

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-62015- -2	FECHA: 2015-05-16 23:29:19
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
OSCAR CORREA

Asunto: Radicación: 14-62015- -2
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 5359
 Folios: 9

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/IB2012/054452				
Fecha de Presentación Internacional	30/08/2012				

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. 14-062015-00000-0000	21/marzo/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-062015-00000-0000	21/marzo/2014
Prioridad:	US 61/528,776	30/agosto/2011
	EP 11179335.2	30/agosto/2011
	EP 12159171.3	13/marzo/2012

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 capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-062015-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: "CO-CRISTALES DE CIPRODINIL Y DITIANÓN".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones antifúngicas que permitan la preparación de dispersiones sólidas y líquidas que son convenientes en la aplicación y estables y/o no se experimente cristalización de los sólidos en su formulación y/o almacenamiento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona co-cristales de ciprodinil y ditianón y composiciones que los comprenden.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): [A01N43/32](#); [A01N43/54](#); [A01P3/00](#); [C07D239/42](#); [C07D339/08](#).

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

El uso de la reivindicación 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo debido al uso de la expresión "al menos" lo que deja abierta la posibilidad de la presencia de otras sustancias dentro de la estructura del cocrystal, la solicitud carece de información que permita a la persona versada en la materia obtener cocrystal que comprendan agentes diferentes a ciprodinil y ditianón. De igual forma la reivindicación no caracteriza de manera completa y clara el cocrystal reclamado de manera tal que se defina el alcance de la solicitud. Un polimorfo 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 20 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 reivindicación 2 utiliza la expresión "*muestra al menos tres*", dicha expresión no limita el alcance de la solicitud, toda vez que 3 picos del espectro de difracción de rayos x no definen de forma completa un cocrystal. 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)

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

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.

La reivindicación 3 indica la temperatura de fusión del cocrystal pero indica las unidades o escala utilizada para medir dicha temperatura.

La expresión “aproximadamente equimolares” utilizada en las reivindicaciones 4 a 5 es ambigua y no limita el alcance de la solicitud ya que no se establece un rango preciso de relación molar de los dos agentes que conforman el cocrystal.

La reivindicación 10 indica que la composición comprende al menos una sustancia activa adicional, sin embargo, la descripción carece de información que evidencie el efecto que logra esta sustancia adicional, no se divulgan ejemplos de formulación ni estudios de actividad que contemplen dicho agente adicional. De igual forma, la expresión “una sustancia activa adicional” abarca una ilimitada cantidad de materia por lo cual la reivindicación carece de concisión, claridad y sustento descriptivo.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/004461	“Dithianon-based fungicidal mixtures”	15/enero/2004
D2	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Págs. 282 a 317	“8. Pharmaceutical Co-crystals: A New Opportunity in Pharmaceutical Science for a Long-Known but Little-Studied Class of Compounds”	Julio/2009

El documento D1² divulga una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil). Esta combinación tiene actividad sinérgica (Tabla B). La formulaciones se preparan de manera convencional adicionando solventes o vehículos y aditivos inertes tales como emulsificantes o dispersantes.

El documento D2 enseña las compañías farmacéuticas siempre están en búsqueda de formas cristalinas que sean estables durante su manipulación, procesamiento y almacenamiento. La disponibilidad de varios formadores de cocrisales para una API determinada es lo que hace especial a los cocrisales farmacéuticos (págs. 282 y 286)

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (artículo16 D486)

La reivindicación 1 consiste en cocrisales que comprenden al menos ciprodinil y

²<https://www.google.com.co/patents/WO2004004461A1?cl=en&dq=WO2004004461&hl=es&sa=X&ei=Gfo3VbznMOHksASKn4DgBg&ved=0CBoQ6AEwAA>

ditianón

Características esenciales	D1
Reiv. 1: Cocristales que comprenden al menos ciprodinil y ditianón	una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil)

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 (ciprodinil y ditainón) ya se encuentran divulgadas en el documento D1, porque este enseña una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil), y al no encontrarse definido el co-cristal de manera apropiada tal como se enuncia en el numeral 5, no existe una manera diferenciar lo reclamado de lo que se encuentra divulgado en el estado de la técnica y por lo tanto la reivindicación 1 a la luz del estado de la técnica no puede considerarse nueva.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en cocristales que comprenden al menos ciprodinil y ditianón, definidos por un difractograma de rayos X en polvo.

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

Características esenciales	D1	D2
Reiv. 1: Cocristales que comprenden al menos ciprodinil y ditianón	una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil)	Enseña la importancia farmacéutica de los cocristales y establece que un cocrystal es un cristal estequiométrico de múltiples componentes, en el que todos los componentes son sólidos a condiciones ambiente en sus formas puras. Estos componentes consisten en una molécula blanco o un ión y un formador molecular de cocrystal y en donde ellos coexisten a nivel molecular en un solo cristal. (Pág. 283)
Reiv. 2: Los cocristales que comprenden al menos tres de los siguientes valores 2θ: 7,47 ±0,2°; 9,86 ±0,2°; 12,34 ±0,2°; 12,88 ±0,2°; 13,92 ±0,2°; 14,88 ±0,2°; 15,34 ±0,2°; 16,20 ±0,2°; 17,85 ±0,2°; 18,97 ±0,2°; 19,69 ±0,2°; 20,04 ±0,2°; 24,44 ±0,2°; 26,11 ±0,2°; 27,97 ±0,2°.	No lo divulga	El espectro de difracción de rayos X permite los diferentes cocristales.

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.

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

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil). Esta combinación tiene actividad sinérgica (Tabla B). La formulaciones se preparan de manera convencional adicionando solventes o vehículos y aditivos inertes tales como emulsificantes o dispersantes.

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 se especifica la formación de un cocrystal entre los agentes ciprodinil y ditianón.

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 logra la nueva configuración cristalina no se puede determinar ya que la solicitante no suministra resultados comparativos que evidencien una mayor estabilidad del cocrystal con respecto a la mezcla conocida.

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 una nueva combinación en forma de cocrystal de ciprodinil y ditianón conociendo la actividad sinérgica de estos dos agentes.

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

La información suministrada en la descripción mediante el ejemplo 9 indica que la mezcla de ciprodinil y ditianón se añade a una solución que se calienta bajo 45°C bajo agitación durante una hora. Después de enfriarla a 20°C, se molió en un molino de perlas de vidrio. En contraste el ejemplo comparativo no da lugar a una composición estable que permita realizar una molienda del producto. Sin embargo, no es posible determinar a partir de lo divulgado en el ejemplo 9 que el cocrystal haya sido obtenido mediante este procedimiento y que posea algún tipo de efecto.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina de ciprodinil y ditianón, reclamada en la actual solicitud.

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, ya divulga que los cocrystal son estados sólidos químicamente atractivos debido a que permiten modificar las propiedades fisicoquímicas de especies moleculares sin crear o romper enlaces covalentes. Existen varias aplicaciones para los cocrystal, de gran relevancia farmacéutica como lo son: la derivatización no-covalente lo que da lugar a mayor estabilidad; la síntesis en estado sólido y la resolución quiral (Págs. 289 y 290). Las compañías farmacéuticas están siempre en la búsqueda de una forma cristalina que sea estable durante la manipulación, procesamiento y almacenamiento de un fármaco. Las formas comúnmente desarrolladas de ingredientes farmacéuticamente activos incluyen las sales, solvatos, hidratos y

fases cristalinas multicomponente, cocristales farmacéuticos, por supuesto los polimorfos. Es sabido que un formador de cocristales es un compuesto farmacéuticamente aceptable (Pág. 286), en el presente caso, es conocido que el ciprodinil es un agente formador de cocristales (WO2008/117060). En consecuencia, la posibilidad de desarrollo de cocristales es de interés en los estudios básicos de preformulación, ya que la identificación de los mismos y de sus propiedades puede facilitar el desarrollo de un producto.

En este orden de ideas, el solicitante pretende protección para un estado cristalino de la de la combinación de ciprodinil y ditianón en forma de un cocrystal, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la reconocida capacidad del ciprodinil de formar cocristales, propiedad alrededor de la cual se tiene conocimiento, de acuerdo con la información contenida en la descripción de la presente solicitud y en el arte previo.

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 cocristales revelados en D2, para desarrollar cocristales que comprendan ciprodinil y ditianón tal como el reivindicado como una alternativa a la mezcla sinérgica previamente dada a conocer.

En consecuencia los cocristales y composiciones de las reivindicaciones 2 a 4 y 8 a 12 no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 6 y 13 reclaman un proceso para la preparación de los cocristales y un procedimiento para la preparación de un concentrado en suspensión acuosa:

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

Características esenciales	D1	D2
Reiv. 5: Un proceso para la preparación de los co-cristales tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende los siguientes pasos: i) mezclar en seco cantidades aproximadamente equimolares de ciprodinil y ditianón para formar una pre-mezcla, ii) moler la pre-mezcla en seco para formar los co-cristales.	una mezcla fungicida que contiene el compuesto de fórmula I (ditianón) y el derivado de pirimidina de fórmula II (ciprodinil)	La síntesis de un cocrystal a partir de una solución por cristalización es un método efectivo y eficiente de purificación
Reiv. 6: Un proceso para la preparación de los cocristales que comprende: i) mezclar en seco cantidades aproximadamente equimolares de ciprodinil y ditianón para formar una pre-mezcla, ii) moler la pre-mezcla en seco para formar los co-cristales.	No lo divulga	Los cristales simples que involucran heterosintonos supramoleculares son comúnmente descubiertos a través de la evaporación lenta de una solución que contiene cantidades estequiométricas de los componentes (formadores de cocrystal), sin embargo, la sublimación, crecimiento a partir de la masa fundida, suspensión y molienda de dos o más sólidos formadores de cocrystal en un molino de bolas son también metodologías adecuadas.
Reiv. 7: Un proceso para la preparación de los co-cristales tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende los siguientes pasos: i) disolver aproximadamente cantidades equimolares de	No lo divulga	De hecho, la molienda seca se utilizó ya en el siglo 19 y la técnica recientemente desarrollada de goteo de disolvente en la

ciprodinil y ditianón en un disolvente polar orgánico, ii) evaporar el disolvente para formar los co-cristales.		molienda, adición de una pequeña cantidad de disolvente adecuado a la siembra de la mezcla para acelerar la co-cristalización, parece ser una metodología particularmente fructífera. La forma cristalina que se obtiene es típicamente, pero no siempre, independiente de la metodología sintética. Sin embargo, los cocristales a menudo se pueden preparar de una manera fácil de un solo paso mediante el enfoque de "química verde" lo que no quiere decir que su síntesis y el aislamiento sea de rutina.
Reiv. 13 Un procedimiento para la preparación de un concentrado en suspensión acuosa como se define en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, que comprende los siguientes pasos: i) añadir ciprodinil en agua que contiene uno o más agentes dispersantes y opcionalmente otros agentes auxiliares para formar una pre-mezcla A, ii) añadir ditianón en agua que contiene uno o más agentes dispersantes y opcionalmente otros agentes auxiliares para formar una pre-mezcla B, y mezclar las pre-mezclas A y B juntas bajo agitación a una temperatura de 20°C a 80°C para formar una suspensión de co-cristales como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o mezclar la pre-mezcla A con ditianón bajo agitación a una temperatura de 20°C a 80°C para formar una suspensión de co-cristales como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, iii) moler la suspensión así obtenida a una distribución de tamaño de partícula de 60% < 2 µm.	No lo divulga.	Una comprensión detallada de la química supramolecular de los grupos funcionales presentes en una molécula dada es un prerrequisito para el diseño de un cocrystal. La solubilidad incompatible entre los componentes de un cocrystal puede evitar su generación a partir de una solución. El papel de disolvente en la nucleación de cristales y co-cristales sigue siendo poco conocida, y la elección del disolvente puede ser crucial en la obtención de un co-cristal particular (Págs. 288 y 289) -

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 5 a 7 y 13 a 14 porque divulgan el procedimiento para preparación de mezclas para suspensión que comprenden ciprodinil y ditianón los cuales tienen actividad sinérgica.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación y el procedimiento de D1 consiste en que la anterioridad no divulga el método para obtener cocristales de estos dos agentes.

Por su parte, el documento D2 establece las condiciones que se deben tener en cuenta para el desarrollo de un cocrystal y da a conocer las principales técnicas de formación de cocristales entre las que se encuentran adicionalmente la molienda seca, la técnica de goteo de disolvente en la molienda, adición de una pequeña cantidad de disolvente adecuado a la siembra de la mezcla para acelerar la co-cristalización y el enfoque de "química verde" (Págs. 288-289).

El efecto que logra el cocrystal obtenido mediante estos métodos y los concentrados que los contienen no se puede determinar debido a que la solicitante no suministra resultados comparativos que evidencien una mayor estabilidad del cocrystal con respecto a la mezcla conocida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo aplicar los procedimientos de síntesis de cocristales

para obtener combinaciones de ciprodinil y ditianón con fundamento en lo divulgado en D1?

Sin embargo, el documento D2 da a conocer las condiciones y parámetros a tener en consideración para la síntesis de cualquier cocrystal y divulga las técnicas esenciales de formación de cristales como lo son la sublimación, crecimiento a partir de la masa fundida, suspensión y molienda de dos o más sólidos formadores de cocrystal en un molino de bolas, molienda seca, la técnica de goteo de disolvente en la molienda, adición de una pequeña cantidad de disolvente adecuado a la siembra de la mezcla para acelerar la co-cristalización y el enfoque de "química verde" (Págs. 288-289).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, teniendo en cuenta las consideraciones divulgadas en el documento D2 podría aplicar los procedimientos divulgados para la obtención de cocrystal de ciprodinil y ditianón según las sugerencias de D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 5 a 7 y 13 a 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/004461	1	Novedad
		2-14	Nivel inventivo
D2	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Págs. 282 a 317	2 –14	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 2015-05-19

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo