

RAD: 7-134575-A -8	FECHA: 2013-11-08 14:05:51
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	

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto:	Radicación:	7-134575-A -8
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	21147
	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	US2006/020296				
Fecha de Presentación Internacional	23/05/2006				

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:	Radicado N°134575-00000-0000	20/Diciembre/2007
Reivindicaciones:	Radicado N°134575-00000-0000	20/Diciembre/2007
	Radicado N°134575-00004-0000	12/Octubre/2012
Dibujos figuras 1-13:	Radicado N° 134575-00000-0000	20/Diciembre/2007
Prioridad:	US 60 683 999	23/Mayo/2005

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.

Título de la solicitud: “Formas cristalinas C, D, E, H, I de las sales de ácido láctico de de 4-amino-5 fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidaazol-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 de 4-amino-5 fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidaazol-2-il]- 1H-quinolin-2-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas polimórficas C, D, E, H e I, de la sal de ácido láctico de 4-amino-5 fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidaazol-2-il]- 1H-quinolin-2-ona.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07 D 401/14, A 61 K 31/496.

4. 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	Mayo 27 de 2004
D2	*artículo	High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids	Octubre 6 de 2003

D1¹ divulga la sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-il)-1H- bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2- ona (Pág. 52, ejemplo 7), sus composiciones farmacéuticas en forma sólida como tableta.

D2² divulga nuevas estrategias para acelerar el desarrollo farmacéutico y capturar la diversidad sólida forma de sustancias farmacéuticas, han dado lugar a la aparición de las tecnologías de cristalización HT. Esto se refiere a polimorfos, que son diferentes formas cristalinas de la misma composición química.

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

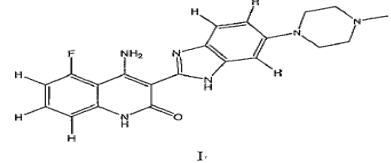
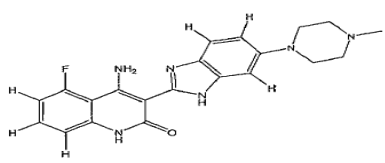
Las reivindicaciones 1, 4, 7,10, 12 y sus dependientes consisten en hidratos cristalinos C, D, E, H e I, de la sal del ácido láctico del compuesto 4-amino-5 fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]- 1H-quinolin-2-ona, según radicado N°07-134575-A-00004-0000.

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

1http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=WO2004043389&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

2 Anexo al concepto

3 Farmacia Practica Remington Vol.2. 17* Edición Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII preparados farmacéuticos y su elaboración (pág. 1912-1920)

Características esenciales	D1	D2
 Lactato hidratado de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4- metilpiperazin-il)-1H- bencimidazol-2-il]-1H- quinolin-2-ona (fórmula (1), formas C, D, E, H e I	 Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4- metilpiperazin-il)-1H- bencimidazol-2-il]-1H- quinolin-2-ona (fórmula (1)	Preparación de un sólido cristalino de compuestos por tecnologías de cristalización de alto rendimiento (HT), en el sector farmacéutico (pág. 285 a 292)
En donde dichas formas cristalinas tienen un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2 theta grados.		Se refiere a polimorfos, que son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto químico. Sin embargo, las diversas formas de sal, co-cristal, hidratos , solvatos también son susceptibles a estudiar en los sistemas de cristalización HT, esta diversidad impacta en la estabilidad y biodisponibilidad, así como consideraciones de desarrollo, tales como definición de proceso, diseño de la formulación. Discute sobre las ventajas y desventajas de las diversas técnicas analíticas para la caracterización de polimorfos incluyendo la espectrometría de rayos X. (pág. 283 y 284)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofía Papathoma 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.

376. Preformulación polimorfismo. 1987

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 presente una propiedad mejorada o diferente (ej. Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala como 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 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. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga el compuesto sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (Pág. 52, ejemplos 7) su método de obtención y composiciones farmacéuticas en forma sólida como tabletas para administración por vía oral que comprenden excipientes comunes, entre otros, como azúcares, diluentes, lubricantes, preservantes antioxidantes, desintegrantes; las formulaciones pueden ser diseñadas para acción corta, liberación rápida, acción prolongada, y liberación sostenida (párr. 69,77 y 78).

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

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 1, 4, 7,10, 12, sus dependientes y el sólido revelado en D1 consiste en que los polimorfos cristalinos reivindicados como formas C, D, E, H e I, se encuentran en estado hidratado presentando patrones de difracción de rayos X definidos por los ángulos theta según radicado N°07-134575-00006-0000.

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

El efecto que logra esta diferencia, según lo menciona el capítulo descriptivo de la presente solicitud, es que las formas cristalinas de la reivindicaciones 1, 4, 7,10, 12 y sus dependientes presentan mejores propiedades de higroscopicidad.

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 formas cristalinas alternativas de la sal del ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11 il) 1-h-benzimidazol-2-il]-1 h- quinolin-2-ona con mejores propiedades de higroscopicidad?".

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

El solicitante anexa en las figuras 7,8,9,12 y 13, el diagrama de difracción de rayos X

para las formas C,D,E,H e I, del lactato de 4-amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -1il)-1H- bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona y adicionalmente un análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) aplicado a las formas C,D,E pero los ejemplos 11,12,13, 16 y 17 (de la memoria descriptiva) carecen de información comparativa que permita evidenciar que existe alguna ventaja entre formas cristalinas (C, D,E,H,I) de la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3- [6-(4-metilpiperazin -11 il)1-h-bencimidazol-2-il]-1 h-quinolin-2-ona con relación a la sal previamente divulgada en D1; de manera que no es posible afirmar que se haya resuelto algún problema técnico. Por otra parte, el establecimiento de las propiedades fisicoquímicas de un nuevo cristal es una labor rutinaria en formulación farmacéutica y en el presente caso dichas formas cristalinas carecen de un efecto técnico inesperado o sorprendente y no resuelven ningún problema técnico en particular.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que la preparación de sales cristalinas de un compuesto activo es comúnmente usada para modular las propiedades fisicoquímicas. En muchos de los casos el objetivo es incrementar la solubilidad (o velocidad de disolución) para impartirle biodisponibilidad o para mejorar la farmacotécnica de compuestos ionizables poco solubles. Las sales también pueden ser empleadas para incrementar la estabilidad (pág. 285, numeral 3.1). Varios estudios de alto rendimiento de selección de sales en compuestos farmacéuticos bien caracterizados han sido llevados a cabo para demostrar del poder de esta tecnología en el descubrimiento de formas sólidas (pág. 286, col. izquierda). La selección de sales es normalmente parte de estudios básicos de preformulación, llevados a cabo durante el desarrollo preclínico, donde la rápida identificación de las posibles sales de un compuesto y sus propiedades pueden facilitar el desarrollo de un producto (pág. 286, col. derecha). Igualmente, D2 enseña que la selección de un contra ión afecta las propiedades fisicoquímicas, los estudios de selección de sales involucra la preparación de un numero de diferentes sales usando una variedad de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables con diferentes propiedades (por ejemplo acidez/basicidad, tamaño molecular, forma, flexibilidad, etc.). Las propiedades fisicoquímicas relevantes de cada sal son posteriormente caracterizadas, incluyendo el grado de cristalinidad, higroscopicidad, solubilidad acuosa, hábitos cristalinos y estabilidad fisicoquímica. El polimorfismo y la generación de solvatos es un comportamiento de las diferentes sales de un compuesto, lo que puede ser utilizado como un criterio adicional cuando hay más de una sal viable. Las tecnologías de cristalización de alto rendimiento se han utilizado para identificar de forma global y más rápida las sales que pueden ser preparadas para un compuesto dado o una serie de compuestos, y caracterizar la diversidad de formas cristalinas (pág. 286 columna izquierda).

Adicionalmente, el técnico medio versado en la materia conoce 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. 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, considerando que las propiedades de desempeño de cada polimorfo son diferentes (pág. 1913 ambas columnas)³.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para los estados cristalinos de la sal del ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11 il)1-h-bencimidazol-2-il]-1 h- quinolin-2-ona, que aunque son nuevos porque los datos de DRX presentados, no se encuentran reportados, se derivan de la naturaleza del estado sólido de la molécula mencionada, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica comprendida en los documentos D1 y D2 divulgada de manera previa al momento de la presentación de la solicitud.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en el documento D1 frente al sólido del compuesto lactato de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona y utilizaría los métodos revelados en D2 y los conocidos por el técnico versado en la materia³ para determinar la existencia de la formas cristalinas C,D,E,H e I, del lactato de 4-amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -1il)-1H- bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona reivindicadas en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de higroscopicidad diferentes.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-3, 5-6,8-9,11 y 13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

6. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2004043389	1-13	Nivel inventivo
D3	*artículo	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 del día siguiente 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 2013-11-12

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR