

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055540- -00008-0000

Fecha: 2011-11-17 15:44:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	07 055 540
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519 1 7 9 2 9
	Oficio	
	Folios	7

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐
		Cap. II	☒
No. Solicitud Internacional PCT/US2005/043728			
Fecha de Presentación Internacional 02/Diciembre/2005.			

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 74 a 123	01/Junio/2007
Reivindicaciones:	Folios 124 a 125	01/Junio/2007
	Folio 201	15/Julio/2011
Respuesta del solicitante:	Folios 192 a 200	15/Julio/2011
Prioridad	60/633.132	03/Diciembre/2004

2. Modificaciones Aceptadas

Se acepta el capítulo reivindicatorio modificado (folio 201), para estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Sal potásica del compuesto N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida y cristales del mismo" (modificado en el folio 193).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de la sal potásica de la N-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)carbonil]amino}etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida (Compuesto A) que muestren mejor solubilidad en agua, mejor farmacocinética y biodisponibilidad

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina anhidra de la sal monopotásica del Compuesto A.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07D 413/12, A 61K 31/513, A 61P 31/61

4. De la Solicitud de Patente

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es suficiente porque los picos (valores 2Θ) proporcionados en el patrón XRPD para la sal de potasio del compuesto A (folio 117) 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)

La reivindicación 1 no es clara porque la sal mono potásica cristalina reivindicada está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X solo muestra 3 puntos e indican solo los valores 2θ y no sus correspondientes intensidades, lo cual no es suficiente para caracterizar adecuadamente la sal cristalina reclamada. Se sugiere incorporar dentro de la reivindicación la calorimetría diferencial de barrido y reportar mínimo 20 puntos del patrón de difracción de rayos X, tanto los valores 2θ como sus correspondientes intensidades.

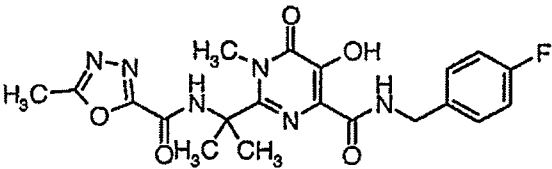
5. Determinación del Estado de la Técnica

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Diciembre 03 de 2004

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2003/035077	N-substituted hydroxypyrimidinone carboxamide inhibitors of hiv integrase	01/Mayo/2003
D2	STEPEN M. LYLE . ET AL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOL 66 No 1 Pages 002-017	PHARMACEUTICAL SALTS.	Enero 1977

D1 divulga (página 2, renglones 10 – 17, folio 178 página 11, renglones 25 – 27, folio 179; página 49, renglones 20 – 21, folio 180; página 62, renglón 13 – 17, folio 181; página 161, compuesto 24, folio 184) un compuesto útil como inhibidor de la enzima integrasa VIH de fórmula



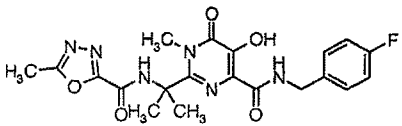
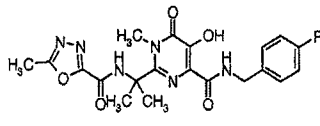
D2 divulga sales farmacéuticamente aceptables de agentes terapéuticamente activos, su incidencia sobre las propiedades químicas, biológicas, biológicas y económicas y consideraciones sobre su correcta escogencia en función de sus
Expediente 07 055 540 2do Art 45

propiedades fisicoquímicas

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una sal monopotásica anhidra del compuesto A, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X, obtenido usando radiación de cobre K α , que comprende valores en grados 2 θ de 5.9, 20.0 y 20.6 en la que Compuesto A es de fórmula:

Características esenciales	D1	D2
La sal monopotásica cristalina anhidra del compuesto A	Compuesto A en su forma de ácido libre	Divulga las sales farmacéuticamente que pueden formar los diferentes compuestos
	 sugiere la formación de la sal potásica	Entre ellos se nombra la sal potásica
se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X, obtenido usando radiación de cobre K α , que comprende valores en grados 2 θ de 5.9, 20.0 y 20.6	No se menciona	No se menciona.

Los documentos D1 y D2, se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga (página 2, renglones 10 – 17, folio 178 página 11, renglones 25 – 27, folio 179; página 49, renglones 20 – 21, folio 180; página 62, renglón 13 – 17, folio 181; página 161, compuesto 24, folio 184) un compuesto base con la fórmula del compuesto A

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula de D1 consiste en que la invención es la sal monopotásica cristalina anhidra del compuesto A.

El efecto logrado por la sal monopotásica cristalina del compuesto A consiste en una mejora en la biodisponibilidad expresada en los parámetros AUC y concentración máxima con respecto al compuesto A en su forma ácida.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿cómo modificar el compuesto A conocido en D1 para mejorar su biodisponibilidad?”

Sin embargo, se debe considerar que D1 sugiere dentro de su descripción la obtención del compuesto A en forma de su sal potásica (página 49, renglones 20 – 21, folio 179; página 62, renglón 13 – 17, folio 180; página 161, compuesto 24, folio 181).

De la misma manera, D2 (folios 212 – 219) enseña que dentro de las sales aprobadas por la FDA para compuestos de tipo farmacéutico, se encuentran las derivadas del ión potasio (Ver tabla I) con el fin de mejorar la biodisponibilidad de los compuestos en su forma libre (Ver folio 214 ambas columnas Disolución Expediente 07 055 540 2do Art 45

Rate).

Asi mismo, es del conocimiento común ¹ que el desarrollo de polimorfismos se realiza mediante procedimientos conocidos ² como una práctica habitual en los estudios de preformulación de preparados farmacéuticos con el fin de variar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad y biodisponibilidad, entre otras, y que la caracterización de estos polimorfos se realiza por métodos convencionales tales como patrón de difracción de rayos X y calorimetría diferencial.(páginas 2226, 2227, 2229).

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia , enfrentada al problema de mejorar la biodisponibilidad del compuesto A y conociendo el Estado de la Técnica, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, diseñar la sal potásica según lo enseñado en D1 y D2 para el compuesto A y adicionalmente aplicando las técnicas de cristalización y re cristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ¹, por lo que resultaría obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar una secuencia de cristalización – recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener la sal monopotásica anhidra cristalina del compuesto A, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales tales como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de llegar al objeto reclamado en la actual solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO/2003/035077	1 - 4	Nivel Inventivo
D2	STEPEN M. LYLE . ET AL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOL 66 No 1 Pages 002-017	1 - 4	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

1. Dice el solicitante que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada se presentan cambios que incluyen:
- un capítulo reivindicatorio modificado donde:
 - i. Se han combinado las reivindicaciones 1 a 4 y 7 en la nueva reivindicación 1
 - ii. Se han eliminado las reivindicaciones 8 y 10
 - iii. Las antiguas reivindicaciones 5, 6 y 9 se han reenumerado como nuevas reivindicaciones 2 a 4, respectivamente

¹ Remigton Farmacia , 19 Ed. Editorial Panamericana tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446, Capítulo 83. PREFORMULACIÓN

² Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.
Expediente 07 055 540 2do Art 45

- El título de la solicitud ha sido modificado a **SAL POTÁSICA DEL COMPUESTO N-(4-FLUOROBENCIL)-5-HIDROXI-1-METIL-2-(1-METIL-[[5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)CARBONIL]AMINO}ETIL)-6-OXO-1,6-DIHIDROPIRIMIDIN-4-CARBOXAMIDA Y CRISTALES DEL MISMO**

Se aclara que todas las modificaciones son aceptados por cuanto no constituyen una ampliación o modificación de la solicitud inicial, tal y como el solicitante lo afirma. Sin embargo, el solicitante debe considerar que el capítulo reivindicatorio modificado aun no cumple con la claridad establecida por el artículo 30 de la decisión 486, al no caracterizar adecuadamente el polimorfo reivindicado, tal y como se objeta en el presente concepto.

2. Dice el solicitante que "D1 no revela ni sugiere la sal monopotásica anhidra del compuesto A. de la misma forma, D1 no revela o sugiere siquiera que la sal monopotásica anhidra del compuesto A podría presentar formas cristalinas y menos aun el cristal específico tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado."

Se aclara que D1 si sugiere las sales potásicas del compuesto A como sales farmacéuticamente aceptables (página 62, renglón 22, folio 181) dentro de las cuales la sal monopotásica estaría incluida. De la misma manera, la característica **anhidra** de la sal es irrelevante, ya que la solicitud señala un polimorfo, que en el concepto no incluye la presencia de solventes, de lo cual se hablaría de pseudopolimorfos. Así mismo se aclara que la afectación del cristal reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado es por nivel inventivo, y D1 constituye el estado de la técnica cercano, revelando algunas características técnicas esenciales de la invención, no todas; de lo contrario, la afectación sería por novedad.

3. El señor solicitante afirma que la presente invención debe ser entendida como un polimorfo de una sal novedosa de un compuesto conocido y no como un polimorfo novedoso de un compuesto conocido.

Se aceptan los argumentos del señor solicitante porque el capítulo reivindicatorio está reclamando la sal monopotásica cristalina del compuesto A (compuesto A), mientras que el documento D1 divulga de manera específica el compuesto A en su forma libre, por lo que la sal es nueva. Sin embargo D1 si sugiere en su descripción que el compuesto A por reacciones ácido-base puede formar la sal monopotásica. Por tal motivo el análisis de patentabilidad se realiza por nivel inventivo.

4. El señor solicitante dice que el problema que se soluciona con la invención es el de proporcionar una forma alternativa de raltegravir con propiedades mejoradas como su biodisponibilidad y no solamente proporcionar un polimorfo alternativo de una sal monopotásica con propiedades mejoradas. Para lo cual presenta un estudio de biodisponibilidad realizado en perros en donde se muestra la sal monopotásica anhidra del compuesto A presenta menos variabilidad individuo a individuo y una mejora tanto en el parámetro AUC como en la concentración máxima en comparación al fenol libre. Por lo cual el solicitante argumenta que no habría podido ser obvio prever cual compuesto alternativo a la forma ácida libre de raltegravir podría mejorar la biodisponibilidad a partir de D1 o del estado general de la técnica.

Se aclara al solicitante que el estudio de biodisponibilidad realizado y mostrado en la respuesta el solicitante (folio 195) no se considera sorprendente porque ya en el nuevo documento D2, se conoce que las sales obtenidas de iones como las potásicas mejoran la biodisponibilidad de los compuestos con respecto a su forma libre.

5. El Señor solicitante resalta que el polimorfismo es un problema vigente en particular para la industria farmacéutica y de alimentos y que su patentabilidad se basa en las

propiedades ventajosas de las nuevas formas cristalinas. De la misma manera, resalta que la búsqueda de polimorfos no es predecible, ni la garantía de cuantas formas son posibles o sus propiedades fisicoquímicas o su estabilidad, por lo cual los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas, para lo cual enseña el artículo "An experiment in cristal structure prediction by popular vote" de Graem et al publicado y disponible en el momento en el que se presentó la solicitud y que evalúa la habilidad de diferentes experimentadores cristalógrafos expertos para predecir estructuras cristalinas correctas a partir de una lista de estructuras cristalinas diferentes para dos compuestos. Los resultados del estudio mostraron que las estructuras cristalinas de cada uno de los compuestos fueron las menos votados o populares dentro del grupo de expertos y se concluye que el estudio de las formas cristalinas de una molécula no es una tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecirlo a partir de técnicas rutinarias y técnicas computacionales a disposición de los expertos.

Se aclara que los métodos de predicción de formas cristalinas (polimorfos) para una sustancia comprenden más que la experiencia de expertos cristalógrafos y abarcan modelos matemáticos y computacionales diseñados para tal fin. Como lo argumenta el solicitante a través del "An experiment in cristal structure prediction by popular vote", las herramientas computacionales que estuvieron a disposición para el estudio dieron los modelos posteriormente obtenidos para los cristales de cada molécula, y aunque la mayoría de los expertos no votaron por la forma cristalina obtenida para el compuesto en estudio, la herramienta computacional si predijo dicha forma. Lo cual implica que dentro de la predicción de polimorfos las herramientas matemáticas y computacionales son fundamentales y útiles junto con la experiencia de experimentadores cristalógrafos, tal y como se muestra en el artículo "Crystalline solids" de Sudha R. publicado en Advanced Drug Delivery Reviews en el año 2001, previo a la presentación de esta solicitud.

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
18 NOV. 2011

Elaborado por: María del Pilar Obando.

Revisado por: Jacqueline Alfonso. *OK*