

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-159887- -7	FECHA: 2012-12-17 14:11:32
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: Radicación: 10-159887- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 23255
Folios: 11

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/US2009/049838				
Fecha de Presentación Internacional	07/07/2009				

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:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 88	20 de diciembre 2010
Reivindicaciones:	Folios 89 a 92	20 de diciembre 2010
	Folios 116 a 118	27 de abril de 2011
Dibujos:	Folios 93 a 98	20 de diciembre 2010
Prioridad:	US 61/078,989	08 de julio de 2008

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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. En el presente caso el solicitante canceló la tasa correspondiente a la modificación del capítulo reivindicatorio y la tasa correspondiente a 12 reivindicaciones adicionales (Fls 112 a 115) por tanto se procede al examen del capítulo reivindicatorio de las reivindicaciones 1 a 26 de los folios 116 a 118.

Título de la solicitud: "sales de compuestos inhibidores de VIH"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar sales de compuestos útiles como inhibidores del VIH

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona sales del compuesto de la fórmula (P) N-[(S){[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl]oxi}metil]fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07H 19/20

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

El uso de las reivindicaciones 12 a 15, 23 y 31 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1, 2, 5-7, 12, 16-17 especifican la formación de hidratos, lo cual es falto de claridad debido a que para determinar si un substrato particular formaría hidratos requeriría la síntesis del substrato y someterlo a recristalización con una variedad de solventes, temperaturas y humedades y en el capítulo descriptivo no hay un ejemplo de trabajo de cualquier hidrato o solvato formado, y no hay evidencia de que tales compuestos existan. Se sugiere retirar estos términos del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 2, 14 y 21 se encabezan por la sal, pero en realidad el verdadero objeto es una forma cristalina de la sal citrato, succinato, y malonato respectivamente.

Se sugiere para al solicitante redactar las respectivas reivindicaciones de la siguiente manera:

"una forma cristalina de la sal del citrato (succinato o malonato) del compuesto..... en la dicha forma cristalina se caracteriza por

a) y

b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción ...(colocar aquí por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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°) . Aquí no solo pueden ir los ángulos 2θ sino también las intensidades. Y

c) Un espectro

Las reivindicaciones 5 y 6 no son claras cuando hacen referencia términos “parcialmente”, “esencialmente”, ya que no son limitativos y no permiten definir de manera adecuada el alcance de la invención. Se requiere al solicitante definirlos de manera precisa o eliminarlos del alcance del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 7, 17 y 19 no son claras cuando hacen uso de la expresión “una cantidad terapéuticamente efectiva” y hace referencia a un método de tratamiento, lo cual no es patentable desde la decisión 486, se recuerda al solicitante que la manera correcta de definir una composición es por sus componentes y proporciones, por lo que se sugiere al solicitante, definir de manera inequívoca y precisa la materia a proteger eliminando la expresión.

Las reivindicaciones 8, 9, 18 no son concisas cuando hacen referencia a las expresiones “un agente terapéutico adicional” o “fármaco anti-VIH”, ya que hacen referencia cualquier compuesto que tenga actividad farmacológica o que tenga actividad anti-VIH, lo cual excede al alcance de lo soportado en el capítulo descriptivo. Se sugiere al solicitante, limitar el alcance de la reivindicación a aquellos agentes terapéuticos o fármacos anti-VIH que fueron utilizados y que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 10,11 y 32 no son claras ya que no se encuentran definidas de acuerdo a sus características esenciales, se recuerda al solicitante que la forma adecuada de definir una composición, es mediante a sus componentes y proporciones. De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que no se describen otras características esenciales en las reivindicaciones anteriores, se sugiere al solicitante retirarlas del capítulo reivindicatorio.

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: 08 de julio de 2008

Y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	<u>WO2006015261</u>	Antiviral Compounds	09 de febrero de 2006
D2	Handbook of Pharmaceutical Salts página 214, 254, 255	Capítulo 5. Control of the Crystallization Process	2002
D3	Remington Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capitulo 83. PREFORMULACIÓN . Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

El documento D1^[1] La invención está relacionada con compuestos antivirales, composiciones que contienen tales compuestos, y métodos terapéuticos que

[3] URL: http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2006015261&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

incluyen la administración de tales compuestos, así como a los procesos y productos intermedios útiles para la preparación de tales compuestos.

D2 Handbook of Pharmaceutical Salts páginas 214, 254, 255 (folios 135-137)

Divulga que la formación de sales para mejorar las propiedades de los compuestos farmacológicamente activos son de amplio conocimiento en el estado del arte, la formación de sales citrato, succinato y malonato son ampliamente utilizadas para mejorar la estabilidad de tales compuestos

D3 Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241 enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una sal citrato de fórmula (I) o hidrato de la misma

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

Características esenciales	D1
Sal citrato del compuesto de la fórmula (I)	Un compuesto base de fórmula
N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo	N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y 59)
	Divulga la formación se sales de adición con ácidos orgánicos.(página 14, líneas 16 a 29)
D2	
Divulga que la formación de sales succinato, citrato y malónico de compuestos farmacológicamente activos son útiles para mejorar propiedades tales como estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad farmacéutica, fácil manufactura. (página 254 folios 135-137))	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto base de fórmula A específicamente los estereoisómeros A y B de compuesto N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y 59), divulga además que estos compuestos de fórmula A forman sales de adición con ácidos orgánicos tales como el ácido succínico y malónico (página 14, línea 23), o solvatos de los mismos (reivindicación 2) y se divulgan que los compuestos de formula A (como lo es el caso del compuesto N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi) metil) fenoxi fosfinoil]-L-alaninato de etilo) se utilizan en composiciones farmacéuticas (resumen, página 2, línea 30-página 3, línea 2)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 el compuesto de D1 consiste en que la actual invención presenta una sal citrato del compuesto N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi) metil) fenoxi fosfinoil]-L-alaninato de etilo.

El efecto que logra el incluir la formación de la sal citrato del compuesto N-[(S)(([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi)metil) fenoxi fosfinoil]-L-alaninato de etilo, es que ésta es más estable que el compuesto es su

forma base.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo presentar una sal del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo que sea más estable”.

Sin embargo, la formación de sales citrato para mejorar la estabilidad de compuestos farmacológicamente activos, ya había sido divulgada previamente en D1, mostrando que es una acción natural en el estado de la técnica (página 254 folios 135-137))

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de formar una sal del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil] -L-alaninato de etilo que presente mejores propiedades de estabilidad, incluiría la formación de sales citrato ya conocida de D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 13 consiste en una sal succinato de fórmula (II) o hidrato de la misma

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

Características esenciales	D1
Sal succinato del compuesto de la fórmula (II)	Un compuesto base de fórmula
N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo	N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y 59) Divulga la formación se sales de adición con ácidos orgánicos.(página 14, líneas 16 a 29), particularmente sales de ácido succínico y malónico (Línea 23)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 13, el cual divulga un compuesto base de fórmula A específicamente los estereoisómeros A y B de compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y 59), divulga además que estos compuestos de fórmula A forman sales de adición con ácidos orgánicos tales como el ácido succínico y malónico (página 14, línea 23), o solvatos de los mismos (reivindicación 2) y se divulgan que los compuestos de formula A (como lo es el caso del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi} metil) fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo) se utilizan en composiciones farmacéuticas (resumen, página 2, línea 30-página 3, línea 2)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 13 el compuesto de D1 consiste en que la actual invención presenta de manera específica la sal succinato del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-

dihidrofuran-2-il]oxi} metil) fenoxi fosfinoil]-L-alaninato de etilo.

El efecto que logra el incluir la formación de la sal succinato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil) fenoxi fosfinoil]-L-alaninato de etilo, que cumpla con los parámetros de estabilidad.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo presentar una sal del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo que sea más estable”.

Sin embargo, la formación de la sal succinato, ya se encontraba sugerida en previamente en D1 porque divulga la formación se sales de adición con ácidos orgánicos(página 14, líneas 16 a 29), particularmente sales de ácido succínico y malónico (Línea 23), además es bien conocido en el estado del arte, la utilización de sales de ácido succínico es entendida en el ámbito farmacéutico como una elección empírica de primera línea, porque son sales que cristalizan fácilmente con alto grado de cristalinidad y que permite obtener sales con alto punto de fusión, buena purificación y propiedades adecuadas de estabilidad química⁽¹⁾.

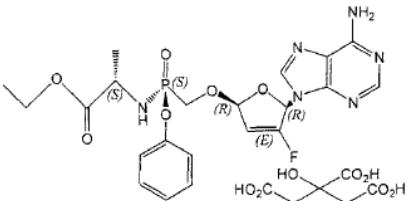
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de formar una sal del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil] -L-alaninato de etilo que presente mejores propiedades de estabilidad, incluiría la formación de ácido succínico ya conocida en D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 13 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 14 a 19 no mencionan alguna característica que hagan inventiva la sal de la reivindicación 13, por lo cual se considera que no son inventivas.

De la misma manera la reivindicación 20 no contiene características técnicas esenciales que la hagan inventiva frente a D1, por lo cual no se considera nueva.

Sus reivindicaciones dependientes 21 a 26 no mencionan alguna característica que haga nueva a la sal de la reivindicación 20, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 2 consiste en una forma cristalina de la sal citrato de la fórmula (I), sin embargo, como no define adecuadamente las características se agruparán las reivindicaciones 3 las cuales están caracterizadas por bandas de absorción de difracción 2 theta obtenidas a partir de un patrón de difracción de rayos X a 19.81, 28.63 y 14.64.

SOLICITUD	D1	D2
Un sal del ácido citrato correspondiente a la forma I del compuesto 	Divulga el compuesto base de fórmula A específicamente los estereoisómeros A y B de compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional

¹⁰P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use. Verlag Helvetica Chimica Acta Zurich, Enero de 2002. Capítulo 8 Acids and Bases for Salts pág 214 numeral 8.1.9.

A) patrón de difracción de rayos X a 19.81, 28.63 y 14.64.	59), Y sus sales farmacéuticamente aceptables. .(página 14, líneas 16 a 29), particularmente sales de ácido succínico y malónico (Línea 23) No se especifica el patrón de difracción de rayos X.	
---	---	--

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 el cual compuesto base de fórmula A específicamente los esterorisomeros A y B de compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo (compuestos 57 y 59). Sin embargo el mismo documento sugiere la formación de sales orgánicos como las sales succinato y malonato en forma cristalina (Ver página 40, línea 26 y página 41, líneas 1-6)

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

La solicitud se diferencia con D1 en que se reclama de manera específica la sal citrato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en forma cristalina.

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

El Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina de la sal citrato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, que sea estable y fácilmente separable y formulable.

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

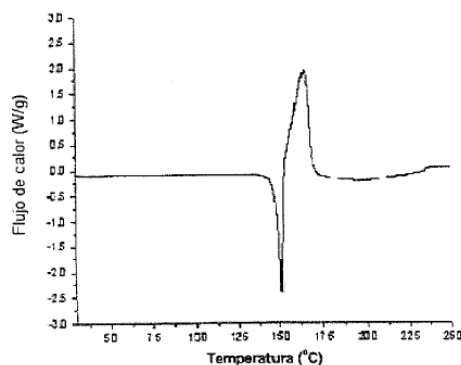
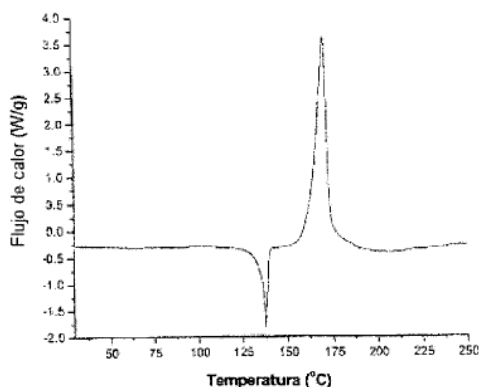
El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma cristalina de la sal citrato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, que sea estable y fácilmente separable y formulable.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud, los datos de DCS para la para la sal citrato (figura 3) se muestra que su punto de fusión es 149.41, para la sal succinato (figura 2) muestra que su punto de fusión es 137.44.

Figura 2

figura 3



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

Extracto capítulo 83: preformulación, (páginas 371-375 y páginas 2226 a 2241)

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes sales y 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 (página 2226, columna de la derecha, último párrafo-página 2227, columna izquierda, primer párrafo), (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos (página 2228, columna derecha, último párrafo), (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (IV) solubilidades (página 2231, columna derecha, último párrafo), (v) método de preparación de cada forma (página 2229, columna izquierda, penúltimo párrafo), (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación, y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (página 2229 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga de manera específica el compuesto base compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, y sugiere la formación de sales orgánicas. (página 14, líneas 16 a 29), particularmente sales de ácido succínico y malónico (Línea 23), y que en D3 se conoce que las reacciones de neutralización y la subsiguiente obtención de nuevos polimorfos se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las sales de interés y las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. De tal manera, no es posible concluir que la formación de las sales del ácido succínico, citrato y malonato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en formas cristalinas, tal como se reclama en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la base del compuesto y su capacidad de formar sales en forma cristalina ya era conocida y sugerida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma

cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, 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, como quiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas inesperadas reales de las sales citrato, succínico y malonato en sus formas cristalinas del compuestoN-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en formas cristalinas ya conocidas con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre neutralización y polimorfismo revelados en D3, al compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en formas cristalinas divulgada en D1, con el fin de encontrar *una forma cristalina más estable*. tal como la sal cristalina reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽²⁾por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización–recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento , agitación, presión , evaporación etc... , con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

En consecuencia, la reivindicación 2 cumple con el requisito de novedad pero no cumple con el requisito de nivel inventivo

Las reivindicaciones dependientes 3 y 4, no incluyen características técnicas esenciales que hagan inventiva la reivindicación 2, por lo que tampoco se consideran inventivas.

De igual manera aplica para las reivindicaciones 14 a 16 y 21 a 22.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006015261	1-26	Nivel Inventivo
D2	Handbook of Pharmaceutical Salts página 214	1-2	Nivel Inventivo
D3	Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo I páginas 371-375 y tomo II páginas 2226 a 2241	2 a 4, 14 a 16 y 21 a 22	Nivel Inventivo

²⁰ Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.

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 2012-12-25

Elaboró: Harvey Alonso Jaramillo
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez