

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-43369- -2	FECHA: 2015-04-22 11:34:51
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 476 TRASTITULARSOLI	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 14-43369- -2
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 476
 Oficio: 4164
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/067027				
Fecha de Presentación Internacional	31/08/2012				

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. 14-043369-00000-0000	28/febrero/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-043369-00000-0000	28/febrero/2014
Prioridad:	US 61/530.104	1/septiembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 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 nuevo capítulo reivindicatorio (14-043369-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: "NUEVA FORMA DE CRISTAL".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar formas cristalinas adicionales de rilapladib.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina denominada aquí como forma 3 de rilapladib.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/4545; A61P25/28; C07D401/12.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 13 a 21 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud es general y no divulga el objeto reivindicado. Se requiere a la solicitante para que realice las modificaciones necesarias.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4, 8 hacen referencia a figuras de la descripción lo cual no es aceptado.

La expresión "aproximadamente" utilizada en el capítulo reivindicatorio es ambigua y no limita el alcance de la solicitud, se recomienda a la solicitante referirse a valores o rangos precisos.

La reivindicación 2 caracteriza el cristal de rilapladib mediante 5 picos del espectro de difracción de rayos X. Un cristal se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, 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 la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar 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° .
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. En consecuencia se recomienda al solicitante hacer una correcta caracterización del cristal desde la reivindicación independiente.

Es pertinente señalar que menos de diez picos del espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado. Esto es evidenciado por Bhattacharya¹ que provee un gráfico comparativo (fig. 11) mediante el cual superpone los difractogramas XRPD de dos polimorfos de ibandronato sódico. A través de esto Bhattacharya *et al.*, demuestran que diferentes polimorfos de un compuesto dado pueden compartir incluso tres picos principales de XRPD. De acuerdo con Bhattacharya, alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD junto con sus tolerancias son necesarios para identificar una forma cristalina única.

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: 1 de septiembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0230904	"N-acetamino-4-ona-Pyridine derivatives are used as Lp-PLA2 (lipoprotein Associated Phospholipase A2)enzyme inhibitor"	1/abril/2004
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

El documento D1² divulga derivados de pirimidinona entre los que se encuentra el rilapladib, el cual puede estar en forma cristalina (Ejemplo 5, párrs. 0252 y 0253).

El documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un rilapladib cristalino.

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

Características esenciales	D1	D2
Un rilapladib cristalino	Rilapladib cristalino (Ejemplo 5 párrs. 0252 y 0253)	Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las

1. H.G. Brittain. "Polymorphism in Pharmaceutical Solids". Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009. Págs. 334 y 335.

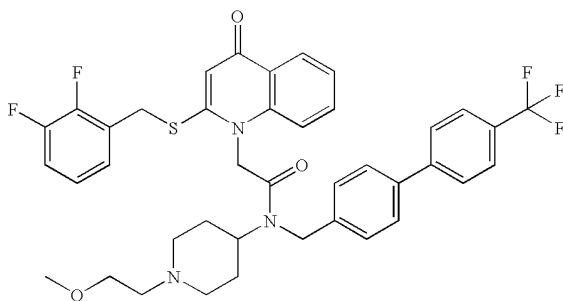
2 <https://www.google.com.co/patents/US20040063753?hl=es&dq=wo0230904&ei=MTQkVdT0NsyusAXy74KYBQ&cl=fr>

		propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
Que comprende ángulos de difracción (2theta) al menos en las posiciones de 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1 Y 22.1.	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)

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

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que enseña los compuestos derivados de pirimidinona de fórmula (I) y de manera particular divulga el sólido cristalino de rilapladiB (Ejemplo 5 párrs. 0252 y 0253):



De igual forma, D1 indica que estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis por su actividad como inhibidores de Lp-PLA₂ (resumen, Datos biológicos párrs. 0294 a 0301).

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

La solicitud se diferencia de D1 en que la anterioridad no divulga el espectro de difracción de rayos X y demás propiedades físicas del cristal reivindicado en la presente solicitud.

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

El Efecto Técnico que logran la nueva configuración cristalina anhidra no se puede determinar debido a que la solicitud carece de estudios comparativos e información que permita establecer la ventaja de estos polimorfos frente a la materia divulgada en el arte previo que ya comprendía el agente rilapladiB cristalino y para el cual se había evidenciado su actividad terapéutica.

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

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 rilapladib alternativos a los divulgados en el documento D1?

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

La solicitante no presenta estudios relacionados con el polimorfo reivindicado del rilapladib, y los resultados presentados por la solicitante corresponden a la caracterización fisicoquímica del sólido reclamado mediante el espectro de difracción de rayos X en polvo, el espectro Raman, el punto de fusión y el espectro de absorción ATR-IR.

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 están la higroscopicidad, 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, 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.

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 polimorfos, 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 consecuencia, es evidente que se pretende protección para un nuevo estado cristalino del derivado de pirimidinona rilapladib, que aunque no se encontraba

divulgado el espectro de difracción de rayos X y su ATR-IR, esta nueva configuración 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.

Por lo anterior, 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 revelados en D2, al compuesto de rilapladib del cual ya se conocía su tendencia a formar sólidos cristalinos, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina alternativa para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión la forma cristalina y las composiciones que la contienen de las reivindicaciones 1 a 12 carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007134876	1 – 12	Nivel inventivo
D2	WO2004089988	1 – 12	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 2015-04-28

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo