

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-116544- -3	FECHA: 2015-06-18 15:28:38
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 18
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-116544- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6593
 Folios: 18

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/US2012/067235				
Fecha de Presentación Internacional	30/11/2012				

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 No. 14-116544-00000-0000	29/Mayo/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-116544-00000-0000	29/Mayo/2014
	Radicado No. 14-116544-00002-0000	05/Diciembre/2014
Dibujos:	Radicado No. 14-116544-00000-0000	29/Mayo/2014
Prioridad:	US 61 566 263	02/Diciembre/2011
	US 61 566 398	02/Diciembre/2011

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. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 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. En el presente caso se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Inhibidores de la péptido desformilasa”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable y/o una nueva forma cristalina de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil} hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida con mayor solubilidad acuosa y estabilidad química.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal metansulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil} hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y sus formas cristalinas 1 y 2, y las sales dimetanosulfonato y canforsulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil} hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4985.

4. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título es muy general y no da una idea clara del objeto de la solicitud el cual son sales metansulfonato, dimetanosulfonato y canforsulfonato del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c] [1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil} hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y sus formas cristalinas.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 2 no es clara, ni concisa porque reclama una forma cristalina o polimórfica denominada “forma 1 polimórfica” del compuesto metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, lo cual es una denominación arbitraria dada a dicho compuesto y que no permite diferenciarla de otras formas cristalinas y por tanto no permite determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere caracterizar la forma cristalina reclamada por medio de parámetros que permitan diferenciarla de otros polimorfos que puedan existir como lo son el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de rayos X (por lo menos 10 picos correspondientes a las **intensidades** de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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°), el espectro IR, el espectro Raman, el espectro de RMN C^{13} , y el DSC. Se sugiere incluir el contenido de las reivindicaciones 6 y 8 dentro del contenido de la reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 3 – 5, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 27, 28, 33, 34, 35, 37, 39, 40 porque hacen referencia a las figuras de la descripción. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser clara por si mismas por lo cual es necesario que se elimine la referencia a las figuras del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 3 – 10 no son claras, ni concisas porque caracterizan la forma cristalina reclamada únicamente por un método, algunos de los cuales por si solos no son útiles para identificar una estructura cristalina. Se sugiere caracterizar el compuesto cristalino por su patrón de difracción de rayos X, combinándolo con los otros métodos señalados en las reivindicaciones como el espectro de 1H RMN, el espectro de ^{13}C RMN, el espectro de infrarrojo, el DSC y el TGA, de modo que sea posible determinar sin ambigüedades el alcance de la reivindicación.

Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras, ni concisas porque caracterizan la forma cristalina reclamada únicamente por un método, donde dichos métodos por si solos no son útiles para identificar una estructura cristalina. Se sugiere caracterizar el compuesto cristalino por su patrón de difracción de rayos X, combinándolo con los otros métodos señalados en las reivindicaciones señaladas, como son el DSC y el TGA, de modo que sea posible determinar sin ambigüedades el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incorporar el contenido de las reivindicaciones 13 y 14 en la reivindicación 12, caracterizando el DRX por los valores de los grados 2θ de sus picos y sin hacer referencia en ningún momento a las figuras de la descripción.

La reivindicación 17 no es clara, ni concisa porque caracteriza la forma cristalina reclamada únicamente por el DSC, el cual por si solo no es útil para identificar una estructura cristalina. Se sugiere caracterizar el compuesto cristalino por su patrón de difracción de rayos X, combinándolo con los otros métodos como el DSC, de modo que sea posible determinar sin ambigüedades el alcance de la reivindicación. Se sugiere incorporar el contenido de la reivindicación 17 en la reivindicación 16, caracterizando el DRX por los valores de los grados 2θ de sus picos y sin hacer referencia en ningún momento a las figuras de la descripción.

La reivindicación 19 no es clara, ni concisa porque caracteriza las formas cristalinas de la composición reclamada denominándolas como “forma 1 o forma 2” del compuesto metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, las cuales son denominaciones arbitrarias dadas a las formas cristalinas de dicho compuesto y que no permiten diferenciarlas de otras formas cristalinas y por tanto no permiten determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere caracterizar las formas cristalinas contenidas en la composición reclamada por medio de parámetros que permitan diferenciarlas de otros polimorfos que puedan existir como lo son el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de rayos X (por lo menos 10 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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° .), el espectro IR, el espectro Raman, el espectro de RMN C^{13} , y el DSC.

La reivindicación 30 no es clara, ni concisa porque caracteriza la forma cristalina reclamada denominándola como “forma 2” del compuesto metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, la cual es una denominación arbitraria dada a la forma cristalina de dicho compuesto y que no permite diferenciarla de otras formas cristalinas y por tanto no permiten determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere caracterizar la forma cristalina reclamada por medio de parámetros que permitan diferenciarla de otros polimorfos que puedan existir como lo son el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de rayos X (por lo menos 10 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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° .), el espectro IR, el espectro Raman, el espectro de RMN C^{13} , y el DSC.

Las reivindicaciones 33, 34 y 37 – 40 no son claras, ni concisas porque caracterizan la forma cristalina reclamada únicamente por un método, donde dichos métodos por si solos no son útiles para identificar una estructura cristalina. Se sugiere caracterizar el compuesto cristalino por su patrón de difracción de rayos X, combinándolo con los otros métodos señalados en las reivindicaciones señaladas, como son el 1H RMN, el ^{13}C RMN, el IR, y ^{19}F RMN, de modo que sea posible determinar sin ambigüedades el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere fusionar el contenido de las reivindicaciones 33 – 40, caracterizando el DRX por los valores de los grados 2θ de sus picos y sin hacer referencia en ningún momento a las figuras de la descripción.

La reivindicación 41 no es clara, ni concisa porque caracteriza la forma cristalina de la composición reclamada denominándola como “forma 2” del compuesto metanosulfonato de

[(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, la cual es una denominación arbitraria dada a la forma cristalina de dicho compuesto y que no permite diferenciarla de otras formas cristalinas y por tanto no permite determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere caracterizar la forma cristalina contenida en la composición reclamada por medio de parámetros que permitan diferenciarla de otros polimorfos que puedan existir como lo son el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de rayos X (por lo menos 10 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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°.), el espectro IR, el espectro Raman, el espectro de RMN C¹³, y el DSC.

Las reivindicaciones 25 y 31 no se encuentran soportada en la descripción porque las descripción no soporta formas hidratadas de las formas denominadas 1 y 2 de metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida. Se sugiere eliminar las reivindicaciones 25 y 31 del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 34 y 39 presentan el mismo alcance. Se sugiere eliminar una de dichas reivindicaciones.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° Compuesto metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, sus formas cristalinas y las composiciones que lo comprenden (Reivs. 1 – 10, 18 – 20 y 25 – 41).

2° Compuesto dimetansulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, su forma cristalina y las composiciones que lo comprenden (Reivs. 11 – 14, y 21 – 22).

3° Compuesto canforsulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, su forma cristalina y las composiciones que lo comprenden (Reivs. 15 – 17, 23 y 24).

No se encuentra un concepto común inventivo entre los grupos mencionados porque el documento US20090306066 divulgaba con fecha anterior a la fecha de prioridad el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-[(9aS)- hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3- oxopropil]hidroxiformamida y su capacidad de formar sales.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

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: Diciembre 2 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20090306066	Peptide deformylase inhibitors	10/Diciembre/2009

D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare,NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009
----	--	--	------

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009306066A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20091210&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, tal como sales metansulfonato (Párr. [0101]). El documento D1 enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]).

D2 . Divulga que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 del documento D2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto que es metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.	Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]) y su capacidad de formar sales con ácidos (Párr. [0101]) como metanosulfonatos y polimorfos (Párr. [0289]), con el fin de incrementar la solubilidad y estabilidad de la molécula (Párr. [0100]).	Enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80)

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

El documento D1 divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, tal como sales metansulfonato (Párr. [0101]). El documento D1

enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto reclamado en la presente solicitud consiste en que la presente solicitud reclama específicamente la sal metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y la anterioridad no presenta ningún ejemplo específico en el que se obtenga dicha sal.

El efecto logrado por la sal reclamada es, según lo establecido por el solicitante, que dicha sal es más soluble y estable que su compuesto base.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida conocido en el documento D1 para mejorar su solubilidad y estabilidad”.

Por otro lado, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 del documento D2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce por el documento D1 que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con el ácido metanosulfónico, y que una forma de mejorar la solubilidad y estabilidad de los compuestos allí divulgados es mediante la obtención de sales se vería motivada por lo revelado en el documento D2, que divulga que una forma de mejorar las propiedades de un compuesto es a través de la formación de sales, a obtener sales como la sal mesilato sugerida en el documento D1 y la cual es una de las sales farmacéuticamente más comunes según el documento D2, porque esta es una tarea rutinaria dentro de la etapa de preformulación y éste es un ácido farmacéuticamente aceptable y de uso común.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 2 consiste en un compuesto que es la forma 1 polimórfica de metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4] oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Forma 1 polimórfica de metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.	Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]) y su capacidad de formar sales con ácidos (Párr. [0101]) como metanosulfonatos y	Enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de

	polimorfos (Párr. [0289]), con el fin de incrementar la solubilidad y estabilidad de la molécula (Párr. [0100]).	sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80). Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2). Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318).
--	--	---

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office¹) posición que es adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es el documento D1 que divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, tal como sales metansulfonato (Párr. [0101]). El documento D1 enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]). El documento D1 establece que los compuestos de la invención pueden existir en forma líquida o sólida y que en el estado sólido, los compuestos allí divulgados pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de ambas. El documento D1 enseña que los compuestos que se encuentran en forma cristalina pueden formar solvatos cuando moléculas de solvente son incorporadas en el enrejado cristalino durante la cristalización y que los solvatos pueden incluir solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden incorporar agua como el solvente incorporado en el enrejado cristalino (Párr. [0105]). El documento D1 divulga que los compuestos allí presentados pueden existir en diferentes formas cristalinas y solvatos, y polimorfos de los mismos, los cuales exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, los cuales pueden usarse para su identificación. La anterioridad enseña que diferentes polimorfos se pueden producir, por ejemplo, por cambio o ajuste de las condiciones de reacción o reactivos usados en la elaboración del compuesto, o mediante el uso de diferentes procedimientos de aislamiento o purificación, por ejemplo, cambios en temperatura, presión, o solvente puede resultar en polimorfos (Párr. [0106]).

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 reclamado en la presente solicitud consiste en que la presente solicitud reclama específicamente una forma cristalina de la sal metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-

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

oxopropil]hidroxiformamida y la anterioridad no presenta ningún ejemplo específico de dicha sal en forma cristalina y sus parámetros de espectro de difracción de rayos X y/o de algún otro método de caracterización o identificación.

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

El efecto logrado por la sal cristalina reclamada es, según lo establecido por el solicitante, que dicha sal cristalina es más soluble y estable que su compuesto base.

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 polimorfos de las sales del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida el cual es un compuesto divulgado en el documento D1?

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

En cuanto tiene que ver con los estudios de solubilidad y velocidad de degradación hidrolítica del líofilado reconstituido a 5mg/ml de la forma 1 de la sal metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil]hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, estos no son sorprendentes o inesperados, debido a que es conocido que la formación de sales y polimorfos da lugar a modificaciones en las propiedades fisicoquímicas de un sólido entre las cuales se encuentran la solubilidad y la estabilidad. De igual forma, los resultados presentados por la solicitante no evidencian una eventual ventaja farmacológica o tecnológica frente al compuesto base previamente conocido y se limitan simplemente a caracterizar el sólido reclamado mediante técnicas ampliamente conocidas en la literatura.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de

mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre el anión mesilato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido².

En consecuencia, la formación de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en el documento D2 (págs. 79 y 80), en donde se divulga el anión mesilato como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y sus tautómeros, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

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 polimorfismo y formación de sales revelados en el documento D2, al compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión los cristales de la sal mesilato del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de las reivindicaciones 2 a 10 y 25 – 29 y las composiciones que lo contienen de las reivindicaciones 18 – 20 carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 11 consiste en un compuesto que es dimetanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Dimetanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-	Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-	Enseña que las formas salinas de los fármacos son

² Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

Características esenciales	D1	D2
{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.	(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]) y su capacidad de formar sales con ácidos (Párr. [0101]) como metanosulfonatos y polimorfos (Párr. [0289]), con el fin de incrementar la solubilidad y estabilidad de la molécula (Párr. [0100]).	empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque:

El documento D1 divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, tal como sales metansulfonato (Párr. [0101]). El documento D1 enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]). El documento D1 establece que los compuestos de la invención pueden existir en forma líquida o sólida y que en el estado sólido, los compuestos allí divulgados pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de ambas. El documento D1 enseña que los compuestos que se encuentran en forma cristalina pueden formar solvatos cuando moléculas de solvente son incorporadas en el enrejado cristalino durante la cristalización y que los solvatos pueden incluir solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden incorporar agua como el solvente incorporado en el enrejado cristalino (Párr. [0105]). El documento D1 divulga que los compuestos allí presentados pueden existir en diferentes formas cristalinas y solvatos, y polimorfos de los mismos, los cuales exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, los cuales pueden usarse para su identificación. La anterioridad enseña que diferentes polimorfos se pueden producir, por ejemplo, por cambio o ajuste de las condiciones de reacción o reactivos usados en la elaboración del compuesto, o mediante el uso de diferentes procedimientos de aislamiento o purificación, por ejemplo, cambios en temperatura, presión, o solvente puede resultar en polimorfos (Párr. [0106]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el compuesto reclamado en la presente solicitud consiste en que la presente solicitud reclama específicamente la sal dimetanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y la anterioridad no presenta ningún ejemplo específico en el que se obtenga dicha sal.

No se encuentra alguna ventaja o efecto sorprendente de la sal reclamada frente al compuesto base divulgado en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida conocido en el documento D1 para obtener una sal del mismo”.

Por otro lado, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con

un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 del documento D2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contraiones más apropiados (Págs. 79 y 80).

El documento D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre el anión mesilato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido³.

En consecuencia, la formación de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en el documento D2 (págs. 79 y 80), en donde se divulga el anión mesilato como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce por el documento D1 que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con el ácido metanosulfónico, y que una forma de mejorar la solubilidad y estabilidad de los compuestos allí divulgados es mediante la obtención de sales se vería motivada por lo revelado en el documento D2, que divulga que una forma de mejorar las propiedades de un compuesto es a través de la formación de sales, a obtener sales como sales mesilato sugeridas en el documento D1 ya que el anión mesilato es uno de los más comunes según el documento D2, porque esta es una tarea rutinaria dentro de la etapa de preformulación y éste es un ácido farmacéuticamente

3 Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

aceptable y de uso común.

En conclusión, la sal dimesilato del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de las reivindicaciones 11 a 14 y las composiciones que la contienen de las reivindicaciones 21 y 22 carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 15 consiste en un compuesto que es carforsulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Carforsulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.	Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]) y su capacidad de formar sales con ácidos (Párr. [0101]) y polimorfos (Párr. [0289]), con el fin de incrementar la solubilidad y estabilidad de la molécula (Párr. [0100]).	Enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque:

El documento D1 divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos (Párr. [0101]). El documento D1 enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]). El documento D1 establece que los compuestos de la invención pueden existir en forma líquida o sólida y que en el estado sólido, los compuestos allí divulgados pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de ambas. El documento D1 enseña que los compuestos que se encuentran en forma cristalina pueden formar solvatos cuando moléculas de solvente son incorporadas en el enrejado cristalino durante la cristalización y que los solvatos pueden incluir solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden incorporar agua como el solvente incorporado en el enrejado cristalino (Párr. [0105]). El documento D1 divulga que los compuestos allí presentados pueden existir en diferentes formas cristalinas y solvatos, y polimorfos de los mismos, los cuales exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, los cuales pueden usarse para su identificación. La anterioridad enseña que diferentes polimorfos se pueden producir, por ejemplo, por cambio o ajuste de las condiciones de reacción o reactivos usados en la elaboración del compuesto, o mediante el uso de diferentes procedimientos de aislamiento o purificación, por ejemplo, cambios en temperatura, presión, o solvente puede resultar en polimorfos (Párr. [0106]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 15 y el compuesto reclamado en la presente solicitud consiste en que la presente solicitud reclama específicamente la sal canforsulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c]

[1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y la anterioridad no presenta ningún ejemplo específico en el que se obtenga dicha sal.

No se encuentra alguna ventaja o efecto sorprendente de la sal reclamada frente al compuesto base divulgado en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida conocido en el documento D1 para obtener una sal del mismo”.

Sin embargo, el mismo documento D1 enseña que una forma de obtener sales de los compuestos allí divulgados es mediante una reacción del compuesto con un ácido apropiado (Párr. [0103]).

Por otro lado, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80). Además es conocido que la sal canforsulfonato (camsilato)⁴ es ampliamente utilizada en la industria farmacéutica, con el fin de modificar las propiedades de los compuestos bases.

Por su parte, el documento D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, y la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3), entre las que se encuentran estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como éstas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo las sales del ácido canforsulfónico son ampliamente conocidas y su uso se ha hecho extensivo⁵.

Por ende, la formación de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas

⁴ Stephen M. Berge et al. Pharmaceuticals salts... Journal of Pharmaceutical Sciences. Enero de 1977.

⁵ Handbook of pharmaceutical salts properties, selection, and use, Pág. 217, numeral 8.3.4. Wiley-VCH. 1 edition. 2002.

y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en el documento D2 (págs. 79 y 80).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce por el documento D1 que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, y que una forma de mejorar la solubilidad y estabilidad de los compuestos allí divulgados es mediante la obtención de sales se vería motivada por lo revelado en el documento D2, que divulga que una forma de modificar las propiedades de un compuesto es a través de la formación de sales, a obtener sales como la canforsulfonato con el fin de obtener una forma alternativa del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, porque ésta es una tarea rutinaria dentro de la etapa de preformulación.

En conclusión, la sal canforsulfonato del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de las reivindicaciones 15 a 17 y las composiciones que la contienen de las reivindicaciones 23 y 24 carecen de nivel inventivo.

La reivindicación 30 consiste en un compuesto que es la forma 2 de metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.

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

Características esenciales	D1	D2
Forma 2 polimórfica de metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida.	Divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]) y su capacidad de formar sales con ácidos (Párr. [0101]) como metanosulfonatos y polimorfos (Párr. [0289]), con el fin de incrementar la solubilidad y estabilidad de la molécula (Párr. [0100]).	Enseña que las formas salinas de los fármacos son empleadas frecuentemente para mejorar su solubilidad acuosa y que el número de sales con un contra-ion ácido representa el 75% del total. La tabla 2 presenta los contraiones más comunes, entre los que se encuentra el mesilato. El documento establece que el tamizaje de sales se efectúa frecuentemente para identificar los contra-iones más apropiados (Págs. 79 y 80). Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2). Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318).

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office⁶) posición que es adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del

6 http://www.pcb.ub.edu/centredepateents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es el documento D1 que divulga el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida (Párr. [0194]). Adicionalmente, el documento D1 enseña que el compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida puede formar sales con ácidos, tal como sales metansulfonato (Párr. [0101]). El documento D1 enseña que dichas sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento final y purificación del compuesto o mediante una reacción separada del compuesto purificado con un ácido apropiado (Párr. [0103]). El documento D1 establece que los compuestos de la invención pueden existir en forma líquida o sólida y que en el estado sólido, los compuestos allí divulgados pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como una mezcla de ambas. El documento D1 enseña que los compuestos que se encuentran en forma cristalina pueden formar solvatos cuando moléculas de solvente son incorporadas en el enrejado cristalino durante la cristalización y que los solvatos pueden incluir solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden incorporar agua como el solvente incorporado en el enrejado cristalino (Párr. [0105]). El documento D1 divulga que los compuestos allí presentados pueden existir en diferentes formas cristalinas y solvatos, y polimorfos de los mismos, los cuales exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR, y patrones de difracción de rayos X en polvo, los cuales pueden usarse para su identificación. La anterioridad enseña que diferentes polimorfos se pueden producir, por ejemplo, por cambio o ajuste de las condiciones de reacción o reactivos usados en la elaboración del compuesto, o mediante el uso de diferentes procedimientos de aislamiento o purificación, por ejemplo, cambios en temperatura, presión, o solvente puede resultar en polimorfos (Párr. [0106]).

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 30 y el compuesto reclamado en la presente solicitud consiste en que la presente solicitud reclama específicamente una forma cristalina de la sal metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y la anterioridad no presenta ningún ejemplo específico de dicha sal en forma cristalina y sus parámetros de espectro de difracción de rayos X y/o de algún otro método de caracterización o identificación.

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

No se encuentra algún efecto superior o ventaja de la forma cristalina reclamada de la sal metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida frente al compuesto base divulgado en la anterioridad.

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 polimorfos de las sales del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-((9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida el cual es un compuesto divulgado en el documento D1?

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

Los resultados presentados por la solicitante no evidencian una eventual ventaja farmacológica o tecnológica frente al compuesto base previamente conocido y se limitan simplemente a caracterizar el sólido reclamado mediante técnicas ampliamente conocidas en la literatura.

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

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que se encuentran estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas y solvatomórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Igualmente, el documento D2 enseña que las formas salinas de los fármacos son a menudo utilizadas para incrementar sus solubilidades en agua. La anterioridad publica los datos de mayor frecuencia de sales con contraiones más comunes entre los que se encuentre el anión mesilato (Pág. 79 y 80, Tabla 2). Es pertinente señalar que es sabido que las características químicas, biológicas, físicas y económicas de los agentes medicinales pueden ser manipuladas y optimizadas mediante la conversión a forma de sal, por las razones expuestas anteriormente. Las sales imparten propiedades únicas a los fármacos, y los agentes formadores de sales se eligen a menudo empíricamente. De las muchas sales sintetizadas, la forma salina preferida se selecciona por los químicos farmacéuticos principalmente sobre una base práctica tal como: costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, y el porcentaje de rendimiento. Del mismo modo el listado de sales farmacéuticas aceptadas es ampliamente conocido⁷.

En consecuencia, la formación de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en el documento D2 (págs. 79 y 80), en donde se divulga el anión mesilato como farmacéuticamente aceptable y uno de los preferidos en la industria farmacéutica. Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos tóxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los solvatomorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más

⁷ Journal of pharmaceutical sciences. Vol. 66 (1), January 1977. "Pharmaceutical Salts".

fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del metanosulfonato de [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida y sus tautómeros, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

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 polimorfismo y formación de sales revelados en el documento D2, al compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión los cristales de la sal mesilato del compuesto [(2R)-2-(ciclopentilmetil)-3-(2-{5-fluoro-6-{(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-metil-4-pirimidinil}hidrazino)-3-oxopropil]hidroxiformamida de las reivindicaciones 30 a 40 y las composiciones que lo contienen de la reivindicación 40 carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20090306066	1 – 41	Nivel Inventivo
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare,NY, 2009	1 – 41	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 2015-06-23

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza