

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	10-22038- -4	FECHA:	2013-03-07 17:45:43
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	63
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
OSCAR CORREA BARBOSA

Asunto: Radicación: 10-22038- -4
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 4702
 Folios: 63

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2008/006386				
Fecha de Presentación Internacional	02/08/2008				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 64 a 86	24/Febrero/2010
Reivindicaciones:	Folios 87 a 90	24/Febrero /2009
Dibujos:	Folios 92 a 97	24/Febrero /2009
Prioridad:	EP 07016606.1	24/Agosto/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Modificación Cristalina Estable Termodinamicamente de 2-({2-cloro-4-(metilsulfonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]carbonil)ciclohexano-1,3-diona”.

El problema planteado en esta solicitud es suministrar nuevas formas de tembotriona que sea apropiada para la preparación de una formulación de suspensión.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de 2-({2-cloro-4-(metilsulfonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)metil]carbonil)ciclohexano-1,3-diona cristalina termodinámicamente estable (tembotriona).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 C 317/024

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Si bien es cierto la reivindicación 13, indica la utilización de la modificación cristalina estable termodinámicamente de la tembotriona, el término utilización es un sinónimo del término uso, por lo que el uso de la reivindicación 13 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

La reivindicación 14, que se refiere a un procedimiento para la represión de plantas indeseadas, caracterizado porque la modificación cristalina estable termodinámicamente de la tembotriona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o un agente de acuerdo con la reivindicación 11 ó 12 se hace actuar sobre las plantas indeseadas y/o sobre su espacio de vida. Es evidente que la llamada etapa de “se hace actuar sobre las plantas”, corresponde a la forma usar de la forma cristalina reivindicada en la solicitud o el agente que lo contiene, aunque en el preámbulo se reclame como procedimiento. Se le aclara al solicitante que un procedimiento cuya única etapa corresponde a una aplicación o a una interacción por contacto, dicha aplicación/interacción es un uso. Por lo tanto dicho procedimiento de la Reivindicación independiente 14 y sus dependientes 15 y 16 no son patentables de acuerdo con el artículo 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara, puesto que no presenta de manera adecuada la caracterización del cristal (polimorfo) reclamado, se requiere al solicitante realice las modificaciones pertinentes, considerando la Guía del Examinador, Página 163:

Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. *El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.*
2. *El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .*
3. *Las espectroscopías Raman e IR.*
4. *La espectroscopía RMN- C^{13}*
5. *Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC*
La Difracción de Rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

Es decir, se le sugiere al solicitante que incorpore las reivindicaciones dependientes donde indica las caracterizaciones respectivas de la modificación cristalina de la tembotriona en la reivindicación independiente.

El término “disolventes” en la reivindicación 8, no es conciso y no permite diferenciar la invención del estado de la técnica, se sugiere restringir a un grupo más específico de disolventes probados en el proceso para la preparación de la forma cristalina. De igual manera, a pesar que la reivindicación 9, indica que los disolventes se seleccionan de alcoholes y cetonas, aún siguen siendo generales, se requiere restrinja a lo realmente probado.

Se hace un especial llamado al solicitante puesto que las reivindicaciones relacionada en cuanto al proceso de cristalización de la forma cristalina es muy general y no es conciso puesto, que para un técnico versado en la materia las características del proceso de cristalización descrito en la reivindicación 8, son las pautas más generales y amplias en cuanto a cualquier proceso de cristalización, además, que al ser tan generales, no se establece de manera veras las condiciones específicas de cristalización para la forma cristalina.

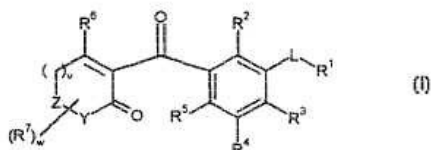
En la reivindicación 8, la expresión “y/o”, es impreciso, y no permite diferenciar la invención del estado de la técnica, Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Octubre 12 de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO0021924	BENZOYLCYCLOHEXANDIONES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS HERBICIDES AND PLANT GROWTH REGULATORS	20/Abril/2000
D2	US2003104946	Herbicial mixture comprising a benzoyl derivative, a fertilizer containing nitrogen and an adjuvant.	5/Junio/2003
D3	Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300	High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids	6/Octubre/2003
D4	Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3–26	Crystalline solids	21/Diciembre/2000
D5	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. VOL 2. 19ª Edición EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo 83 Preformulación (Págs 2226-2231).	Preformulación Polimorfismo Formación de sales.	1995

D1¹ divulga compuestos benzociclohexandionas de fórmula general (I)



, un método para la producción y uso de los mismos como herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas. (abstract)

D2² divulga (abstract) una mezcla herbicida que comprende un derivado de benzoílo, un fertilizante que contiene nitrógeno y un adyuvante. Un método para controlar el crecimiento de malezas en un lugar, que comprende aplicar a dicho lugar una cantidad eficaz herbicida de: (a) un derivado de benzoílo de fórmula (I) donde los sustituyentes significan como se observa en el documento, (b) un fertilizante que contiene nitrógeno, y (c) uno o más adyuvantes, y a sus composiciones de los mismos. (abstract)

D3³ divulga las características que se presentan en los diferentes tipos de sólidos cristalinos.

D4⁴ divulga las características que se presentan en los procesos de cristalización para polimorfos, sales, co-cristales, y solvatos de sólidos farmacéuticos..

D5⁵ divulga las pautas y características que deben tenerse en cuenta para procesos de recristalización.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

1[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20000420&CC=WO&NR=0021924A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20000420&CC=WO&NR=0021924A1&KC=A1

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030605&CC=US&NR=2003104946A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20030605&CC=US&NR=2003104946A1&KC=A1

3 Artículo Anexo

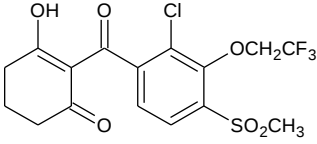
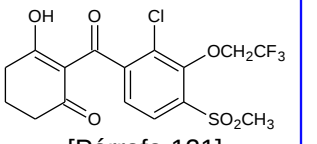
4 Artículo Anexo

5 Documento Anexo

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 enseña una Modificación cristalina de 2-({2-cloro-4-(metilsulfonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]fenil}carbonil)ciclohexano-1 ,3-diona (tembotriona) en un sistema ortorrómbico. Adicional a esto las reivindicaciones 2 a 7 muestran la caracterización para la modificación cristalina (Grupo Espacial, Espectro IR, Espectro de Raman, Difractometria de Rayos X, Datos de Celda Elemental, Punto de Fusión).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Modificación cristalina de 2-({2-cloro-4-(metilsulfonil)-3-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]fenil}carbonil)ciclohexano-1 ,3-diona (tembotriona) en un sistema ortorrómbico	 [Pág. 48 Ejemplo 3]	 [Párrafo 121]
Caracterización de la forma Cristalina: Reiv.2: Grupo Espacial Reiv.3: Espectro IR Reiv.4: Espectro de Raman Reiv.5: Difractometria de Rayos X Reiv.6: Datos de Celda Elemental Reiv.7: Punto de Fusión	No divulga	No divulga

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁶) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

Los documentos del estado de la técnica cercanos a la invención son D1 y D2, porque enseñan el compuesto tembotriona; es decir D1 y D2 ya divulgan la existencia de tembotriona en forma cristalina.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La solicitud se diferencia de D1 y D2 en la caracterización de los cristales cristalina (Grupo Espacial, Espectro IR, Espectro de Raman, Difractometria de Rayos X, Datos de Celda Elemental, Punto de Fusión), mientras que el documento de D1 y D2 no reportan esa información.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

Teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo, no existe evidencia que las diferencias estructurales entre el compuesto de D1 o el compuesto de D2 y el compuesto de la reivindicación 1 (modificación cristalina termodinámicamente estable de tembotriona) introduzca un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejora estabilidad en las formulaciones en suspensión.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo proporcionar una

⁶ http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf.

modificación cristalina de tembotriona alternativa que permita preparar formulaciones en suspensión más estables durante el almacenamiento a las ya conocidas en el estado de la técnica.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se proporciona soportar el objeto de la solicitud se encuentra que:

Preparaciones cristalinas de Tembotriona (Fls. 86).

- Como menciona el solicitante, "no hay formación de precipitados y conglomeraciones". (Fl. 86).

Según lo expuesto anteriormente, la solicitud menciona formas de cristalización y evalúa la estabilidad durante el almacenamiento. Sin embargo a partir de esta información no es posible corroborar o evidenciar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque:

- La comparación técnica se realiza entre dispersiones en aceite mas no se realizan en formulaciones de suspensión específicas, además que el resultado no podría ser comparado si una persona medianamente versada en la materia, quisiera repetir el procedimiento considerando que los resultados son apreciativos, ya que no se observa algún valor que evidencie los resultados, así como algún estudio de estabilidad.
- No hay una comparación técnica evidenciable con respecto a alguna anterioridad donde se observe el problema técnico que esta solicitud pretende resolver.
- Por otro lado, es conocido que de acuerdo a las características de forma y conformación espacial del cristal obtenido y posteriormente su tamaño de partícula, las características de la formulación de una suspensión pueden variar. Por tal razón es evidente para una persona normalmente versada en la materia que formulaciones donde se use un cristal (con una conformación espacial más organizada) presentan mejores características de estabilidad para formulaciones con respecto a una forma amorfa y menos organizada.
- Si ya es conocido que formulaciones en suspensión presentan crecimiento de cristales, es confuso considerar, que estas formulaciones que contienen formas cristalinas termodinámicamente estables, no sean puntos de crecimiento para cristales, de esta manera, presentarían aun el inconveniente de la formación de cristales y por consiguiente conglomeraciones y precipitaciones dentro de las formulaciones, por lo que se podría deducir que la solución en el problema técnico, no se debe a la estabilidad de la forma cristalina, sino alguna diferencia en la formulación de las suspensiones, debido a algún componente adicional en la formulación.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con una mayor estabilidad en formulaciones en suspensión de la nueva forma cristalina termodinámicamente estable de tembotriona reclamado en la actual solicitud.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, en vista de D1 con D3 o D4 o D5, o en vista de D2 con D3 o D4 o D5, porque las anterioridades D3-D5, puesto que estos documentos divulgan:

D3: enseña que compuestos activos pueden existir en una variedad de distintas formas sólidas, incluyendo polimorfos, solvatos, hidratos, sales, co-cristales y sólidos amorfos. Cada forma muestra unas propiedades físico-químicas que pueden influir profundamente en la biodisponibilidad, fabricación, purificación, la estabilidad y otras características de rendimiento de la droga. El descubrimiento y caracterización de la

diversas formas sólidas de compuestos, ofrecen varias opciones entre las cuales, seleccionar una forma que muestre el adecuado equilibrio de las propiedades críticas para el desarrollo específico de un producto (abstract FI. 136).

D4: enseña que los compuestos orgánicos más bioactivos pueden existir en una o más formas cristalinas. Cuando se aplica a los sólidos, el adjetivo, cristalino, implica un cristal ideal en el que las unidades estructurales, denominadas células unitarias, se repiten regularmente y de forma indefinida en tres dimensiones en el espacio. Polimorfos cristalinos tienen la misma composición química pero diferentes estructuras cristalinas internas y, por lo tanto, poseen diferentes propiedades físico-químicas. Las estructuras cristalinas diferentes en polimorfos surgen cuando la sustancia cristaliza en diferentes disposiciones y/o conformaciones diferentes. La ocurrencia de polimorfismo es muy común entre las moléculas orgánicas. Enseña además que es muy importante elegir la forma más adecuada del compuesto cristalino en las etapas iniciales de desarrollo. (abstract FI. 160)

D5: ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, entre otros (Folio 186 Pág. 2227), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable a la modificación cristalina de tembotriona) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación (Folio 186 Pág. 227 columna de derecha).

De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante las diferentes técnicas mostradas por el solicitante, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, debido a que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina de la modificación cristalina de tembotriona, con respecto al compuesto ya conocido con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-7 y 11-12 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

La reivindicación 8 indica un procedimiento para la preparación de la modificación cristalina estable termodinámicamente de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

- a) una modificación cristalina metastable o una mezcla de las modificaciones cristalinas metastables de la tembotriona se suspende y/o disuelve en disolventes, y
- b) se trata a unas temperaturas de 0°C a 80°C hasta la transformación cuantitativa en la modificación cristalina estable termodinámicamente.

El documento D1, considerado estado de la técnica cercano a la invención, divulga ya el proceso para preparar la tembotriona, como se define el proceso de cristalización en la reivindicación 8, no hay características específicas adicionales que diferencien este proceso del proceso básico en una cristalización, sin embargo es bien conocido para un

persona versada en la materia, la optimización de métodos de cristalización⁷, por medio de variaciones en las proporciones de los solventes, tiempos de cristalización y en el uso o empleo, si es necesario, de cristales semillas.

En consecuencia, la persona del oficio medianamente versada en la materia, realizaría ensayos para mejorar el método de cristalización, variando proporción de solvente, tiempos de cristalización o usando cristales semilla en el procedimiento de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 9-10 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO0021924	1-12	Nivel Inventivo
D2	US2003104946	1-7 y 11-12	Nivel Inventivo
D3	Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275– 300	1-7 y 11-12	Nivel Inventivo
D4	Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3–26	1-7 y 11-12	Nivel Inventivo
D5	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON. VOL 2. 19ª Edición, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA Capítulo 83 Preformulación (Págs 2226-2231).	1-7 y 11-12	Nivel Inventivo

7 **A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith**, Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5th Edition), Great Britain, 1989, Chapter 2.Isolation and Purification Process – 2.20 Recrystallisation Techniques, Págs. 135-139.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-03-12

Elaboró: Jhonattan Sanchez Sanchez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo