

RAD: 10-153710- -6	FECHA: 2012-11-30 15:36:15
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
office@olartemoure.com

Asunto: Radicación: 10-153710- 6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 22124
Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/GB2009/050496				
Fecha de Presentación Internacional	11/05/2009				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

Descripción:	Fls. 65 a 98	6/12/2010
Reivindicaciones:	Fls. 99 a 101	6/12/2010
Prioridad:	US 61/052.706	13/05/2008
	US 61/110.637	3/11/2008

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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa

pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Teniendo en cuenta que el solicitante no pagó la tasa correspondiente a las reivindicaciones adicionales, se procederá a estudiar el capítulo reivindicatorio de la reivindicación 1 a la 10 (Fls. 99 y 100).

Título de la solicitud: "Sal de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de encontrar formas alternativas del Compuesto (I) con propiedades mejoradas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal de difumarato del Compuesto (I) con propiedades favorables en comparacion con el compuesto base.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/517; A61P 35/00.

4. De la solicitud de patente

Título

El título debe especificar la sal a la que va dirigida la solicitud, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 1 a 10 no tienen el preámbulo ni la parte característica del objeto que se reclama que lo distinga de lo ya conocido. Además, las reivindicaciones 2 y 3 no están definiendo la forma cristalina por su patrón de difracción de rayos X. Favor hacer las correcciones necesarias.

La reivindicación 10 se refiere a la figura 4. Cabe recordar que la protección mediante patente se le otorga a lo que esté revelado en las reivindicaciones y no a lo que se encuentre en la descripción, anexos, figuras, tablas, etc.

5. Análisis de la(s) oposición(es)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

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 la cual se invoca prioridad, es decir, el 13 de mayo de 2008.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2005028469	“Quinazoline derivatives”	31/03/2005
D2	ES2248618	“Inhibidor del factor Xa”	16/03/2006

El documento D1^[1] divulga derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la fabricación de un medicamento para ser utilizado como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores los cuales son sensibles a la inhibición de las quinasas de tirosina de los receptores EGB y erbB. Entre los compuestos se encuentra el compuesto A de la presente solicitud.

El documento D2^[2] divulga un compuesto inhibidor de la proteína serina en donde dicho compuesto puede estar en la forma de sal difumarato y formas cristalinas de la misma.

7. Examen de patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (difumarato del compuesto A).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables	Difumarato
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina	Compuesto inhibidor de proteína serina

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D1 consiste en que dicha anterioridad no especifica las sales difumarato.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el compuesto del documento D2 consiste en que dicha anterioridad no menciona el compuesto A de la presente solicitud.

El efecto que confiere la diferencia es que mejora las propiedades farmacocinéticas del compuesto A.

[1] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2005028469A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20050331&DB=EPODOC&locale=en_EP
[2] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=ES&NR=2248618T3&KC=T3&FT=D&ND=3&date=20060316&DB=EPODOC&locale=en_EP

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto A conocido en el documento D1 para mejorar sus propiedades farmacocinéticas?

Sin embargo, la utilización de sales de difumarato para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los compuestos, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a sales de difumarato de un compuesto inhibidor de la proteína serina, además, dichas sales tienen varias formas cristalinas.

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer sales difumarato del compuesto A con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 el compuesto A puede presentarse en forma de difumarato para lograr que tenga mejores propiedades farmacocinéticas, es decir, mejor solubilidad y, por ende, mejor biodisponibilidad cuando se administra a un paciente.

En consecuencia, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de mejorar o aumentar la biodisponibilidad del fármaco en composiciones farmacéuticas orales descritas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las sales reivindicadas en relación con las del arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Conclusión:

La reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

De otro lado, el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office) posición que ha adoptado 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:

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Difumarato	Sales farmacéuticamente aceptables: clorhidrato (Ej. 1)	Difumarato (Pág. 3)
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (compuesto A)	4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Ej. 1)	Compuesto inhibidor de proteína serina (Pág. 3)
Cristal: Forma A de difumarato	Polimorfos, solvatos de los compuestos (Pág. 10)	Cristal: forma 1 y forma 2 de difumarato (Pág. 3 y 4)

Datos de DRX	No menciona	Datos de DRX (Pág. 3 y 4)
--------------	-------------	------------------------------

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulgan el compuesto A (Ej. 1), así como sus sales farmacéuticamente aceptables (D1= Ej. 1; D2= Pág. 3) y formas cristalinas de sales difumarato.

El documento D1 divulga el compuesto 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{ [1-(N-metilcarbamoilmetil)-piperidin-4-il]oxi}-quinazolina (Compuesto A) (Ej. 1) y sus formas polimórficas, solvatos y formas hidratadas, además, su actividad como inhibidor de tirosina quinasa.

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y el compuesto del documento D1, consiste en que no se revelan los DRX de la forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no se menciona el compuesto A.

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

De la lectura de la solicitud, no se evidencia un efecto técnico inesperado de la forma cristalina A de difumarato del compuesto A.

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

¿Cómo modificar el compuesto A conocido en el documento D1 para mejorar sus propiedades farmacocinéticas?

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Los datos que se encuentran en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para la forma cristalina A de la sal difumarato del compuesto A en donde se evidencia una mejora en la solubilidad y biodisponibilidad del compuesto no son inesperados y no brindan un efecto sorprendente a dicho compuesto y no afectan su actividad farmacológica.

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas del compuesto A y de sus sales. Además, el documento D2 menciona las sales de difumarato de un compuesto y sus formas cristalinas, para mejorar las propiedades farmacocinéticas de dicho compuesto, por lo cual les sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia que se puede utilizar este tipo de sal con los fines revelados en la presente solicitud. De otro lado, es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo^[3].

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

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer una sal difumarato cristalina del compuesto A con la actividad deseada puede

[3] AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 tal compuesto puede estar como sal difumarato en una forma cristalina y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación^[3].

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)^[4].

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las sales cristalinas reivindicadas en relación con las del arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2 a 10 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Asimismo, el documento D2 enseña la manera de cristalizar sales difumarato de un compuesto y, para lograr la purificación y obtención de sus formas cristalinas. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005028469	1 a 10	Nivel inventivo
D2	ES2248618	1 a 10	Nivel inventivo

[
[4] NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

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) 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) 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 2012-12-11

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza