

RAD: 13-183058- -4	FECHA: 2014-09-08 10:54:38
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto:	Radicación:	13-183058- 4
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	11538
	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/EP2012/051298				
Fecha de Presentación Internacional	27/01/2012				

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:

Descripción:	Radicado No. 13-183058-00000-0000	1/agosto/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-183058-00000-0000	1/agosto/2013
Prioridad:	EP 11152895.6	1/febrero/2011

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.

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 (Fls. 391 a 393) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “DIMALEATO DE 9-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENILAMINO)-7-METOXI-QUINAZOLIN-6-ILOXI]-1,4-DIAZA-ESPIRO[5,5]UNDECAN-5-ONA, SU USO COMO MEDICAMENTO Y PRAPARACIÓN”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de identificar los sólidos cristalinos del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo compuesto de fórmula (I), sus tautómeros y formas cristalinas de este.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/517; A61P11/00; C07D239/70; C07D403/12.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 4 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de la reivindicación 3 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud hace referencia al uso del activo como medicamento, lo cual no es materia patentable, se recomienda a la solicitante realizar las modificaciones correspondientes.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1, 5 y 11 a 15 utiliza la expresión “eventualmente” la cual carece de claridad ya que no es posible determinar en qué situaciones están siendo reivindicados o no los tautómeros del compuesto de fórmula (I). Del mismo modo, no existe evidencia de una posesión verdadera de todos los tautómeros reclamados por parte de la solicitante ya que no se divulga la estructura de los mismos ni sus propiedades físicas características que permitan identificarlos de manera inequívoca.

La reivindicación 2 caracteriza un compuesto cristalino de la fórmula (I) mediante 7 valores d_{hkl} , es pertinente aclarar a la solicitante que esta caracterización es insuficiente. Esto es evidenciado por Bhattacharya¹ provee un gráfico (fig. 11) en 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 tres picos principales de XRPD. De acuerdo con Bhattacharya, alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD son necesarios para identificar una forma cristalina única. Es consecuencia, dos picos de XRPD son insuficientes para caracterizar inequívocamente un polimorfo.

La reivindicación 17 reivindica las combinaciones de medicamentos del compuesto de fórmula (I) con otros principios activos, esta reivindicación carece de claridad, concisión y sustento descriptivo, debido a que no existen ejemplos de estas combinaciones y de su utilidad y ventajas. Del mismo modo, la expresión “combinación” hace referencia tanto a un

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

producto que comprenden dos o más activos, como a la administración secuencial de estos agentes a un individuo, lo cual está relacionado con un método de tratamiento que no es objeto de patente.

7. 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 febrero de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010026029	"Use of Quinazoline Derivatives for the Treatment of Viral Diseases"	11/marzo/2010
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

El documento D1² divulga el compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, el cual puede encontrarse en forma de tautómeros y sales de adición junto con ácidos orgánicos (Pág. 20, compuestos 1.86 y 1.87, Reiv. 2).

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).

8. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° Compuesto y cristal de la fórmula (I), y composiciones que lo contienen (Reivindicaciones 1 a 2 y 16).
- 2° Procedimiento para la preparación estereoselectiva del compuesto de fórmula (I) y sus intermediarios (Reiv. 5 a 15).

No se guarda un concepto común inventivo porque el proceso reclamado puede ser utilizado para elaborar otro producto materialmente diferente, tal como derivados del compuesto de fórmula (I). Del mismo modo, el proceso reivindicado no está dirigido a la obtención de la forma cristalina de compuesto de fórmula (I) reclamado en la reivindicación 2, sino a lograr una forma estereoselectiva no definida de este agente.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Evaluación nivel inventivo grupo 1

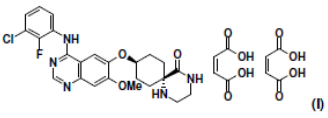
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I), eventualmente en forma de sus

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010026029A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100311&DB=EPODOC&locale=en_EP

tautómeros.

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

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I)  Eventualmente en forma de sus tautómeros.	Los compuestos : (1.86) anti-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (1.87) syn-4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona Los cuales pueden estar en forma de sales de adición.	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)
El compuesto cristalino de fórmula (I) caracterizado porque se manifiestan reflejos en el diagrama de polvo de rayos X con valores d_{hkl} de 7.11, 5.77, 4.69, 4.36, 4.15, 3.85 y 3.61	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 (1.86) anti-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona y (1.87) syn-9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona (Pág. 20, Reiv. 2) e indica que estos pueden encontrarse en forma de sales de adición e hidratos (Pág. 15).

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 establece que el compuesto de fórmula (I) pueda encontrarse en forma de cristal y no se especifican los parámetros del espectro de difracción de rayos X.

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 de las sales dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, consiste en obtener una forma sólida alternativa de un compuesto conocido.

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

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

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo obtener polimorfos de las sales del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona conocido en D1?

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

De acuerdo con el ensayo biológico presentado por la solicitante el compuesto (I) posee una Cl_{50} de 4 nM,. Sin embargo, estos resultados no evidencian una ventaja o superioridad de la sal reivindicada, toda vez que no existen estudios comparativos frente al compuesto base previamente divulgado en el estado de la técnica. Del mismo modo, los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad que ya era conocida como lo es la capacidad de inhibición de la proliferación dependiente de EGFR que se había divulgado previamente en D1 (Pág. 1). En consecuencia, la sal dimaleato cristalina del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona reivindicado se considera una forma sólida alternativa que conserva la misma actividad terapéutica reconocida para este activo.

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 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 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 maleato (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 conocido⁴.

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

En consecuencia, la formación de de sales con la finalidad de modificar las propiedades fisicoquímicas y termodinámicas de los compuestos farmacéuticos ya se había discutido en D2 (págs. 79 y 80), en donde se divulga el anión maleato 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 solvatomorfo 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 de la dimaleato del compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona 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 D2, al compuesto 9-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-1,4-diaza-espiro[5,5]undecan-5-ona, con el fin de determinar la existencia una forma cristalina para este compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión los cristales de la sal dimaleato del compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1 y las composiciones que lo contienen carecen de nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010026029	1, 2 y 16	Nivel inventivo
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	1, 2 y 16	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 2014-09-16

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR