

RAD: 12-195602- -6	FECHA: 2014-01-31 16:48:43
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto:	Radicación:	12-195602- 6
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	1129
	Folios:	7

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/US2011/030725				
Fecha de Presentación Internacional	31/03/2011				

Descripción:	Radicado N° 12-195602-00000-0000	30/10/2012
	Radicado N° 12-195602-00003-0000	03/12/2012
Reivindicaciones:	Radicado N° 12-195602-00000-0000	30/10/2012
	Radicado N° 12-195602-00002-0000	29/11/2012
Prioridad:	US 61/319,513	31/03/2010
	US 12/783,680	20/05/2010
	US 61/319,548	31/03/2010

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.

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.

1er Art 45.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos alternativos como inhibidores de la polimerasa NS5B del VHC

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo, composiciones que lo contienen y procedimientos para su obtención.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/7072; A61P31/14; C07H19/06 // 19/207

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 5 y 62 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque el termino fosforamidatos de nucleósido no define las características técnicas esenciales del compuesto cristalino reclamado por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir la solicitud a las composiciones sustentadas en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque el término: “alrededor”, es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 1 no es clara puesto que define el compuesto cristalino de acuerdo a los valores de difracción de rayos X enunciados en la figura 21 de la descripción sin embargo no es posible establecer dichos valores de acuerdo a la reivindicación 1. Se recuerda al solicitante que una reivindicación debe ser clara por si misma sin necesitar referirse a la descripción.

Las reivindicaciones 5 y 62 se refieren a métodos de tratamiento los cuales no son patentables según la legislación aplicable. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 9, 32 y 52 no son claras puesto que no se define a que se hace referencia con los términos “primera composición” y “composición líquida”. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 21 y 41 no son claras puesto que no se define a que se hace referencia con los términos “solvente” y “antisolvente”. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

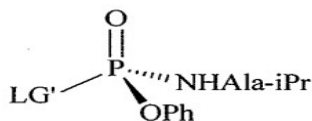
Adicionalmente se sugiere al solicitante encabezar la reivindicación 4 como una composición farmacéutica, puesto que dicha reivindicación se encuentra encabezada como una “composición farmacéuticamente”.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a diversos grupos inventivos definidos de la siguiente forma:

1) Forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo y composiciones que lo contienen (reivindicaciones 1 a 4)

2) Compuesto representado por la formula estructural



y procesos para su preparación (reivindicaciones 6 y 9 - 31)

3) Compuesto (((S-perfluoro fenoxi) fenoxi fosforil) amino) propanoato y procesos relacionados (reivindicaciones 7, 8, 32 – 51 y 60)

4) Procesos para preparar (S)- isopropil – 2 - (((2R, 3R, 4R, 5R) – 5-(2,4 – dioxo – 3, 4 – dihidropirimidin -1(2H) – il-4- fluoro -3- hidroxi – 4- metil tetrahidrofuran – 2 – il) metoxi (fenoxi) fosforil) amino) propanoato. (reivindicaciones 52 – 59 y 61)

No hay unidad de invención entre los grupos inventivos ya que el compuesto final, 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo, ya se encuentra divulgado en los documentos WO2008121634 y CO-11158583 y por tanto no cumple con el requisito de novedad

Se realiza el examen de patentabilidad para el grupo inventivo 1 definido por el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

7. 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 31 de marzo de 2010.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO-11158583*	“N-[2’R)-2’-DESOXI-2’-FLUORO-2’-METIL-P-FENIL-5’URIDILIL]-L-ALANINA 1 METILETIL ÉSTER Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN”	20/Mayo/2009 (Fecha de prioridad)
D2 ^[1]	WO2008121634	“NUCLEOSIDE PHOSPHORAMIDATE PRODRUGS”	09/Octubre/2008
D3 ^[2]	Libro	Farmacia Remington	1995

* Solicitud equivalente a la solicitud internacional WO2010135569

1[URL: [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008121634A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081009&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2008121634A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081009&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

2[URL: A. R. Gennaro. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (Págs. 1912- 1920).

El documento D1 divulga una forma cristalina del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Ver Radicado 11-158583-00000-0000)

El documento D2 divulga el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Pág. 695, Ej. 25)

El documento D3 divulga 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.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino que tiene un patrón de difracción XPRD sustancialmente como el mostrado en la FIG. 21.

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

Características esenciales	D1
2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino	Forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Ver Radicado 11-158583-00000-0000)

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual da a conocer una forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Ver Radicado 11-158583-00000-0000) (Ver Radicado 11-158583-00000-0000) por cuanto la reivindicación no define los patrones de difracción del compuesto puesto que hace referencia a una figura presente en la descripción sin que dichas características se observen claramente en esta reivindicación.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 3 y 4 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino que tiene reflexiones XRPD 2θ(°) de: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3

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

SOLICITUD	D2	D3
2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo cristalino	Compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 – fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Pág. 695,Ej. 25)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
que tiene reflexiones XRPD 2θ(°) de: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3	No menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo (Pág. 695, Ej. 25)

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 la reivindicación 2 y el compuesto del documento, consiste en que revela de manera específica una forma cristalina del compuesto caracterizadas por su difractograma de rayos X Con valores XRPD de refracción 2θ de: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3

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

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 – fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas cristalinas del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

Efectivamente se observa que se obtuvo una nueva forma cristalina para el compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo, sin embargo esto no corresponde a un efecto técnico o ventaja inesperada respecto al compuesto del estado del arte. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas de la nueva forma cristalina del compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo reclamada en la actual solicitud, con

respecto a la forma sólida del mismo compuesto divulgada en D2.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes 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, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades,(v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Pág. 1913, ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Pág. 1915 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 D2 ya se divulga una forma sólida del compuesto de fórmula II, y que en D3 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Págs. 1915 - 1919). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina reclamada en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida 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 no se demostró en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado.

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 el polimorfismo revelados en D3, a la forma sólida del compuesto de fórmula II divulgada en D2, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina de 2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4 – dioxo- 3,4- dihidropirimidin-1-(2H)-il) – 4 –fluoro – 3 –hidroxi - 4 – metiltetrahidrofuran – 2- il)) metoxi (fenoxi) fosforil amino) propanoato de (S) – isopropilo tal como la reivindicada y de esta forma llegar al objeto de la reivindicación 2 por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO-11158583*	1, 3 y 4	Novedad
D2	WO2008121634	2 -4	Nivel Inventivo
D3	Farmacia Remington	2 -4	Nivel Inventivo

* Solicitud equivalente a la solicitud internacional WO2010135569

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.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-02-04

Elaboró: Rodolfo Cadena Amaya
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza