

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-95157- -7	FECHA: 2013-01-16 14:41:47
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 11-95157- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 295
Folios: 6

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/US2010/022323				
Fecha de Presentación Internacional	28/01/2010				

1. Documentos estudiados:

Descripción:	Fls. 27 a 39	28/07/2011
Reivindicaciones:	Fls. 40 a 46	28/07/2011
	Fl. 60	11/11/2011
Rta del solicitante:	Fl. 57	11/11/2011
Prioridad:	US 61/148.490	30/01/2009

2. Análisis de la prioridad:

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.

3. Objeto de la invención:

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 capítulo reivindicatorio es de siete reivindicaciones, hacer caso omiso del párrafo anterior.

Título de la solicitud: HIDROCLORURO DE N-{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una sal cristalina del compuesto N-{(1S)-2-amino-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA con estabilidad química mejorada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal clorhidrato cristalina del compuesto N-{(1S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-CLORO-4-(4-CLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-IL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/381.

4. De la solicitud de patente

Título

El título hace referencia a "hidrocloruro" que es un término errado puesto que el correcto en español es "clorhidrato", por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

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 30 de enero de 2009.

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	WO2008/098104	"Inhibitors of AKT activity"	14/08/2008
D2	Artículo	"Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations"	1995

El documento D1^[1] divulga compuestos heterocíclicos carboxamida como inhibidores de AKT. Entre los compuestos que se mencionan allí está N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida.

El documento D2^[2] divulga algunos conceptos y consideraciones sobre sólidos farmacéuticos, entre ellos, los polimorfos.

1] URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008098104A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20080814&DB=EPODOC&locale=en_EP
2] URL: <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1016241927429?LI=true>

7. Examen de patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: Hidrocloruro de N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida en forma cristalina.

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

Características esenciales	D1	D2
Clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida	Clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida	No menciona
Cristalino	No menciona	Formas cristalinas y métodos de preparación
Datos DRX	No menciona	Métodos de identificación: DRX

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office^[3]) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

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 y su sal clorhidrato de la presente solicitud, así como consideraciones sobre polimorfismo.

El documento D1 divulga el compuesto N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, su sal clorhidrato y su actividad como inhibidor de AKT (Pág. 190 a 192, Ej. 196).

- 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 1 y el compuesto del documento D1, consiste en que no se revelan sus formas cristalinas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no se menciona la sal clorhidrato del compuesto N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida.

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

El efecto que confiere la diferencia es que se logra una forma más estable de la sal clorhidrato del compuesto N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-

3] http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida.

Aunque, de la lectura de la solicitud, no se evidencian datos que demuestren una mayor estabilidad de la sal cristalina que se reclama en la presente solicitud frente a la sal del arte anterior.

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

¿Cómo modificar la sal clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida conocida en el documento D1 para hacerla más estable?

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

No hay datos en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para polimorfos del compuesto clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida que puedan brindar algún efecto sorprendente a dicha sal o que pueda afectar de alguna manera 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 clorhidrato en cuestión, haciendo una recrystalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación. Además, es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo^[2].

- 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 nuevas formas cristalinas del clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 dicho compuesto puede estar en formas cristalinas y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica. La persona del oficio normalmente versada en la materia está familiarizada con las técnicas de cristalización y métodos de rutina para el screening de polimorfismo por cristalización utilizando un rango de diferentes solventes bajo diferentes condiciones (D2, Pág. 946, Col. derecha, último párrafo) y es conocido que las formas amorfas son menos estables que las formas cristalinas (D2, Pág. 952, Col. derecha, líneas 10 a 16). Así que la forma cristalina descrita como solución al problema técnico planteado en la presente solicitud resulta obvia.

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

2] <http://link.springer.com/article/10.1023%2FA%3A1016241927429?LI=true>

sólidas de dosificación^[4].

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 y contempla etapas de secado y purificación (Norris, 1924)^[5]. Cada esfuerzo en estas etapas se hace para lograr un alto grado de cristalinidad^[6].

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina reivindicadas en relación con las formas cristalinas del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2 a 7 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión:

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/098104	1 a 7	Nivel inventivo
D2	Artículo	1 a 7	Nivel inventivo

4] A. R. GENNARO "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pp. 226-2234.

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

6] B. HANCOCK y G. ZOGRIFI. "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems". Journal of Pharmaceutical Sciences. Enero 1997.

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 2013-01-22

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