30). - Las reivindicaciones 39 a 46 no se consideran una invención al estar referida a un uso (artículo 14). 	<p>Elaborado por:</p>  <p>QF. Miluzka Luna Apaza Examinadora externa CQFP 25986</p>

Revisado por:



Firmado digitalmente por GONZALEZ
GONZALEZ Belen Guadalupe FAU
20133840533 hard
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 23.10.2023 17:02:05 -05:00

BELEN GONZALEZ GONZALEZ
Coordinadora Técnica
Dirección de Invenciones y
Nuevas Tecnologías
INDECOPI

Examen de patentabilidad	
GEM	33-2023

Expediente	003293-2018/DIN	Fecha de ingreso	2018-12-21
		Fecha de presentación	2017-06-22

Solicitud internacional PCT	n.º	PCT/CN2017/089470
	Fecha	2017-06-22

Solicitante(s)	KBP BIOSCIENCES CO., LTD.
-----------------------	---------------------------

Prioridad(es)	Fecha de prioridad(es)
1. CN 201610457261.5	2016-06-22

Modalidad de protección	Patente de Invención (Decisión 486/art. 45)	X
	Modelo de Utilidad (Decisión 486/art. 45 concordante con art. 85)	
Título	FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TETRACICLINA SUSTITUIDO CON 9-AMINOMETILO Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO	

Referencia(s)	-----
----------------------	-------

Opositor(es)	-----
---------------------	-------

1. Textos a analizar	Originalmente presentado	Modificaciones	Fecha	Ampliación ¹ (Decisión 486/art. 34)	
				SI	NO
Memoria descriptiva	X				
Figura(s)	1 a 14				
Reivindicación(es)	1 a 10				
Resumen	X				
Listado de secuencias	----				
Otros ²	----				

¹ En caso de que las modificaciones realizadas impliquen una ampliación total de lo originalmente presentado, esta nueva documentación modificada no será tomada en cuenta y toda opinión final emitida se realizará en función a la documentación original.

* Constituye una ampliación parcial.

² Esto es: argumentos, resultados de ensayos, cuadros comparativos, etc.

Oposición(es)	----				
Respuesta a oposición(es)	----				

	Si	No
2. No invenciones y excepciones a la patentabilidad (Decisión 486/art. 15, 20 y/o 82 ³)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1 a 10"/>
3. Usos (Decisión 486/art. 14 ⁴ y 21)	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="1 a 9"/>
4. Unidad de invención⁵ (Decisión 486/art. 25)	<input type="text" value="1 a 9"/>	<input type="text"/>

5. Requisitos a evaluar	Cumple	No cumple
5.1 Para solicitud fraccionaria		
No amplía divulgación de la solicitud inicial (Decisión 486/art. 36)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Reivindicaciones: No genera doble protección de la solicitud inicial (D.L. 1075/art. 29)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.2 Suficiencia, claridad, concisión y soporte		
Memoria descriptiva (Decisión 486/art. 28)	<input type="text" value="X"/>	<input type="text"/>
Reivindicaciones (Decisión 486/art. 30)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1 a 9"/>
5.3 Novedad (Decisión 486/art. 16)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.4 Nivel inventivo (Decisión 486/art. 18)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.5 Aplicación industrial (Decisión 486/art. 19)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.6 Para modelos de utilidad (Decisión 486/art. 81 ³)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6 Análisis y opinión escrita acerca de los requerimientos considerados en los numerales anteriores
6.1 Cita(s) y documentación consideradas para la emisión del examen
Antecedente(s) relevante(s) del estado de la técnica: D1 = EP 2738156 A1 con fecha de publicación 2014-06-04

³ En los casos de patentes de modelo de utilidad.

⁴ Interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina que, a la luz del Proceso n.º 89-A-2000 considera patentables los productos o los procedimientos, mas no los usos.

⁵ En caso se encuentre más de un concepto inventivo en la presente solicitud y se identifique más de un grupo de reivindicaciones relacionados con dichos conceptos inventivos, se procederá con el análisis respecto al primer grupo encontrado.

(KBP BIOSCIENCES CO., LTD.)
"9-aminomethyl substituted tetracycline compounds"

D2= "AMORPHOUS PHARMACEUTICAL SOLIDS: PREPARATION, CHARACTERIZATION AND STABILIZATION" con fecha de publicación 2001-05-16.

(YU LIAN)

ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 48, no. 1, págs. 27 – 42

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00098-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00098-9)

D3= "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" con fecha de publicación 1998-01-01

(MINO R CAIRA)

TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Vol. 198, págs. 163 - 208

DOI: http://dx.doi.org/10.1007/3-540-69178-2_5

6.2 Formulación de opinión y argumentos respecto del/de los numeral(es)

3. USOS (Decisión 486/art. 14):

La **reivindicación 10** define "Uso de formas cristalinas...en la producción de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad..." hace referencia al USO de un producto, lo cual no se considera una invención.

5.2 SUFICIENCIA, CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE:

REIVINDICACIONES (Decisión 486/art. 30):

- La **reivindicación 1** no es clara y carece de sustento en la descripción; toda vez que al definir una forma cristalina no es suficiente con caracterizarla mediante la mención de algunos picos de intensidad característicos del patrón de difracción de rayos X, ya que estos podrían abarcar otras formas cristalinas de realización presente o futura que no han sido desarrolladas en la descripción; más aún, al tener una amplia variabilidad de ± 0.2

Al respecto, cabe señalar que, para definir adecuadamente una forma cristalina deberá ser caracterizada mediante la mención de todos los picos (expresados en 2θ grados) de las intensidades más relevantes (iguales o mayores al 30%) del patrón de Difracción de rayos X en polvo debidamente indexado; en combinación con los valores de su termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC); de tal manera que se identifique inequívocamente cada sal cristalina que se pretende proteger. (ver MANUAL ANDINO PARA EL EXAMEN DE PATENTES/ Primera edición, 12 de agosto de 2022; págs. 45, 58 y 293 (ej.3))⁶

- La **reivindicación 4** no es clara ya que las referencias a la "Figura 1", "Figura 3" y "Figura 10", no permiten entender, de la sola lectura de la reivindicación, el significado de dichas referencias, sin necesidad de recurrir a la descripción. Cabe precisar que una reivindicación debe ser clara en sí misma y no hacer referencias a tablas, figuras, cuadros, etc. que se encuentren como parte de la descripción; por lo que se sugiere se retiren dichas referencias.
- La **reivindicación 5** no es clara ya que hace referencia al "pico endotérmico" de la curva de calorimetría diferencial de barrido, de cada forma cristalina que se pretende proteger; sin embargo, no menciona el valor exacto del citado pico; y solo hace referencia a un rango amplio de valores que abarcaría un sinnúmero de opciones que no se encontrarían sustentadas en las gráficas de las curvas de CDS mostradas en las figuras 2, 4 y 7 de la presente descripción
- La **reivindicación 6** no es clara y carece de sustento con lo desarrollado en la descripción; toda vez que el método de preparación de la forma cristalina VII reivindicado no tiene sustento con el ejemplo 3 (métodos 1 a 4) de la descripción; ya que en el mejor de los casos solo se emplea metanol para disolver el compuesto de fórmula (1) para su posterior agitación a 55°C; filtración y secado al vacío; mientras que en la citada reivindicación 4 menciona el empleo de una solución mixta de tres solventes; lo cual no ha sido desarrollado en la presente descripción

⁶ <https://www.comunidadandina.org/andinoteca/publicaciones-de-la-secretaria-general-can/>

- La **reivindicación 7** no es clara ya que hace referencia a las “formas cristalinas I, II y VII”; sin embargo, no define las características técnicas esenciales de dichas formas cristalina; lo que también afectaría el requisito de unidad de invención; en consecuencia, para superar dicha objeción deberá incluir una relación de dependencia con la reivindicación 1, que define las citadas formas cristalinas.
- La **reivindicación 8** no es clara ya que la expresión “dicha forma cristalina tiene un contenido no menor de 94.5%” no precisa a que contenido y a que forma cristalina se refiere.
- La **reivindicación 9** no es clara ya que la expresión empleada “forma de dosificación” estarían enmascarando un método terapéutico pues se entiende que una unidad de dosificación implicaría establecer la cantidad o porción de la sustancia activa que debe aplicarse o ingerirse en cada toma; lo cual es regulado por el médico tratante y no puede ser considerada como materia patentable.
- Las **reivindicaciones 2 y 3** tampoco son claras y carecen de sustento en la descripción al ser dependientes directas de la reivindicación 1

6.3 Consideración(es) adicional(es)

En caso se absuelvan las objeciones anteriores, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- **Respecto a la NOVEDAD:**

Reivindicación 1 sugerida: “Formas cristalinas de un compuesto representado por la fórmula (1), (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida, que se caracterizan por tener patrones de difracción de rayos X que comprenden los siguientes picos característicos expresados por 2θ grados, cuando se miden usando radiación Cu-Ka:

- Forma cristalina I: $9.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $13.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $23.6^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $24.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; y tiene un pico endotérmico de 213.0°C en el rango de $180\text{-}220^{\circ}\text{C}$ en su curva de calorimetría diferencial de barrido;
- Forma cristalina II: $9.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $10.2^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $14.0^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $24.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; y tiene un pico endotérmico de 213.0°C en el rango de $195\text{-}215^{\circ}\text{C}$ en su curva de calorimetría diferencial de barrido;
- Forma cristalina VII: $11.7^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $13.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $15.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $17.9^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ}\pm 0.2^{\circ}$; y tiene un pico endotérmico de 186.3°C en el rango de $165\text{-}205^{\circ}\text{C}$ en su curva de calorimetría diferencial de barrido.

ANALISIS

El **documento D1** divulga compuestos derivados de tetraciclina 9-aminometil sustituidos, en forma de sal, solvatos, entre otros, y un método de preparación de dichas sales En el ejemplo 19 se desarrolla la preparación del compuesto 23, (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a octahidrotetraceno-2-carboxamida; el cual es obtenido en forma sólida. También divulga la preparación de una sal de clorhidrato del compuesto 23 en forma de un sólido blanco (amorfo).

- La reivindicación 1 sugerida de la presente solicitud se diferenciaría del documento D1 principalmente porque D1 no divulga ninguna forma cristalina del compuesto de fórmula 1 (compuesto 23).

Los **documentos D2 y D3** no afectan la novedad de la materia reivindicada, pues están referidos a la investigación y caracterización de sólidos amorfos y polimorfos en la industria farmacéutica y no mencionan el compuesto 1 de la presente invención, (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a octahidrotetraceno-2-carboxamida. Por lo tanto;

- La reivindicación 1 sugerida de la presente solicitud no se encontraría anticipada por los documentos D1 a D3.

- Del mismo modo, la reivindicación 6 que define un proceso de preparación de las formas cristalinas I, II y VII de la reivindicación 1 sugerida y las reivindicaciones 7 a 9 que definen una composición y formulación farmacéutica que comprenden las formas cristalinas I, II y VII de la reivindicación 1 sugerida; también serían consideradas novedosas

- **Respecto al NIVEL INVENTIVO:**

El documento D1 sería considerado el más cercano del estado de la técnica ya que, al igual que la presente invención, divulga el compuesto (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida, (en adelante llamado "compuesto 1") en forma sólida, siendo útil para el tratamiento de infecciones.

La reivindicación 1 sugerida de la presente invención se diferenciaría del documento D1, principalmente porque que dicho documento no revela que el citado compuesto 1 se encuentre en alguna forma cristalina; mientras que la citada reivindicación 1 sugerida caracteriza las formas cristalinas I, II y VII del citado compuesto 1.

El efecto técnico de dicha diferencia consistiría en proveer formas cristalinas (polimorfos) del compuesto 1 con propiedades de estabilidad mejoradas en diferentes condiciones de alta temperatura, humedad e iluminación. En consecuencia, el problema técnico que se pretende resolver en la presente invención es proporcionar formas polimórficas del compuesto 1 con propiedades de estabilidad mejorada.

La solución propuesta es proveer las formas polimórficas I, II y VII del compuesto 1, tal como se definiría en la reivindicación 1 sugerida.

Dicha solución resultaría obvia para un experto en la materia toda vez que la obtención de formas polimórficas (cristalinas) aceptables a partir de un compuesto activo conocido en su forma de base libre, forma parte de la práctica de rutina del experto en la materia; tal como se menciona en el documento D2 (págs. 165-166), que indica que el investigar sistemáticamente un compuesto activo para determinar si es propenso al polimorfismo forma parte de la práctica de rutina en la industria farmacéutica; por lo que el identificar las diferentes formas polimórficas de un fármaco, determinando sus propiedades físicas y químicas, tales como estabilidad termodinámica, temperatura y tasa de interconversión son esenciales para asegurar la preparación de fármacos con comportamiento reproducible. Además, la legislación requiere que en la fabricación de fármacos se provea información relativa a la ocurrencia (o ausencia aparente) de polimorfismo en sus productos; también menciona que la mayoría de las sustancias cuando se investiga durante un tiempo suficientemente largo revelarán más de un polimorfo. Por otro lado, en el capítulo 3.1 se evidencia que los métodos para detectar los polimorfos son bien conocidos en el estado de la técnica. En ese sentido, la obtención de polimorfos del compuesto 23, de forma amorfa, divulgado en D1 y la selección de los polimorfos que presenta mejores propiedades físico-químicas se considera parte de la práctica de rutina del experto en la materia; lo cual no resultaría inventivo.

Es más; respecto a las propiedades de estabilidad mejoradas que presentan los polimorfos reivindicados, formas cristalinas I, II y VII del compuesto 1, respecto a la forma amorfa del citado compuesto 1, resultaría evidente pues es de conocimiento común para el experto en la materia que "los sólidos amorfos son generalmente menos estables física y químicamente que sus formas cristales correspondientes" tal como se menciona en D2 (pág. 28, Introducción). En consecuencia, la solución al problema propuesto, de proveer polimorfos del compuesto 1 con estabilidad mejorada; resultaría obvia para el experto. Las citadas formas cristalinas obtenidas mediante la práctica de rutina del experto ya que sería evidente que un polimorfo cristalino presente mejores propiedades respecto a su forma amorfa. Por lo tanto;

- La reivindicación 1 sugerida y sus dependientes, las reivindicaciones 6 a 9 no serían consideradas inventivas.

- **Respecto al TÍTULO de la solicitud:**

Se sugiere modificar la denominación de la presente invención a "FORMAS CRISTALINAS DE (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-AZABICICLO[3.1.0]HEXAN-3-ILMETIL)-4,7-BIS(DIMETILAMINO)-3,10,12,12a-TETRAHIDROXI-1,11-DIOXO-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-OCTAHIDROTETRACENO-2-CARBOXAMIDA Y UN MÉTODO DE PREPARACIÓN DEL MISMO", por estar más acorde con objeto a proteger mediante las reivindicaciones

NOTA

Cabe mencionar que, si la solicitante realiza modificaciones al pliego de reivindicaciones debe tener en cuenta que el ámbito de las reivindicaciones debe estar claramente definido por sus características técnicas; no incluir términos amplios, generales y/o ambiguos, tampoco incluir nombres de marca, códigos internos ni resultados a alcanzar. Además, las reivindicaciones deben ser concisas y estar debidamente sustentadas en la descripción y ejemplos de realización (suficiencia descriptiva). Las reivindicaciones dependientes deben además guardar coherencia con la(s) reivindicación(es) de la cual dependen. Asimismo, la definición de un producto por su procedimiento de obtención: "product by process", solo se permite cuando el producto no puede ser definido por su fórmula química, nombre químico, DCI, secuencia de aminoácidos o secuencia de nucleótidos. (Art. 30). Por otro lado, tener en cuenta que las reivindicaciones no deben estar referidas a, ni deben guardar relación con las no invenciones, excepciones a la patentabilidad ni usos (artículos 15, 20 y 14 respectivamente).

Tener en cuenta que, el art. 34 señala que "La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial". Si se presenta nuevas páginas de la memoria descriptiva, dibujos y/o listado de secuencias, estas además de cumplir con el artículo 34 deben guardar la debida relación con las páginas no modificadas.

7 Conclusión(es)	Fecha de emisión: 2023-06-23
Con base en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina: - Las reivindicaciones 1 a 9 NO CUMPLEN con los requisitos de claridad y sustento en la descripción (artículo 30). - La reivindicación 10 está referida al uso de un producto; por lo que no se considera una invención (artículo 14).	Elaborado por: Guadalupe Echegaray Mitac Examinador de Patentes CQFP. 08666

Examen de patentabilidad	
GEM	08-2023/A

Expediente	000088-2018/DIN	Fecha de ingreso	2018-01-17
		Fecha de presentación	2011-10-31

Solicitud internacional PCT	n.º	PCT/KR2011/008186
	Fecha	2011-10-31

Solicitante(s)	LG CHEM, LTD
-----------------------	--------------

Prioridad(es)	Fecha de prioridad(es)
1. KR 10-2010-0107868	2010-11-01

Modalidad de protección	Patente de Invención (Decisión 486/art. 45)	X
	Modelo de Utilidad (Decisión 486/art. 45 concordante con art. 85)	
Título	SAL TARTRATO DE 1-((2S)-2-AMINO-4-[2,4-BIS(TRIFLUOROMETIL)-5,8-DI-HIDROPIRIDO[3,4-d]PIRIMIDIN-7(6H)-IL]-4-OXOBUTIL)-5,5-DIFLUORO-PIPERIDIN-2-ONA 1,5 HIDRATO	

Referencia(s)	Examen de patentabilidad GEM 30-2022. Solicitud fraccionaria del expediente N° 000904-2013/DIN.
----------------------	---

Opositor(es)	---
---------------------	-----

1. Textos a analizar	Originalmente presentado	Modificaciones	Fecha	Ampliación ¹ (Decisión 486/art. 34)	
				SI	NO
Memoria descriptiva	X				
Figura(s)	1 a 16				
Reivindicación(es)	1 a 4	1 a 4	2023-02-08		X
Resumen	X				
Listado de secuencias	----				
Otros ²	----				

¹ En caso de que las modificaciones realizadas impliquen una ampliación total de lo originalmente presentado, esta nueva documentación modificada no será tomada en cuenta y toda opinión final emitida se realizará en función a la documentación original.

* Constituye una ampliación parcial.

² Esto es: argumentos, resultados de ensayos, cuadros comparativos, etc.

Oposición(es)	----				
Respuesta a oposición(es)	----				

	Si	No
2. No invenciones y excepciones a la patentabilidad (Decisión 486/art. 15, 20 y/o 82 ³)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1 a 4"/>
3. Usos (Decisión 486/art. 14 ⁴ y 21)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1 a 4"/>
4. Unidad de invención⁵ (Decisión 486/art. 25)	<input type="text" value="1 a 4"/>	<input type="text"/>

5. Requisitos a evaluar	Cumple	No cumple
5.1 Para solicitud fraccionaria		
No amplía divulgación de la solicitud inicial (Decisión 486/art. 36)	<input type="text" value="X"/>	<input type="text"/>
Reivindicaciones: No genera doble protección de la solicitud inicial (D.L. 1075/art. 29)	<input type="text" value="X"/>	<input type="text"/>
5.2 Suficiencia, claridad, concisión y soporte		
Memoria descriptiva (Decisión 486/art. 28)	<input type="text" value="X"/>	<input type="text"/>
Reivindicaciones (Decisión 486/art. 30)	<input type="text" value="1 y 4"/>	<input type="text" value="2 y 3"/>
5.3 Novedad (Decisión 486/art. 16)	<input type="text" value="1 y 4"/>	<input type="text"/>
5.4 Nivel inventivo (Decisión 486/art. 18)	<input type="text"/>	<input type="text" value="1 y 4"/>
5.5 Aplicación industrial (Decisión 486/art. 19)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.6 Para modelos de utilidad (Decisión 486/art. 81 ³)	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6 Análisis y opinión escrita acerca de los requerimientos considerados en los numerales anteriores
6.1 Cita(s) y documentación consideradas para la emisión del examen
Antecedente(s) relevante(s) del estado de la técnica: D1 = WO 2006/104356 A1 con fecha de publicación 2006-10-05

³ En los casos de patentes de modelo de utilidad.

⁴ Interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina que, a la luz del Proceso n.º 89-A-2000 considera patentables los productos o los procedimientos, mas no los usos.

⁵ En caso se encuentre más de un concepto inventivo en la presente solicitud y se identifique más de un grupo de reivindicaciones relacionados con dichos conceptos inventivos, se procederá con el análisis respecto al primer grupo encontrado.

(LG LIFE SCIENCES LTD)

“Dipeptidyl peptidase-iv inhibiting compounds, methods of preparing the same, and pharmaceutical compositions containing the same as an active agent”

D2 = “Polymorphism in Pharmaceutical Solids”, con fecha de publicación 2009
(BRITTAIN ET AL)
Segunda Edición, Informa Healthcare, NY. Págs. 233-281, 334 y 335.

6.2 Formulación de opinión y argumentos respecto del/de los numeral(es)

1. TEXTOS A ANALIZAR:

MODIFICACIONES:

La actual reivindicación 1 de fecha 2023.02.08 se encuentra soportada en la reivindicación 1 originalmente presentada, en la que se han incluido los picos del espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustentado en la figura 3 y en la página 9 de la descripción.

Las actuales reivindicaciones 2 a 4 de fecha 2023.02.08 se encuentran soportadas en las reivindicaciones 2 a 4 originalmente presentadas, respectivamente; además en la reivindicación 2 se han agregado los rangos de velocidad de agitación y de temperatura, en base a la tabla 1 de la descripción.

- Por lo tanto, las actuales reivindicaciones 1 a 4 de fecha 2023.02.08 no implican una ampliación de la invención y CUMPLEN con el artículo 34 de la Decisión 486.

5.2 SUFICIENCIA, CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE:

REIVINDICACIONES (Decisión 486/art. 30)

En vista que en la actual reivindicación 1 se han absuelto las objeciones de claridad y sustento planteadas en el anterior examen de patentabilidad, toda vez que se ha retirado la expresión referida a un resultado a alcanzar y se han incluido los picos del espectro de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustentado en la figura 3 y en la página 9 de la descripción. Asimismo, en la actual reivindicación 4 se ha retirado la expresión que enmascaraba el uso de un producto. Por lo tanto,

- Las reivindicaciones 1 y 4 de fecha 2023.02.08 CUMPLEN con el requisito de claridad y sustento en la descripción (artículo 30).

En el examen de patentabilidad anterior, GEM 30-2022, se objetó la claridad de las reivindicaciones 2 y 3 originalmente presentadas, toda vez que no especificaban todas las condiciones de preparación que aseguren la obtención de la sal cristalina específica que se pretendía proteger; es más, se señaló que, en los ejemplos 2 y 3 de la descripción, se detallaban las condiciones de recristalización de la forma cristalina que se pretendía proteger, ya sea a partir de agua o de una mezcla de solventes acetonitrilo/agua, respectivamente. En ese sentido, se le indicó a la solicitante, que resultaba indispensable especificar las condiciones de preparación de la sal cristalina que se pretendía proteger, puesto que se requería de una rigurosa atención de las condiciones de preparación, tales como la naturaleza de los solventes, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación de la solución, la tasa de enfriamiento, entre otros; de manera que aseguren la reproducibilidad del proceso para la obtención de una forma cristalina específica que se pretendía proteger.

La solicitante, mediante escrito de fecha 2023.02.08, manifiesta que la reivindicación 2 ha sido modificada para agregar que el rango de velocidad de agitación es de 50-400 rpm y el rango de temperatura es de 5-32°C.

Al respecto, la modificación realizada en la actual reivindicación 2 no desvirtúa la objeción de falta de claridad planteada en el anterior examen de patentabilidad; toda vez que, tal como está redactada, no asegura la reproducibilidad del proceso obtención de la sal cristalina que se pretende proteger, sal tartrato 1.5 hidrato del compuesto 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona, puesto que las condiciones incluidas son aplicables solo para la recristalización a partir de agua (ej. 2) y no para la

recristalización a partir de la mezcla de solventes: acetonitrilo/agua (ej. 3), etanol/agua, etanol/hexano o acetato de etilo/hexano, mencionados en la actual reivindicación 2; además, se observa que tampoco se ha incluido el tiempo de agitación que también es relevante en el proceso de obtención, como se precisa en el ejemplo 2 de la presente descripción. En ese sentido, se reitera que las actual reivindicación 2 y su dependiente, la reivindicación 3, no son claras.

Por lo tanto,

- Las reivindicaciones 2 y 3 de fecha 2023.02.08 NO CUMPLEN con el requisito de claridad (artículo 30) de la Decisión 486.

5.3 NOVEDAD:

En el examen de patentabilidad GEM 30-2022, se adelantó opinión respecto a la novedad de la materia a proteger; señalándose que, en caso se absuelvan las objeciones de claridad y sustento planteadas, las reivindicaciones 1 y 4 originalmente presentadas serían consideradas novedosas puesto que no se encontraban anticipadas por los documentos D1 y D2, ya que ninguno de dichos documentos revelaba la forma cristalina de la sal tartrato 1.5 hidrato de 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona reivindicada.

En vista que las actuales reivindicaciones 1 y 4 de fecha 2023.02.08 se encuentran soportadas en las reivindicaciones 1 y 4 originalmente presentadas; y no se ha agregado materia que amerite un nuevo análisis ya que solo se han absuelto las objeciones de claridad y sustento planteadas en el anterior examen de patentabilidad, a fin de definir adecuadamente la sal cristalina que se pretende proteger; se reitera que la materia a proteger, en las actuales reivindicaciones 1 y 4, no se encuentran anticipadas por los documentos D1 y D2. Por lo tanto;

- Las actuales reivindicaciones 1 y 4 de fecha 2023.02.08 CUMPLEN con el requisito de Novedad (artículo 16) de la Decisión 486.

5.3 NIVEL INVENTIVO:

En el examen de patentabilidad GEM 30-2022, se adelantó opinión respecto al nivel inventivo de lo solicitado; señalándose que la solución propuesta en la presente invención resultaba obvia para un experto en la materia, toda vez que el proveer una forma polimórfica o seudopolimórfica (hidratos o solvatos) de un compuesto conocido en el estado de la técnica en su forma base libre (D1-ej.83) forma parte del trabajo de rutina del experto, especialmente en la investigación de moléculas de interés farmacéutico, las cuales son identificadas y caracterizadas mediante el empleo de técnicas analíticas ya establecidas en el estado de la técnica (pág.318-D2), así como la determinación de sus diferentes propiedades fisicoquímicas (tabla 2-D2), sin alterar sus actividad biológica. Por lo que se concluyó, que la mera provisión de una forma sólida (forma cristalina I) de un compuesto conocido no puede considerarse inventivo; más aún, cuando, la solicitante no había evidenciado, de manera comparativa, que la forma sólida que se pretendía proteger, sal cristalina tartrato 1,5 hidrato del compuesto 1, proveía algún efecto sorprendente o inesperado respecto a la base libre de D1.

La solicitante, mediante escrito de fecha, manifiesta que la invención tiene nivel inventivo respecto a los documentos citados puesto que está dirigida a 1,5 hidrato de sal de tartrato de 1-((2S)-2-amino-4-[2,4-bis(trifluorometil)-5,8-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-il]-4-oxobutil)-5,5-difluoropiperidin-2-ona (en adelante "Compuesto 1"); mientras que el documento D1 simplemente establece una lista de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; por lo que un experto en la técnica no habría obtenido ninguna sugerencia o motivación para seleccionar específicamente la sal tartrato, ni mucho menos la sal de tartrato 1,5 hidrato. Asimismo, señala que el compuesto del ejemplo 83 de D1 está en forma de base libre; el cual, al ser compuesto de amina, se degrada fácilmente y, por lo tanto, disminuye su contenido. Cuando se prepara la base libre del ejemplo 83 de D1, se concentra el producto bruto eliminando un solvente. Sin embargo, cuando el compuesto se prepara a gran escala, lleva mucho tiempo concentrar el producto bruto. Como resultado, es difícil obtener el compuesto del ejemplo 83 de D1 con alta pureza debido al aumento del producto de degradación. Además, que es difícil de cristalizar y tiene una baja estabilidad térmica. En este sentido, la solicitante adjunta la tabla 1 de datos comparativos de la estabilidad térmica de la base libre y la sal tartrato, indicando que la base libre del ejemplo 83 de D1 tiene una baja estabilidad térmica.

Por otro lado, la solicitante adjunta la tabla 2, en la cual muestra los resultados de la estabilidad térmica de las formas cristalinas I y II, concluyendo que la forma cristalina I (1,5 hidrato) muestra una mayor estabilidad térmica que la forma cristalina II (0,5 hidrato). En la tabla 3 muestran los

resultados de la medición de la densidad aparente y la densidad compactada de las formas cristalinas I y II, y el índice de Carr calculado a partir de la densidad aparente; donde la forma cristalina I muestra un índice de Carr más bajo y una mejor fluidez; por lo que se puede manejar más fácilmente en los procedimientos de procesamiento que incluyen la formación de tabletas comparado con la forma cristalina II. Por lo que reitera que la base libre del ejemplo 83 de D1 tiene propiedades físicas que muestran dificultad para desarrollarse como fármaco.

Respecto a D2, la solicitante indica que simplemente describe el polimorfismo de fármacos sólidos (págs.3-4) y no divulga ninguna tendencia general a preferir el hidrato al anhidrato o viceversa, para la mejora de las propiedades farmacéuticas, incluida la estabilidad del fármaco, propiedades higroscópicas, etc. Específicamente, nunca se puede anticipar entre las diferentes formas concebibles de un fármaco, la forma que mostraría estabilidad o menor higroscopicidad, y entre los hidratos no es predecible el número de hidratación, ni la forma de cristal más estable. Para sustentar dichos argumentos, la solicitante adjunta las siguientes referencias:

- **R1:** Joel Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 2002, págs. 8-9 (Anexo 1).
- **R2:** Preddy Vishweshwar et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127 (48), págs. 16802–16803. (Anexo2).
- **R3:** Andrew D. Bond et al, *Angewandte Chemie International Edition* 2007, (46) págs. 618-622 (Anexo 3)

En lo referente al documento R1, la solicitante resalta el texto "...la posibilidad del polimorfismo puede existir para cualquier compuesto particular, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocidos no son en modo alguno obvios. Todavía no existen métodos sistemáticos integrales para determinar de manera factible esas condiciones". Los documentos R2 y R3 muestran que el estudio del polimorfismo de la aspirina, que se sintetizó por primera vez en 1853, todavía está en progreso. En base a dichas referencias, la solicitante concluye que el presente de la sal de tartrato 1.5 hidrato del Compuesto 1 (Forma cristalina I) no es obvio con respecto al estado de la técnica.

Finalmente, la solicitante señala que la presente solicitud muestra explícitamente los efectos ventajosos de la presente invención, ya que en los ejemplos 8 y 9 muestran que la forma cristalina I (1,5 hidrato) tiene más estabilidad térmica, mayor densidad aparente y compactada, y un índice de Carr más bajo que la forma cristalina II; en consecuencia, dicha forma cristalina I puede manejarse fácilmente en procedimientos que incluyen tabletas que con la forma II; y considera que dichos efectos son inesperados respecto a los documentos D1 y D2; por lo que debe reconocerse el nivel inventivo de lo solicitado.

Al respecto, los argumentos presentados por la solicitante no desvirtúan las objeciones de carencia de nivel inventivo de lo solicitado, planteadas en el anterior examen de patentabilidad; por lo que se reitera que la solución propuesta resulta obvia para un experto en la materia, toda vez que, el proveer una forma sólida cristalina de un compuesto conocido en el estado de la técnica en forma base libre (D1-ej.83); de modo que presente mejores propiedades de pureza y estabilidad térmica, no resulta inventivo, ya que se considera trabajo de rutina y de conocimiento general del experto en la materia, que un compuesto orgánico tienda a formar diferentes estructuras sólidas (polimórficas o pseudopolimórficas), las cuales exhiben diferentes propiedades fisicoquímicas, tales como estabilidad térmica, estabilidad física, entre otras, que son rutinariamente determinadas mediante el empleo de técnicas analíticas convencionales, establecidas en el estado de la técnica (D2). En consecuencia, no es posible reconocer el nivel inventivo de la sal cristalina reivindicada, tartrato 1.5 hidrato del Compuesto 1, puesto que la solicitante no ha evidenciado algún efecto técnico sorprendente respecto a compuesto 83 de D1 (base libre), requerido en el examen anterior.

Asimismo, respecto a lo manifestado por la solicitante, se señala lo siguiente:

- Respecto a que es difícil obtener, en D1, el compuesto 83 con alta pureza y menos productos de degradación; cabe señalar que es de conocimiento general del experto en la materia, que el proceso de cristalización es una técnica más simple y eficaz para purificar un compuesto orgánico; debido a que el alto grado de ordenamiento de una red cristalina que excluye la participación de impurezas en dicha red; y considerando que D1 solo divulga la formación del citado compuesto 83 en forma de base libre resulta evidente que someténdolo a cualquier proceso de cristalización, se obtenga un producto con mayor pureza y con estabilidad; lo cual no conlleva un esfuerzo inventivo.
- Respecto a la data comparativa adjuntada, a fin de evidenciar la estabilidad térmica de la base libre y la sal de tartrato, se observa que dicha data (tabla 1) únicamente muestra que inicialmente la base libre tiene una pureza de 96,24 % y la sal de tartrato, una pureza de 98,58 % y después de cuatro semanas la pureza de la base libre es de 94.27 % y de la sal de tartrato es de 97.75 %; en consecuencia, solo se puede inferir que la sal de tartrato es ligeramente más estable que la


base libre, la cual no es una diferencia significativa y resulta predecible ya que se está iniciando con un producto más puro (sal de tartrato), que luego de 4 semanas bajo las mismas condiciones (40°C/75% RH), dicho producto seguirá siendo ligeramente más puro que la base libre; en consecuencia dicho argumento tampoco resulta convincente para considerarlo inventivo; más aún, cuando no queda claro si la citada sal tartrato corresponde a la forma cristalina reivindicada; es decir, tartrato 1.5 hidrato del compuesto 1.

- Respecto a la imposibilidad de anticipar entre las diferentes formas concebibles de un fármaco, y los tres anexos adjuntados a fin de sustentar dicho argumento; cabe señalar que no está en discusión la no predictibilidad de la obtención y las propiedades de las diversas formas solidas de un compuesto; por el contrario, lo que se ha manifestado es la posibilidad de determinar dichas propiedades mediante técnicas analíticas rutinarias de laboratorio, que forman parte del conocimiento general del experto en la materia que no requiere de habilidades inventivas.
- Finalmente, respecto a los efectos ventajosos que la forma cristalina I (1,5 hidrato) tiene respecto a la forma cristalina II (0.5 hidrato) del citado compuesto 1; dicho argumento no es considerado relevante, toda vez que, como se señaló en el examen anterior, la solicitante debió de evidenciar comparativamente, que la materia reivindicada provee efectos ventajosos sorprendentes respecto a la base libre del citado compuesto 1 divulgado en D1.

Por lo tanto,

- Las actuales reivindicaciones 1 y 4 de fecha 2023.02.08 NO CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo (artículo 18).

6.3 Consideración(es) adicional(es)

7 Conclusión(es)	Fecha de emisión: 2023-02-20
<p>Con base en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Las reivindicaciones 1 y 4 de fecha 2023.02.08 NO CUMPLEN con el requisito de Nivel Inventivo (artículo 18). - Las reivindicaciones 2 y 3 de fecha 2023.02.08 NO CUMPLEN con los requisitos de claridad y sustento en la descripción (artículo 30). 	<p>Elaborado por:</p> <div style="text-align: right;">  <p>Firmado digitalmente por ECHEGARAY MITAC Guadalupe Nancy FAU 20133840533 hard Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 20.02.2023 18:56:58 -05:00</p> <p>Guadalupe EcheGARAY Mitac Examinador de Patentes CQFP. 08666</p> </div>