

PATENTE DE INVENCION QUÍMICO FARMACEÚTICA

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039.

Solicitud de patente. Falta de Nivel Inventivo, vulneración del artículo 35 de la Ley 19.039.

Solicitud N° 2576-2005

Título: "POLIMORFO FORMA I, II, III, IV Y VI DE 4-TRIFLUOROMETIL-N-(3,3A,4,4A,5,5A,6,6A-OCTAHIDRO-1,3-DIOXO-4,6-ETENOCICLOPROP[F]LISOINDOL-2(1H)-IL)-BENZAMIDA (ST-246); MÉTODO PARA PRODUCIRLAS; COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA; FORMA DE DOSIFICACIÓN UNITARIA; Y MÉTODO DE TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR ORTHOPOXVIRUS Y DE ECZEMA VACUNAL"

Análisis de Nivel Inventivo.

Forma Cristalina de un compuesto conocido, no presenta nivel inventivo si no muestra efectos diferentes de las formas conocidas.

La sociedad SIGA TECHNOLOGI INC, ingresó al país la fase nacional de la patente PCT/US2011/029576, que se refiere a proveer formas cristalinas alternativas del compuesto ST-246, con buena estabilidad, para ser usadas en el tratamiento de infecciones por ortopoxvirus y de eczema vacunal (Viruela). La solicitud fue presentada con prioridad US USA 61/316,747 de 23-3-2010 y USA 61/373031 de 12/08/2010

En los informes técnicos elaborados en INAPI, por doña Ximena Peña Erazo, Ingeniero Ejecución Química, destaca el documento D1 (US 2008/0004452) que describe el compuesto ST-246 en forma cristalina con un uso igual al definido en la solicitud, forma cristalina V. Las formas I y III protegidas en la solicitud, se diferencian de la forma V divulgada en D1, en los valores del espectro de difracción de rayos X.

Por su parte D6 (CN 101445478) describe el monohidrato de ST-246 en forma cristalina con similar uso, que corresponde a la forma III. La forma I, se diferencia de la forma III divulgada en el documento D6, en los valores del espectro de difracción de rayos X descritos en las Tablas de las páginas 25-26, y 27-28, respectivamente. Con todo, esta diferencia no le conferiría nivel inventivo a la forma cristalina I, puesto que para una persona versada en la materia resulta una

alternativa obvia la obtención de diferentes formas cristalinas del compuesto ST-246, por medio de la variación de las condiciones de cristalización. Señala, además, que no se informa de algún efecto técnico inesperado de la forma I frente a la forma cristalina conocida en D6.

La resolución de rechazo dictada por INAPI, con fecha 8 de febrero del año dos mil dieciséis, indica que “con relación al nivel inventivo, se consideró como documentos más cercanos, a D1 (US2008/0004452) y a D6 (CN 101445478). El documento D1 divulga una forma cristalina del compuesto ST-246, con el mismo uso farmacológico que los polimorfos reivindicados en la presente solicitud. Dicha forma cristalina corresponde al polimorfo Forma V, caracterizado por su espectro de difracción de rayos X, según lo descrito en la solicitud en estudio en la página 3, segundo párrafo y en la página 32, líneas 10 a 12. Por su parte, el documento D6 describe un monohidrato cristalino del compuesto ST-246 útil para preparar medicamentos anti-poxvirus, siendo éste el mismo uso farmacológico de los polimorfos divulgados por la solicitud en estudio.

El problema técnico que intenta resolver la presente invención se relaciona con la obtención de diversas formas cristalinas del compuesto ST-246, designadas como polimorfos Formas I, II, III, IV y VI, estables en el tiempo y útiles en el tratamiento de infecciones por orthopoxvirus y de eczema vacunal, su composición farmacéutica, métodos de preparación de los polimorfos y formas de dosificación unitaria. Considerando que, en ambos documentos, tanto D1 como D6, se describen polimorfos del compuesto ST-246 y que la búsqueda de polimorfos constituye una práctica de rutina en el campo farmacéutico, a una persona versada en la materia le resultaría evidente la obtención de nuevas formas polimórficas utilizando técnicas de cristalización convencionales.

En consecuencia, la materia descrita en el estado del arte afecta el nivel inventivo ya que para un experto medio en el estado del arte en conocimiento de lo divulgado en los documentos D1 y/o D6 sería totalmente factible obtener los polimorfos cristalinos de la presente invención. Es más, en la memoria descriptiva de la presente solicitud no es posible diferenciar algún efecto técnico de la Forma I versus la forma cristalina conocida en D6. Tampoco se menciona la ventaja técnica que poseen los polimorfos Forma II, IV y VI frente a las formas cristalinas divulgadas en D1 y en D6. A mayor abundamiento, el documento D1 describe en el ejemplo 44, Tabla 6, una formulación para administración oral, que contiene 200 mg del compuesto ST-246 y excipientes, siendo éstos los mismos componentes definidos en la forma de dosificación unitaria divulgada en la reivindicación 94 de la presente invención “

Atendido lo expuesto, para el resolutor queda en evidencia que el problema técnico abordado por la solicitud se soluciona de una forma obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D6 y por tal motivo las reivindicaciones 1 a 40, 94 y 95 carecen de nivel inventivo conforme lo dispone la Ley de Propiedad Industrial". De este modo, se rechaza definitivamente la solicitud por cuanto no cumple con el artículo 35 de la Ley 19.039.

En contra de esta resolución se alza la peticionaria, quien señala en su recurso de apelación que la patente se refiere a una nueva forma cristalina de un compuesto antiviral recientemente descubierto, el denominado ST-246, un inhibidor potente y específico de una proteína de orthopoxvirus que tiene un rol crítico en la maduración del virus. El compuesto ha sido divulgado en las patentes WO 2008/130348, WO 2004/112718 y WO 2008/079159 como uno de los compuestos de acilhidrazida tetracíclicos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales y enfermedades orthopoxvirus. Estas publicaciones divulgan un proceso para la preparación del compuesto ST-246, pero no describen de qué forma polimórfica está constituido.

Por otra parte, menciona que se ha descubierto inesperadamente que el compuesto ST-246 puede existir de muchas formas polimórficas diferentes. Una forma cristalina determinada de un compuesto puede tener propiedades físicas que difiere de las de otras formas polimórficas y tales propiedades pueden influir notablemente el procesamiento fisicoquímico y farmacéutico del compuesto, particularmente cuando este es preparado o se usa a escala comercial. Tales diferencias pueden alterar las propiedades de manipulación mecánica (tal como las características de flujo del material sólido) y las características de compresión del compuesto. Además, el descubrimiento de nuevas formas polimórficas de compuestos farmacéuticamente importantes, tal como el compuesto ST-246; proporciona una nueva oportunidad para mejorar las características de desempeño de un producto farmacéutico final y amplía el repertorio de materiales que un científico dedicado a la formulación de compuestos tiene disponible para el diseño, por ejemplo, de una forma de dosificación farmacéutica de un fármaco con un perfil de liberación selectivo u otras propiedades físico-químicas deseadas.

Además, dado que las nuevas formas polimórficas de una sustancia farmacéutica pueden mostrar diferentes puntos de fusión, higroscopicidad, estabilidad, solubilidad y/o velocidad de disolución, cristalinidad, propiedades como cristal, biodisponibilidad, toxicidad y características de manipulación de la formulación; éstas características están dentro de las numerosas propiedades que deben ser

consideradas en la preparación de un medicamento para que éste pueda ser efectivamente administrado. Por su parte, las agencias reguladoras requieren un conocimiento concluyente de la caracterización y el control de la forma polimórfica del componente activo en las formas farmacéuticas sólidas de dosificación. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de información sobre el proceso de cristalización y la caracterización de las nuevas formas polimórficas del compuesto ST-246.

De este modo, el problema técnico que intenta resolver la presente invención se relaciona con la obtención de diversas formas cristalinas del compuesto ST-246, designadas como polimorfos Formas I, II, III, IV y VI, estables en el tiempo y útiles en el tratamiento de infecciones por orthopoxvirus y de eczema vacunal, su composición farmacéutica, métodos de preparaciones de los polimorfos y formas de dosificaciones unitaria.

El solicitante adjunta un nuevo pliego, que contiene una nueva reivindicación 18, especificando el rango para la concentración de agua en los solventes, lo que se encuentra sustentado en la memoria descriptiva. Además, señala que en la reivindicación 31, se agregó el rango para los compuestos en letras b) y f), lo que se encuentra sustentado comparando las tablas 16 y 17.

De esta forma, señala: ninguno de los documentos citados como D1 (US 2008/0004452) y D6 (CN 101445478) divulga un polimorfo con las características reivindicadas en la cláusula 1 y tampoco se divulga un proceso para obtener dicho polimorfo como es descrito en la reivindicación 11 del nuevo pliego.

Según la apelante, la invención conduce a un proceso de preparación para producir un polimorfo que tiene un patrón XRD único y que exhibe características inesperadas y ventajosas, lo que no resulta ni rutinario ni obvio a partir de los documentos citados en el informe del examinador.

En particular, el método de producción de la forma polimórfica cristalina I de ST-246 implica disolver el compuesto en por lo menos un solvente orgánico seleccionado de alcohol isopropílico (IPA), acetato de etilo, etanol, metanol, acetona, acetato de isopropilo y tetrahidrofurano (THF) y una cantidad de agua para formar una solución. Luego, la solución se enfría hasta una temperatura en particular a una velocidad de enfriamiento para así provocar la cristalización preferente de la forma polimorfa I de ST-246. La etapa de enfriamiento se lleva a cabo durante un rango que va desde los 15 minutos hasta las 5 horas. Estos materiales y condiciones son diferentes de los utilizados para preparar otros polimorfos y se puede observar que en la

preparación de las formas polimorfas II, III, IV y VI, o bien no se incluye el uso de agua, o se emplea una proporción mucho mayor de agua a solvente orgánico, y/o se seleccionan diferentes solventes orgánicos.

Adicionalmente, -señala-, se ha encontrado que existe un umbral mínimo de agua necesaria para producir la forma I de ST-246 monohidratada y también que la velocidad de enfriamiento, la temperatura de aislamiento y la cantidad de agua desempeñan un papel importante en cual forma del polimorfo se obtiene.

Finalmente, destaca que un parámetro particularmente preferido para cristalizar la forma I es el uso de acetato de etilo/agua siempre que esté presente una cantidad suficiente, aunque se logra usando mezclas de THF/agua, IPA/agua y tanto acetona como metanol, usando niveles más altos de agua.

El solicitante hace presente que los solventes y parámetros antes mencionados no podrían ser predichos por una persona experta en la materia y, por lo tanto, las reivindicaciones en su versión enmendada no carecen de nivel inventivo si se las compara con la técnica anterior citada.

En segunda instancia, luego de la vista de la causa la sala respectiva estimó necesario recibir la opinión de un nuevo experto, labor para lo que fue designado el Bioquímico, MSc., Dr. © en Biotecnología Sr. Pablo Cañón Amengüal. Al efecto, se solicita al experto ilustrar al sobre:

1. La invención que se busca proteger, considerando el último pliego de reivindicaciones presentado a fojas 426; analizar si el nuevo pliego constituye una ampliación del contenido original de la solicitud de patentamiento y si presenta sustento técnico. Desde los antecedentes que existen en la Memoria Descriptiva, determinar cuál era el problema técnico que se buscaba resolver.
2. Características especiales -en el evento de tenerlas- que posee la invención presentada a patentamiento, respecto del estado del arte conocido, en particular respecto de D1 (US 2008/0004452) y D6 (CN 101445478).
3. Ventajas y uso de la forma cristalina o polimorfo de la composición ST-246 que se busca patentar, respecto del estado del arte conocido, y cuál es la evidencia que existe en autos sobre esta posible ventaja.
4. Ventajas y uso de la forma cristalina o polimorfo presentado a patentamiento, que han sido expuestas en la memoria descriptiva.

5. Informar sobre los usos previos según el estado del arte que ha tenido la forma cristalina o polimorfo presentado a patentamiento y cuál es la diferencia y ventaja con la solicitud de autos.

En su informe el perito efectúa un análisis introductorio de los conceptos técnicos que están involucrados en el área a la que se refiere la invención.

Como primer antecedente, señala que la enfermedad a tratar mediante el compuesto ST-246, es una enfermedad contagiosa grave causada por el virus de la viruela. Este virus pertenece al género orthopoxvirus, y a la familia poxviridae. La viruela se propaga fácilmente de una persona a otra por las gotas de saliva.

En épocas pasadas las personas recibían la vacuna contra esta enfermedad. Sin embargo, en la actualidad la enfermedad ha sido erradicada. De hecho, en los Estados Unidos de América se dejó de administrar la vacuna en el año 1972. En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a todos los países detener la vacunación contra la viruela.

Un programa masivo por parte de la OMS erradicó todas las formas de virus de la viruela conocidas en el mundo en los años setenta, a excepción de unas pocas muestras que se guardaron para investigación por parte del gobierno. Con todo, hoy existe una fuerte preocupación por el hecho que el virus se pueda propagar deliberadamente en forma de rociado.

Precisa, que esta vacuna no se fabrica con el virus de la viruela, sino que, con el Vaccinia virus. Se desconoce el origen del virus, pero actualmente los investigadores consideran que no procede del virus que propiamente produce la viruela bovina (Cowpox virus), sino que sería una especie relacionada que fue aislada originariamente de los caballos. Una infección por el virus vacuna es muy leve y normalmente asintomática en individuos sanos, pero puede causar una leve erupción y fiebre. La respuesta inmune generada a partir de la infección de este virus protege a la persona contra la viruela, por este motivo se utiliza como vacuna contra la viruela. A diferencia de las vacunas que utilizan formas debilitadas de los virus, esta vacuna no puede causar una infección de viruela. Sin embargo, se producen a veces algunas complicaciones y efectos secundarios. La probabilidad de que esto ocurra es significativamente mayor en las personas inmunocomprometidas. Aproximadamente una de cada millón de personas desarrollará una respuesta fatal a la vacunación.

Respecto de las formas cristalinas o cristalografía, el experto indica que el polimorfismo es la condición en la que un compuesto químico sólido existe en más de una forma cristalina. Las formas difieren en las propiedades físicas y, a veces, químicas, aunque sus soluciones y vapores son idénticos. Las diferencias en las

formas cristalinas de muchos elementos y compuestos fueron descubiertas durante la década de 1820 por Eilhardt Mitscherlich, un químico alemán.

Las condiciones bajo las cuales se preparan sustancias cristalinas sintéticas a menudo dictan la formación de uno u otro polimorfo; en la fabricación de pigmentos, se requiere un cuidado particular porque el color, la reflectividad y la opacidad varían frecuentemente entre las modificaciones polimórficas de una sola sustancia.

Algunas variaciones adicionales se pueden encontrar, como son sales, solvatos, cocrystalos y sustancias amorfas. En el caso de las sales, la estructura cristalina intercala el compuesto con su contra ion, ambas cargadas eléctricamente. En el caso del solvato, moléculas de solvente se intercalan en la estructura cristalina, así como una molécula neutra o formador en el caso del cocrystal. Finalmente, la estructura amorfa corresponde a las moléculas del compuesto dispuestas en el espacio sin ningún orden particular (Figura 1).

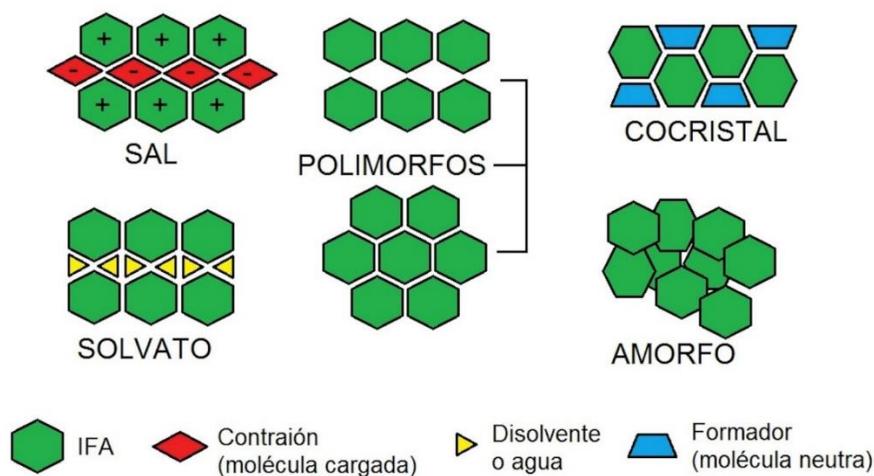


Figura 1: Representación molecular de polimorfos cristalinos, solvatos, sales, cocrystalos y sustancias amorfas.

El perito señala que compuesto antiviral ST-246, es un potente y específico inhibidor de una proteína de orthopoxvirus, crítica en la maduración del virus. La presente solicitud se refiere a determinadas formas cristalinas del compuesto, los procesos para su preparación, la composición farmacéutica que comprende estas diferentes formas cristalinas, y a su uso terapéutico. Considerando el último pliego de reivindicaciones presentado, la única forma cristalina que finalmente se busca proteger es la forma I, mientras que en el pliego de reivindicaciones original se pedían las formas I, II, III, IV, y VI, así como los procesos para la preparación, a la composición farmacéutica, y al su uso terapéutico de cada una de estos polimorfos.

De este modo, el último pliego corresponde a una limitación del original, sin haber ampliación de contenidos, incorporado una nueva reivindicación 18, especificando el rango para la concentración de agua en los solventes, que se encuentra sustentada en memoria descriptiva, y una nueva reivindicación 31, donde se agregó el rango para los compuestos en letras b) y f).

El perito señala que es importante mencionar que el compuesto ST-246 fue divulgado en las patentes WO 2004/112718 (D3), WO 2008/079156 (D4) y WO 2008/130348 (D5), como uno de los compuestos de acilhidrazida tetracíclicos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas causadas por orthopoxvirus. En estas publicaciones se enseña un proceso para la preparación del compuesto ST-246, pero no se describe la forma polimórfica en que está constituido. Sin embargo, los procesos corresponden a la formación de un hemihidrato del compuesto, que corresponde a la forma V descrita en la memoria descriptiva de la solicitud.

El documento US 2008/0004452 (D1) describe en términos generales métodos de uso de derivados y análogos de acilhidrazidas di, tri, y tetracíclicas, así como composiciones farmacéuticas que las contienen, para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales asociadas a orthopoxvirus.

Particularmente, en el ejemplo 1 el documento enseña el compuesto 4-trifluorometil-N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-1,3-dioxo-4,6-etenocicloprop[flisoindol-2(1H)-il]-benzamida (ST-246), la composición que lo contiene, útil para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales y enfermedades asociadas, en particular causadas por el orthopoxvirus. Se describe que el compuesto es recristalizado desde acetato de etilo y hexanos para obtener un sólido blanco con un punto de fusión de 196°C. Sin embargo, el compuesto cristalino del documento no se encuentra identificado por su espectro de difracción de rayos X, corresponde a la forma polimórfica V. Por lo tanto, la forma polimorfa I reivindicada en el actual pliego de la presente solicitud presenta novedad respecto a este documento.

La fabricación del monohidrato se encuentra descrita en la patente CN 101445478A (D6), y corresponde a la forma polimórfica III. Este compuesto está caracterizado por los siguientes parámetros de celda unitaria: $a = 28,724 \text{ \AA}$; $b = 10,533 \text{ \AA}$; $c = 12,902 \text{ \AA}$; $\beta = 112, 18^\circ$; $V = 3614,7 \text{ \AA}^3$; $Z = 8$. Estos parámetros no son comparables con los espectros de difracción de rayos X del polimorfo I reivindicado en la solicitud, por lo que esta forma, el método de preparación, la composición farmacéutica, la forma de dosificación unitaria y el uso del mismo es novedosa respecto a D6.

De este modo, para el perito, la solicitud presenta como características especiales, respecto al arte previo, una forma polimorfa I distinta a las descritas anteriormente, caracterizada por su espectro de difracción de rayos X, y por ser un cristal monohidrato, más estable que los descritos en el arte previo.

En relación con las ventajas de la nueva forma cristalina propuesta, el experto indica que no se ha demostrado que la forma I se transforme en otra forma polimórfica al ser sometida a distintas condiciones ambientales y de proceso, escenarios que un fármaco podría experimentar durante las diversas etapas de fabricación y

almacenamiento, (almacenamiento a alta temperatura y a alta humedad, temperatura ambiente y humedad alta, baja humedad, hasta 60°C, fabricación de cápsulas mediante granulación húmeda y secado, durante el proceso de molienda o micronización, en suspensión, almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente). Además, la forma I no es higroscópica y por lo tanto no absorbe la humedad, incluso en condiciones de 90% de humedad relativa. se fabrica en forma confiable mediante el proceso de cristalización con una pureza de más del 99,0% y con no más de 0,15% de impurezas.

Sin perjuicio de lo anterior, la memoria descriptiva en su ejemplo 11, compara la farmacocinética de una única dosis oral de cápsulas de la forma I versus la forma V del compuesto ST-246 en voluntarios humanos sanos. Las diferencias en los parámetros se pueden observar en la tabla 18 de la memoria descriptiva, mientras que la figura 24 muestra la media de la concentración plasmática de ST-246 a lo largo del tiempo, después de la administración única oral. **Estos resultados no demuestran ninguna diferencia concluyente entre la farmacocinética del compuesto I y V.**

Dentro de los documentos adjuntados por el solicitante, el documento "*Nonclinical PK evaluations of Tecovirimat polymorph forms*", realizado en monos, no mostró diferencias consistentes en la farmacocinética entre las diversas formas evaluadas (formas polimórficas I, III, y V), y recomienda en consecuencia el uso de la forma I, debido a que es la más estable y adecuada para la producción a gran escala.

Finalmente, el documento "*Pharmacokinetic Comparison Of A Single Oral Dose Of Polymorph Form I Versus Form V Of The Anti-Orthopoxvirus Compound ST-246® In Human Volunteers*" mostró que tanto la forma I como la V fueron bien toleradas en voluntarios humanos sanos, sin eventos adversos graves. El orden de administración de las dos formas no tuvo efecto sobre los resultados de los análisis de farmacocinética. Si bien la forma I y V presentaron perfiles comparables de concentración plasmática en el tiempo, no se encontró una bioequivalencia completa entre las dos formas. La concentración máxima del fármaco cumplió con los criterios de bioequivalencia, sin embargo, el área bajo la curva de concentración-tiempo no cumplió con estos criterios. De igual forma, el grado de absorción de la forma I de ST-246 fue inferior al de la forma V. Nuevamente, se selecciona la forma I para el desarrollo posterior y uso en estudios futuros producto de que es la forma más termoestable.

En consecuencia, para el perito designado, no existe ningún antecedente farmacocinético que sustente un efecto diferenciador o sorprendente entre la forma I y la V, en circunstancias que se alega que las ventajas de la forma I radican en su mayor estabilidad. Sin embargo, esta estabilidad higroscópica no parece ser solo

propia de la forma I, ya que un análisis de la tabla 11 revela que tampoco la forma III presentó cambio de peso.

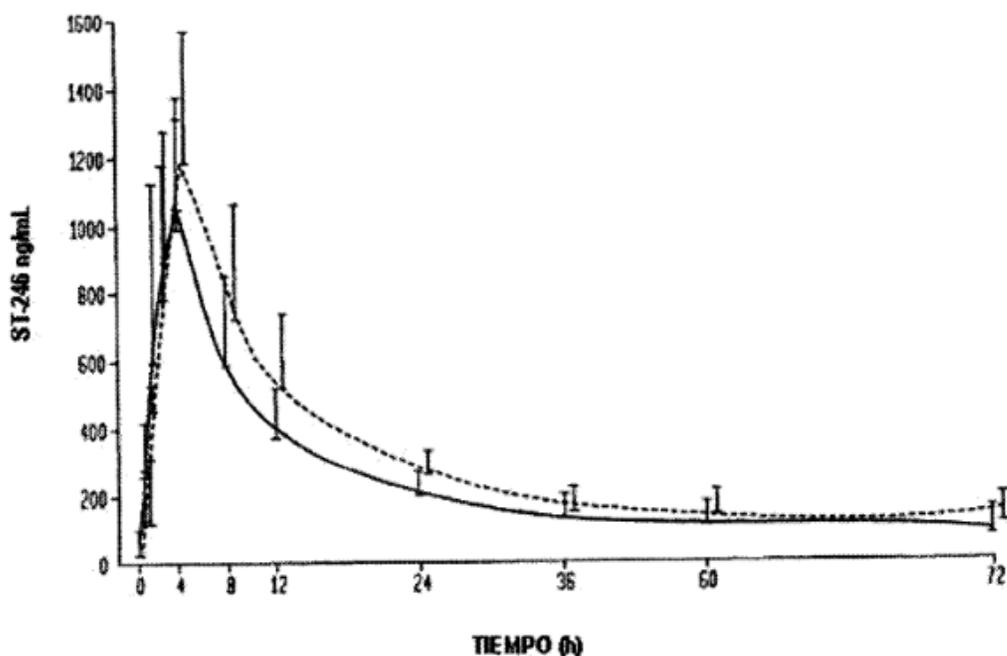
En cuanto a las diferencias y ventaja de las formas cristalinas conocidas con la solicitud de autos, esto es la Forma I, el perito señala que no existe diferencia en su uso entre los distintos polimorfos estudiados. A continuación se inserta la tabla de comparación de los parámetros farmacocinéticos del compuesto ST-246, forma I y forma V, esta última ya conocida.

Forma		AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	AUC _(extrap)	t _{1/2}	C _{max}	T _{max}
Grupo	Estadística	(hr*ng/ml)	(hr*ng/mL)	(%)	(hr)	(ng/ml)	(hr)
Forma I	N	12	11	11	11	12	12
	Media	15624,5	19922,02	17,444	27,446	1068,9	3,8
	DS	5449,188	6543,563	7,84	13,109	294,3	1,5
	CV%	34,876	32,846	44,947	47,763	27,5	39,6
	Med. Geométrica	14816,26	19049,63	15,748	24,746	1026,9	3,5
	Mediana	14151,15	17201,75	13,214	25,12	1170	3,5
	Mínimo	8053,5	13959,18	5,7	10,94	525	2
	Máximo	26596,58	31058,8	30,4	56,48	1590	8
	Perdidos	0	1	1	1	0	0
Forma V	N	11	8	8	8	11	11
	Media	20065,32	21982,71	15,275	29,18	1230,2	3,8
	DS	6744,974	9330,953	10,811	21,992	348,6	1,6
	CV%	33,615	42,447	70,78	75,365	28,3	41,9
	Med. Geométrica	19020,83	20409,17	12,369	23,083	1185	3,6
	Mediana	19398,5	19465,47	12,465	16,647	1180	4
	Mínimo	10398,53	11946,95	4,53	11,48	732	2
	Máximo	30974	39058,28	37,51	69,45	1940	8
	Perdidos	0	3	3	3	0	0

AUC_{0-∞} = Área bajo la curva de concentración-tiempo para plasma desde el tiempo 0 al infinito; AUC_{0-t} = Área bajo la curva de concentración-tiempo para el fármaco desde el tiempo 0 al tiempo t donde t es el último punto temporal con una concentración de fármaco ≥ a la cuantificación más baja obtenida; AUC_(extrap) = Área bajo la curva extrapolada; t_{1/2} = Vida-media terminal; C_{max} = Concentración máxima en plasma; CV% = Coeficiente de varianza; h = horas; N = Número de sujetos; FC = Farmacocinética; DS = Desviación estándar; T_{max} = Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en plasma.

Finalmente, la siguiente figura muestra la concentración plasmática media del compuesto ST-246 a lo largo del tiempo, después de una administración oral, donde la línea continua corresponde a forma I y la línea discontinua corresponde a forma

V.-



En conclusión, para el Sr. Cañón Amengual, respecto de esta solicitud no existen ventajas farmacocinéticas demostradas de la forma I, un requisito que se pide para efectivamente superar el nivel inventivo cuando se habla de polimorfos, en general; y por otra parte, aun si solo se considera el tema de estabilidad, del análisis de la tabla se revela que estabilidad higroscópica alegada como factor diferenciador, no parece ser solo propia de la forma I, ya que tampoco la forma III presentó cambio de peso, y por lo tanto es tan estable como la forma I, por eso no hay un avance en el estado del arte conocido.

Los sentenciadores de Segunda Instancia, por resolución de fecha 14 de septiembre del año dos mil diecisiete resolvieron confirmar la resolución dictada por INAPI, atendido que todas las pericias, tanto de primera como de segunda instancia apuntan a la ausencia de nivel inventivo, señalando que aun cuando el solicitante haya limitado su pliego de reivindicaciones a la forma I, no es posible establecer conforme los antecedentes del estado del arte, que dicha forma presente una ventaja técnica con resultados o efectos sorprendentes en relación al resto de las formas cristalinas del compuesto, presentes en el estado del arte, por lo que, apreciando los antecedentes de acuerdo a las normas de la sana crítica, hace suyos los planteamientos contenidos en el informe pericial de segunda instancia, determinando que la solicitud de patente resulta obvia y se deriva de manera evidente del estado de la técnica para una persona normalmente versada en la materia.

El fallo fue dictado con la prevención del Ministro Sr. Marco Arellano Quiroz, quien estando de acuerdo en el fondo, no comparte lo resuelto en la sentencia en cuanto señala que apreciando los antecedentes según la sana crítica, hace suyos los

planteamientos del perito, puesto que – en su opinión- no es la credibilidad del perito lo que corresponde evaluar sino que el convencimiento sobre el aporte que hace la patente al arte; en esa medida –señala-, no se observa prueba que demuestre un avance en la forma cristalina reivindicada, sino que una mera selección de distintas formas con propiedades semejantes.

En contra de esta sentencia no se interpuso recurso de casación, quedando la misma ejecutoriada.

ROL TDPI N° 595-2016
PFR- MAQ -AAP

MAF
17-10-2017