

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	07 134 575 A
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	007
	Folios	007

09208

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2006/020296			
Fecha de Presentación Internacional 23/Mayo/2006			

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 7 a 66	30/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Folios 67 a 69	30/Diciembre/2011
Prioridad:	US 60/683.999	23/Mayo/2005

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. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 07-134575 A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "formas cristalinas y otras formas de las sales de ácido láctico de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formas polimórficas más puras de la sal de ácido láctico y 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con mejores propiedades

Expediente 07 134 575 A 1er Art 45

de higroscopicidad, estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas C, D, E y F polimórficas del la sal de ácido láctico y 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 401/14; A 61 K 31/496

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace referencia general a las formas polimórficas de las en cuestión y la solicitud reclama específicamente las formas C, D, E y F, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es suficiente porque los picos (valores 2θ) proporcionados en el patrón XRPD para las formas C, D, E y F (folios 32 a 36) son valores aproximados y no son suficientes para su caracterización, 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° .

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 y 12 no son claras ni concisas porque las formas C, D, E y F reivindicadas están caracterizadas por un patrón de difracción de rayos X que no muestra picos 2θ definidos y las correspondientes intensidades para cada valor 2θ , lo cual es insuficiente para caracterizar adecuadamente los cristales reclamados. Se sugiere reemplazar los intervalos suministrados por al menos 20 puntos del patrón de difracción de rayos X, para los valores 2θ con sus correspondientes intensidades perfectamente definidos.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "el contenido de hidrato se encuentra en el mono y el sesquihidrato" es confusa y contraria a lo enseñado en el capítulo reivindicatorio donde se enseña que la cantidad de agua de la forma C corresponde a 4/3 moléculas de agua por unidad de fórmula, lo cual corresponde al sesquihidrato (página 54, folio 33 reverso).

Las Reivindicaciones 3, 6, 9 y 13 no son claras porque hacen referencia a la a los dibujos, según la expresión "como se muestra en la figura". Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

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: mayo 23 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos

que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004043389	Methods of treating cancer and related methods	27/Mayo/2004
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII preparados farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912-1920)	76. Preformulación polimorfismo	1987

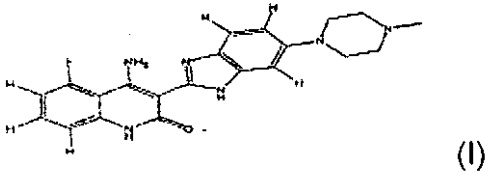
D1http://gb.espacenet.com/search97/cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=gb/en/advanced.hts enseña la sal láctica del compuesto de fórmula (I) utilizado para el tratamiento del cáncer (ejemplo 7).

D3 (folios 161 a 170) enseña el estudio del polimorfismo 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 un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de formula I o un tautómero del mismo:



En donde el contenido de hidrato se encuentra en el mono y sesquihidrato (forma C), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2Θ grados a: desde 3.2°±0.2 hasta 3.6°±0.2, desde 6.5°±0.2 hasta 7.1°±0.2, desde 9.8°±0.2 hasta 10.6°±0.2, desde 13.3°±0.2 hasta 14.1°±0.2, desde 17.6°±0.2 hasta 17.8°±0.2, desde 18.8°±0.2 hasta 20.2°±0.2, desde 24.7°±0.2 hasta 24.9°±0.2, desde 27.3°±0.2 hasta 27.5°±0.2, 28.0°±0.2 y desde 29.0°±0.2 hasta 29.3°±0.2

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

Características esenciales	D1	D3
Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (formula (I))	Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (formula (I))	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.

Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 2θ de: desde 3.2°±0.2 hasta 3.6°±0.2, desde 6.5°±0.2 hasta 7.1°±0.2, desde 9.8°±0.2 hasta 10.6°±0.2, desde 13.3°±0.2 hasta 14.1°±0.2, desde 17.6°±0.2 hasta 17.8°±0.2, desde 18.8°±0.2 hasta 20.2°±0.2, desde 24.7°±0.2 hasta 24.9°±0.2, desde 27.3°±0.2 hasta 27.5°±0.2, 28.0°±0.2 y desde 29.0°±0.2 hasta 29.3°±0.2	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional
---	----------------	--

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office^[1]) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma ^[2] ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

- 1. Determinar el arte previo más cercano.
- 2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
- 3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
- 4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
- 5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
- 6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporciones una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto

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

2 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada

inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

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

1. Identificación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (Pág. 52, ejemplo 7).

2. Identificación de las diferencias técnicas:

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el sólido revelado en D1 consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado en la presente solicitud (forma C) presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 por los ángulos 2θ (folio 67).

3. Efecto técnico derivado de la diferencia:

El efecto que logra el incluir esta diferencia, según lo menciona el capítulo descriptivo de la presente solicitud, es que la forma cristalina de la reivindicación 1 presenta mejores propiedades de higroscopicidad.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo obtener una forma cristalina alternativa de la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con mejores propiedades de higroscopicidad?".

5. Verificación de que el problema técnico fue resuelto:

El solicitante anexa intervalos de picos 2θ del diagrama de difracción de rayos X para la forma C del lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona para el que además, presenta un análisis de higroscopicidad haciendo un análisis DVS (Sorción dinámica de vapor). Sin embargo, no se encuentran los resultados de los análisis que permitan a la persona versada en la materia inferir razonablemente que la forma C tiene un contenido solamente de 4.6% en agua en la forma sesquihidratada (Pág. 54, Fl. 33 reverso).

Aunque el solicitante muestra las reflexiones del diagrama de difracción de rayos X en polvo para la forma C la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, no presenta los datos de higroscopicidad.

Debido a esto, la información suministrada no le permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que las mencionadas propiedades de higroscopicidad conlleven necesariamente a una mejor aplicación farmacéutica y es posible concluir

que el problema técnico objetivo no fue resuelto.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico:

Por otra parte, el documento D3 enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria, dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Adicionalmente, el técnico medio versado en la materia conoce que debido a lo anterior dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) La cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 165, Pág. 1913 ambas columnas).

El documento D1 enseña el sólido del compuesto lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, y dicho sólido es adecuado en la preparación de medicamentos orales (Pág. 4, párrafo 0012). De esta manera, para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida pueda presentar otra forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes.

Por lo tanto, conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas próximas (D1 y D3) vemos que la identificación de otra forma cristalina caracterizada mediante la técnica de DRX, no presenta un avance técnico real y no representa un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto técnico asociado fue previsto por los documentos D1 y D3.

Por otro lado, es de indicar que al revisar concienzudamente la descripción presentada no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar ventajas reales de la forma C de la solicitud, en comparación con el sólido conocido con anterioridad, ya que no se presentan ensayos que demuestren la mayor efectividad de medicamentos preparados con la forma C reclamada y por tanto un efecto realmente inesperado del mismo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D1 frente al sólido del compuesto lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona y utilizaría los métodos revelados en D3 y conocidos por el técnico versado en la materia para determinar la existencia de la forma C reivindicada en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de higroscopicidad diferentes. Por lo cual, el objeto de la reivindicación 1 se considera obvia y sin nivel inventivo.

La reivindicaciones 2 y 3 no muestran características técnicas que hagan inventiva la forma de la reivindicación 1 y por lo tanto, tampoco se consideran inventivas.

Las reivindicaciones 4, 7 y 10 reclaman las formas D, E y F del lactato de 4 amino -5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos mostrados en los folios 67 a 69, pero la solicitud no muestra evidencia alguna de un efecto técnico inesperado por la obtención de las formas reclamadas del lactato de 4 amino -5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, por cuanto el análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) muestra características del hidrato cristalino formado para cada caso, pero no muestra que cada hidrato formado tenga una menor higroscopicidad en comparación con el arte previo, tal como lo afirma el solicitante. Por tal motivo, bajo las mismas consideraciones del análisis de patentabilidad de la forma C, se considera que las formas D, E y F de las reivindicaciones 4, 7 y 10 con sus correspondientes reivindicaciones dependientes (5, 6, 8, 9, 11, 12 y 13) no tienen nivel inventivo.

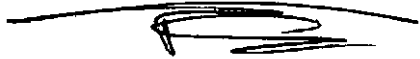
8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004043389	1 – 13	Nivel Inventivo
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII preparados farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920)	1 – 13	Nivel Inventivo

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.

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
01 JUN. 2012

Elaborado por: María del Pilar Obando Patiño
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 