

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO	Radicación	08-082674
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	1 2746
	Folios	008

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/0051139

Fecha de Presentación Internacional 8 de febrero de 2006

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	8/agosto/2008
Reivindicaciones:	Folios 87 a 90	8/agosto/2008
Dibujos	Folios 92 a 94	8/agosto/2008
Prioridad:	EP 061014148	8/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

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)-7etil—5,6,7,8-tetrahidro-5-metil -8-(1-metiletil)-6-oxo-2 pteridinil] amino]-3- metoxi-benzamida).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) que corresponde a la sal trihidrocloruro del compuesto I (N-trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil]-4-[[[(7R)-7etil—5,6,7,8-tetrahidro-5-metil -8-(1-metiletil)-6-oxo-2 pteridinil] amino]-3- metoxi-benzamida) en su forma anhidra y cristalina como hidrato .

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

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

El uso de las reivindicaciones 12 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1, 5-9 y 11 no son claras ni concisas porque un procedimiento para la fabricación de un compuesto se refiere a una serie de etapas ordenadas y que indican la totalidad de condiciones necesarias para llevar a cabo la actividad de una manera lógica y secuencial permitiendo a una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda derivar directamente y sin ambigüedad de la divulgación el procedimiento y obtener el producto reivindicado. Tal es el caso de las condiciones fisicoquímicas que median la reacción.

Las reivindicaciones 2 a 4 que hacen referencia a la reivindicación 1 pero no depende de ella, es decir hay un falsa dependencia, debido a que no contiene todas las características técnicas de la reivindicación, ya que esta: 1.) Hace referencia a un procedimiento y no a un producto y 2.) No describe el trihidrocloruro del compuesto I (incluyendo las sales y formas cristalinas mono y trihidratadas) que son las características técnicas esenciales de las reivindicaciones 2 a 11.

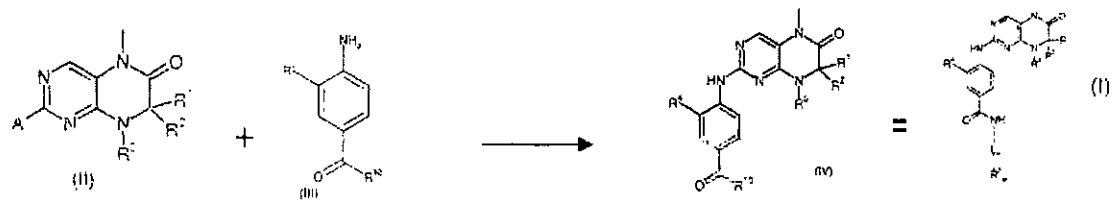
La reivindicaciones 2-4 no son claras porque la forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por sus parámetros fisicoquímicos como 1.) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo y /ó 2.) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual 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 /ó 3.) Las espectroscopías Raman e IR. y /ó 4.) La espectroscopia RMN-C y /ó 5.) Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. 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.

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 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 6806272	Dihydropteridinones, methods for the production and use thereof in the forms of drugs	19/octubre/2004
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

D1: <http://www.google.com/patents/US6861422> divulga(Pág. 9, Ren. 17-19) el compuesto I proveniente la reacción de condensación entre el compuesto (II) y (III) para producir un compuesto (IV) que es equivalente al compuesto I.



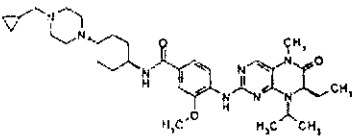
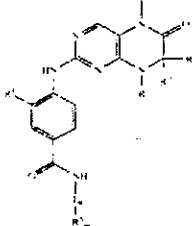
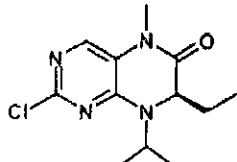
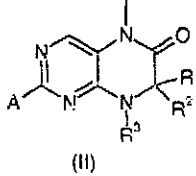
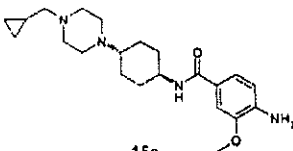
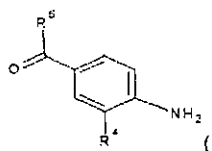
D2. (Folios 177-178 y 250 a 260) enseña el estudio del polimorfismo (formas cristalinas) como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad,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

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula 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 al hacer reaccionar el compuesto 15c y 16 de acuerdo para obtener el compuesto de fórmula I.

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

SOLICITUD		D1	
Características Esenciales	Un Procedimiento de elaboración del compuesto I	Un Procedimiento de elaboración	
Producto		 R¹ Hidrógeno R² Etil R³ 1-metiletil R⁴ Metoxi L Ciclohexil R⁵ Piperazinil R⁶ Hidrógeno R⁹ 1-ciclopropil metil	
Reactivo 15C		 R¹ Hidrógeno R¹ Etil R² Hidrógeno R³ 1-metiletil A Cloro (II)	
Reactivo 16	 15c	 R⁴ Metoxi L Ciclohexil R⁵ Piperazinil R⁶ Hidrógeno R⁹ 1-ciclopropil metil (III)	

El documentos D1 se consideran el estado más cercano de la técnica dado que las características **esenciales** del procedimiento de fabricación, el cual da a conocer la

sustitución nucleofílica de un halogenuro de alquilo derivado de la pteridinona (Compuesto II) con un derivado de la 4-aminobenzamida (Compuesto III) para producir el (Compuesto IV), y corresponden al compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 si los sustituyentes son seleccionados de los radicales del compuesto de fórmula I del documento D1 de acuerdo como presentó previamente en el cuadro comparativo.

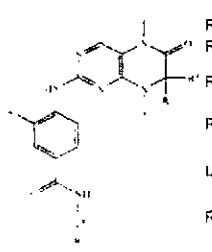
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado por D1 (Pág. 3 y 4, Ren. 16-67 y 1-27) es que el procedimiento no divulga específicamente el procedimiento para la fabricación del compuesto N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil] ciclohexil] -4-[[[(7R)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-5 metil-8-(1 metiletil) -6 oxo-pteridinil] amino] 3-metoxi-benzamida sino que divulga de manera general el procedimiento para un grupo de derivados de la pteridinona, donde se incluyen los compuesto objeto de la invención, por lo tanto esta se considera una invención de selección y solo puede ser atribuido nivel inventivo si el efecto o actividad técnica del subgrupo seleccionado no está descrito en el estado de la técnica y además es inesperado.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Realizar un procedimiento para la fabricación del 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 "

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría el procedimiento para la fabricación del 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 de la forma divulgada por el documento D1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 2 consiste en la sal de trihidrocloruro del 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 empleado en el tratamiento de enfermedades tumorales.

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

SOLICITUD	D1	D2
la sal de trihidrocloruro del 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	 R¹ R² R³ R⁴ L R⁵ R⁶ R⁹ Hidrógeno Etil 1-metiletil Metoxi Ciclohexil Piperazinil Hidrógeno 1-ciclopropil metil	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) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (I) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (II) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej. Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (I) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (II) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (III) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (I) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (II) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede este Despacho a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

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)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-5 metil-8-(1 metiletil) -6 oxo-pteridinil] amino] 3-metoxi-benzamida.

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 el compuesto la sal trihidrocloruro del 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 y el documento D1 no divulga de manera general un grupo de derivados de la pteridinona, donde se incluyen los 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 objeto de la invención.

El Efecto Técnico que logra la diferencia consiste en proporcionar un grupo de derivados del compuesto I 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)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-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 (Fol. 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 (Folio 253, página 2226, columna de la derecha y Folio 254, página 2227 columna de la 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 (Folio 255, página 2229 columna de la 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 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 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 (Ver folios 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)-etil-5,6,7,8 tetrahidro-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)-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)-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.

Dado que las reivindicaciones 3 y 4 no poseen características técnicas esenciales que confieran nivel inventivo frente a la reivindicación 2. Por lo tanto, éstas también se consideran obvias.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6806272	1-4	Nivel Inventivo
D2	Remington Farmacia, 19 Ed. Editorial Panamericana. Tomo I páginas 371 a 373 y Tomo II páginas 2226 a 2231 y 2446	2-4	Nivel Inventivo

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

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

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante (60 días) y presentarla por escrito.

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.



JESÚS FERNÉL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 JUL 2012

Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero.
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón.
Aprobado por: Jesús Fernél García García.

