

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 9-41703-A -1	FECHA: 2013-04-04 12:19:32
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 9-41703-A -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6122
 Folios: 5

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/JP2008/052594				
Fecha de Presentación Internacional	08/02/2008				

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 8 a 56	24/Abril/2009
Reivindicaciones:	Folio 57	24/Abril/2009
Prioridad:	US 60 900251	8/Febrero/2007

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 2009 041703–A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA Y MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un compuesto útil para tratar cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato de tiazolidinodionona, método y composiciones que la contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/427

4. De la Solicitud de Patente

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; en este caso, dado que la solicitud contiene menos de 10 (diez) reivindicaciones no se requiere pago de la tasa complementaria, por lo cual se estudiarán las 2 (dos) reivindicaciones del fl. 57 cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque la forma cristalina no está plenamente caracterizada. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente por sus parámetros fisicoquímicos, tales como (1) el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si las reivindicaciones caracterizaran el polimorfo mediante este patrón, no se exigiría otro dato. Ahora bien, si el patrón de difracción no está disponible, pueden adjuntarse (2) el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), 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° ; (3) las espectroscopías Raman e IR; (4) la espectroscopía RMN- C^{13} y (5) los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque la información que contiene el cuadro 3 de la Pág. 37 está incompleta. Se requiere al Solicitante hacer la aclaración necesaria.

5. 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 invocada, es decir el 8 de febrero de 2007.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1022272	Substituted fused heterocyclic compounds	26/Julio/2000
D2	US2003101925	Novel stable crystal of thiazolidinedione derivative and process for producing the same	5/Junio/2003

El documento D1¹ divulga formas cristalinas de hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en estado sólido, sus rutas de síntesis, sus métodos de purificación por métodos convencionales, entre ellos la recrystalización (Párr. [0168], [0180], [0187] y [0298]).

El documento D2² divulga formas cristalinas de un compuesto tiazolidinodiona. El Ej. 1 enseña el método para obtenerlas: por adición de ácido clorhídrico por goteo y recrystalización en alcohol, lo cual motiva a hacer purificaciones consecutivas de las tiazolidinodionas por medio de más recrystalizaciones con solventes apropiados para obtener cristales estables (Ej. 1, Párrs. [0016], [0034] y reivindicaciones 1 y 3).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

El examen de nivel inventivo del producto reivindicado se realizó mediante el método problema solución (ver: Papathoma “Patenting Polymorphs at the European Patent Office³”), posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del examen de patentabilidad de polimorfos.

Según el método, el estado de la técnica más cercano es el documento que divulga el mismo compuesto, bien sea un cristal de forma diferente o una forma no definida.

Ahora bien, según la Dra. Papathoma, en el caso de los polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: la necesidad de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido, que logra el mismo efecto técnico; u obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que tenga una propiedad mejorada o diferente (ej. biodisponibilidad, estabilidad, etc.).

De igual forma, señala que es conocido que: (a) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. punto de fusión, densidad, reactividad, y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución), (b) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de pre formulación y (c) 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: (a) el polimorfo reivindicado logra un efecto inesperado en relación con el que se reportaba en el estado de la técnica más cercano o (b) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Nota: en adelante se reemplaza la expresión “patrón de difracción de rayos X en

1 <https://register.epo.org/espacenet/application?number=EP08711421&tab=main>

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2003101925A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030605&DB=EPODOC&locale=en_EPH)

CC=US&NR=2003101925A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030605&DB=EPODOC&locale=en_EPH

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

polvo” por sus siglas: PDRX.

Hechas las anteriores precisiones, esta Oficina realizó el examen de nivel inventivo, bajo los criterios mencionados, de la forma siguiente:

En el presente caso, la forma cristalina reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona...” (Fl. 57), caracterizada por los picos 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 de su PDRX.

1. Determinó el 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 formas cristalinas de hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en estado sólido, sus rutas de síntesis, sus métodos de purificación por métodos convencionales, entre ellos la recristalización (Párr. [0168], [0180], [0187] y [0298]).

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

La diferencia entre la forma sólida cristalina de la reivindicación 1 y la forma sólida cristalina del documento D1, consiste en su estructura interna, la cual se manifiesta por los diversos picos que presenta su PDRX (10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95). Es claro entonces que la solicitud trata sobre una forma sólida cristalina del mismo compuesto del documento D1, que es el hidrato de diclorhidrato de tiazolidinodinona.

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

Las pruebas presentadas en la descripción, evaluadas en su conjunto, son las siguientes:

La forma cristalina reivindicada (“forma B”, Págs. 32, 34, 46 y 48) contiene mayor cantidad del solvente residual metanol que otras formas cristalinas, entre ellas la “forma A” y menor cantidad del solvente residual tetrahidrofurano que la “forma A” y tiene mayor solubilidad que la “forma A”, lo cual no es evidencia de alguna ventaja sorprendente de la forma cristalina reivindicada sobre la forma cristalina del estado de la técnica.

4. Definió el problema técnico objetivo, con base en el estado de la técnica más cercano

Por tanto, teniendo en cuenta que la solicitud no presenta evidencia relevante de que se haya logrado algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el cristal hidrato de diclorhidrato de tiazolidinodinona del documento D1 para conseguir cristales alternativos, con diferente cantidad de solventes residuales y mayor solubilidad?”

5. Comprobó si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado y si la solución estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia

Los resultados observados no son evidencia relevante de que se haya logrado

algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada, que haya sido causado, ni pueda ser directamente atribuido, a la estructura interna de la forma cristalina reivindicada, la cual se manifiesta por los diversos picos que presenta su PDRX (10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95). La solución a la necesidad de modificar el cristal hidrato de diclorhidrato de tiazolidinodiona del documento D1 para conseguir cristales alternativos, con diferente cantidad de solventes residuales y mayor solubilidad, se logró de la misma manera como se había solucionado en el estado de la técnica, según lo divulgado en el documento D2 que enseña el método para obtener formas cristalinas del compuesto por recrystalización en alcohol inferior, lo cual motiva a la persona versada para hacer purificaciones consecutivas por medio de más recrystalizaciones con este tipo de solventes para obtener cristales estables (Ej. 1, Párrs. [0016], [0034] y reivindicaciones 1 y 3).

La solicitud presenta el cristal hidrato de diclorhidrato de tiazolidinodiona alternativo al que se da a conocer en el documento D1, que no tiene alguna ventaja sobre los que ya se conocían, de manera que esta solución estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia.

6. Evaluó si para la persona normalmente versada en la materia, a la luz del estado de la técnica más cercano y del estado de la técnica en general, hubiera sido obvio solucionar el problema técnico objetivo de la forma en que lo resuelve la invención reivindicada

Se observó que para la persona normalmente versada en la materia hubiera sido obvio solucionar el problema técnico objetivo de la forma en que lo resuelve la invención reivindicada. Esto debido a que el estado de la técnica más cercano y el estado de la técnica en general indican la manera de lograr la forma cristalina reivindicada. Así, el documento D1 da a conocer formas cristalinas de hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il}}metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en estado sólido y que tiene actividad contra cáncer y el documento D2 da a conocer el método para obtener formas cristalinas de un compuesto tiazolidinodiona por adición de ácido clorhídrico por goteo y recrystalización en alcohol, lo cual motiva a la persona versada para hacer purificaciones consecutivas de las tiazolidinodionas por medio de más recrystalizaciones con solventes apropiados para obtener cristales estables, por tanto para este caso particular, el realizar recrystalizaciones por ensayo y error con alcohol inferior, bien sea metanol o etanol y escoger luego el cristal que tenga menos contenido residual de solvente y más solubilidad, estaba al alcance de la persona versada quien esperaría este tipo de cristal. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 2 se refiere a: *“Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 1, caracterizado porque un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il}}metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona se cristaliza a partir de metanol.”* (Fl. 57)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga formas cristalinas de hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{{6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il}}metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en estado sólido, sus rutas de síntesis, sus métodos de purificación por métodos convencionales, entre ellos la recrystalización (Párr. [0168], [0180], [0187] y [0298]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el método del documento D1 es que el solvente es metanol.

No hay evidencia de que el incluir el solvente es metanol proporcione algún efecto técnico sorprendente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el método que se conoce en el documento D1 para proporcionar otro método alternativo?”.

El documento D2 divulga un método para fabricar la forma cristalina de tiazolidinodinonas por medio de recristalizaciones con solventes tales como alcohol inferior, lo cual motiva a hacer purificaciones consecutivas de las tiazolidinodinonas por medio de más recristalizaciones para obtener cristales estables (Ej. 1, Párrs. [0016], [0034] y reivindicaciones 1 y 3).

Dado que no hay evidencia de que el método reivindicado proporcione algún efecto técnico inesperado para la persona versada en la materia, la persona versada en la materia enfrentada a la necesidad de modificar el método que se da a conocer en el documento D1 incluiría metanol, tal como se sugiere en el documento D2, logrando de esta manera el método de la reivindicación 2; por lo cual esta se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1022272	1 y 2	Nivel Inventivo
D2	US2003101925	1 y 2	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.

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 2013-04-09

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon