

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 8-82674- -4	FECHA: 2012-11-09 13:44:20
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
EMILIO FERRERO
cavelier@cavelier.com

Asunto: Radicación: 8-82674- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 22750
 Folios: 8

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/EP2007/051139				
Fecha de Presentación Internacional	07/02/2007				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 59 a 86	08/agosto/2008
Reivindicaciones:	Folios 87 a 90	08/agosto/2008
	Folio 132	18/octubre/2012
Dibujos	Folios 92 a 94	08/agosto/2008
Respuesta del solicitante:	Folios 122 a 132	18/octubre/2012
Prioridad:	EP 061014148	08/febrero/2006

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*** del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; 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. De acuerdo con lo anterior se estudiara la totalidad de capítulo reivindicatorio modificado dado que este fue presentado como respuesta al requerimiento efectuado por parte de este Despacho y este no supera las diez (10) reivindicaciones.

Título de la solicitud: “Forma trihidrocloruro de un derivado de dihidropteridinona y su procedimiento de fabricación”

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar formas cristalinas y salinas del compuesto I correspondiente a N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 475/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara ni suficiente porque la forma cristalina de un compuesto debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos como **1.)** El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo **ó 2.)** El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° y métodos de análisis térmico como: TGA, DTA y DSC. Adicionalmente de métodos que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria como las espectroscopías Raman e IR ó espectroscopía RMN- C^{13} . Se sugiere al solicitante incluirla dentro de alcance del capítulo reivindicatorio. Lo anterior no supone ampliación de la solicitud ya que se encuentra divulgado en la descripción inicial.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad febrero 8 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 6861422	Dihydropteririrones, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions	01/marzo/2005
D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	Capítulo 20. Cinética de la formación de partículas. Capítulo 83. PREFÓRMULACIÓN.Polimorfismo. Capítulo 91. Polvos Precipitación y cristalización.	1998

El documento D1^[1] da a conocer a través de su ejemplo 110 (Pág. 52) el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida como una divulgación preferida del compuesto I. Adicionalmente, indica que el compuesto está caracterizado por una actividad biológica frente a líneas celulares HELA de 0.027 y H460VICN de 0.122.

Adicionalmente, refiere en el capítulo “Síntesis de los ejemplos” (Pág. 14, Cl. 2) formas cristalinas de algunas de las realizaciones preferidas del compuesto I, como lo son los ejemplos 94,188 y 203

D2. (Fls. 177-178 y 250 a 260) enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

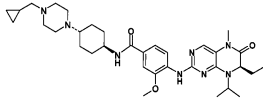
6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo

La reivindicación 1 consiste en la sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida caracterizada por los picos en el diagrama de rayos X que ocurren alrededor de d = 3,41Å, d = 3,62Å, d = 3,73Å, d = 3,89Å, d = 4,13Å, d = 4,52Å, d = 4,53Å, d = 4,87Å, d = 4,91Å, d = 5,36Å, d = 5,71Å, d = 5,80Å, d = 6,09Å, d = 6,55Å, d = 6,74Å, d =7,14Å, d = 7,73Å, d = 9,01Å, d = 10,71Å y d = 11,21Å.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

[1] URL: <http://www.google.com/patents/US6861422>

SOLICITUD	D1	D2
La sal de trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida caracterizada por los picos en el diagrama de rayos X que ocurren alrededor de d = 3,41Å, d = 3,62Å, d = 3,73Å, d = 3,89Å, d = 4,13Å, d = 4,52Å, d = 4,53Å, d = 4,87Å, d = 4,91Å, d = 5,36Å, d = 5,71Å, d = 5,80Å, d = 6,09Å, d = 6,55Å, d = 6,74Å, d = 7,14Å, d = 7,73Å, d = 9,01Å, d = 10,71Å y d = 11,21Å	El compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-5 metil-8-(1 metiletil) -6 oxo-pteridinil] amino] 3-metoxi-benzamida como realización preferida del fórmula I. 	Enseña que el fenómeno de polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y que para su caracterización el patrón de difracción de rayos X es un método convencional

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office).

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1 es el documento del estado de la técnica más cercano ya que divulga el compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida como realización preferida del compuesto I y algunas formas cristalinas del mismo, como lo son los ejemplos 94,188 y 203.

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

El documento D1 se diferencia de la solicitud porque la invención divulga específicamente la sal trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida y el documento D1 no refiere de manera específica la sal trihidrocloruro de la N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida objeto de la invención.

El Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas como tiempos de secado, capacidad de filtración, solubilidad, velocidad intrínseca de disolución y estabilidad especialmente estabilidad térmica y capacidad higroscópica.

3. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

Problema técnico objetivo de la solicitud consiste en suministrar formas alternativas del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida para mejorar los tiempos de secado, capacidad de filtración, solubilidad, velocidad intrínseca de disolución y estabilidad especialmente estabilidad térmica y capacidad higroscópica

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

De acuerdo con el capítulo descriptivo (Fls. 75 a 80) la forma hidratada de la sal trihidrocloruro del Compuesto I de la invención tiene un mejor perfil de solubilidad en medios acuosos, es un compuesto cristalino caracterizable por diagrama de difracción en polvo de rayos X y posee más estabilidad química a presión y temperatura.

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

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras, y es además se constituyen en una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (I) la cantidad de polimorfos que existen, (II) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (III) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (IV) solubilidades, (V) método de preparación de cada forma, (VI) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 253, Pág. 2226, Cl. derecha y Fl. 254, Pág. 2227, Cl. izquierda) y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Fl. 255, Pág. 2229, Cl. izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya está divulgado el compuesto -[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Fls. 254 a 256). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas cristalina de la sal del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante

la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar que sal del trihidrocloruro del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida conocidos con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado

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 el polimorfismo revelados en D2 al compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida divulgado en D1 y utilizaría las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio ⁽¹⁾por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización–recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc... , con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados. Por lo tanto la reivindicación 1 carece de nivel inventivo a luz de D1 y D2.

La reivindicación 2 revela una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la reivindicación 1, junto con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Composición farmacéutica que contiene:	Composición farmacéutica que contiene:
El compuesto de la reivindicación 1	Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto I
Uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.	Con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 2 divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto N -[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida como realización preferida del compuesto I.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1 es que la invención refiere específicamente una forma polimórfica y el documento D1 refiere la sustancia sin especificar el estado cristalino en que se encuentra.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo seleccionar la composición farmacéutica que contenga una forma cristalina del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil]

¹ Helman José, *Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización Pág. 1103 a 1143.*

-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida de acuerdo con la reivindicación 1”

Dado que el documento D1 refiere en el capítulo “Síntesis de los ejemplos” (Pág. 14, Cl. 2) formas cristalinas de algunas de las realizaciones preferidas del compuesto I, como lo son los ejemplos 94,188 y 203.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada o tendría suficiente expectativa de éxito para seleccionar una composición farmacéutica que contenga una forma cristalina del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahidro-5-metil-8-(1-metiletil)-6-oxo-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida. Por lo cual la reivindicación 2 se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6861422	1 y 2.	Nivel Inventivo
D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	1 y 2.	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) 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 2012-12-18

Elaboró: Lenin Roberto Guerrero
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon