

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-74474- -6	FECHA: 2015-05-16 23:29:30
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: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Asunto: Radicación: 14-74474- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 430
 Oficio: 5360
 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/US2012/054141				
Fecha de Presentación Internacional	07/09/2012				

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. 14-074474-00000-0000	7/abril/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-074474-00000-0000	7/abril/2014
	Radicado No. 14-074474-00001-0000	10/abril/2014
Prioridad:	US 61/532,368	8/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. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Radicado No. 14-074474-00001-0000) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

4. 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. 14-074474-00001-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y EL USO DE LA MISMA” (Radicado No. 14-074474-00001-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar forma polimórficas cristalinas estables del compuesto 1 o del compuesto 2.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida cristalina del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico que comprenden la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o una mezcla de las mismas, composiciones que las contienen y métodos para producir la forma III cristalina pura.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): [A01N37/28](#); [A01N37/40](#); [A61K31/166](#); [C07C243/38](#).

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

La reivindicación 11 se encuentra encabezada como un método para controlar insectos, sin embargo, esta reivindicación se encuentra relacionada con un el uso de un polimorfo de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico de una composición que lo comprende para el control de insectos. Por lo anterior esta reivindicación corresponde a un uso y no es objeto de patente según lo dispuesto en el Art. 14 de la D. 486.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 caracteriza las formas VI por 6 picos del patrón de difracción de rayos X y la forma IX por tan solo 3 picos de dicho patrón. Esta caracterización se considera insuficiente ya que para una identificación completa de un sólido cristalino que permita diferenciarlo de otros cristales del mismo compuesto se requiere como mínimo presentar 10 picos característicos de dicho sólido. 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.

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

La reivindicación 13 no es clara porque reclama un kit, que comprende las formas cristalinas del compuesto N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida cristalina del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico, el cual no se encuentra definido de manera apropiada, porque:

El kit-de-partes está conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. Sin embargo, la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final.

Por lo tanto, la solicitud de protección mediante patente de *un kit-de-partes debe ser considerada como invención elegible para estudio de patentabilidad cuando el centro de la invención es una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes.*

Por lo tanto el “kit que reclama la solicitante no es claro porque no esta basado en la combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos. Sirvase retirar dicha reivindicación.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2009/163592	“Chiral diacylhydrazine ligands for modulating the expression of exogenous genes via an ecdysone receptor complex”	25/junio/2009
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”	2009

El documento D1² divulga los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 6), la anterioridad indica que este compuesto puede encontrarse en diversas formas cristalinas (Párr. [0047]) y da a conocer las condiciones específicas del proceso de recristalización que permite obtener los polimorfos (Párrs. [0113] y [0721]). El producto obtenido puede ser micronizado (Fig. 4).

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. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

2[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009163592&KC=&locale=en_EP&FT=E)
CC=US&NR=2009163592&KC=&locale=en_EP&FT=E

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico, en las formas III a IX.

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

Características esenciales	D1	D2
N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico que comprenden la forma III, la forma IV, la forma V, la forma VI, la forma VII, la forma VIII, o la forma IX, o una mezcla de las mismas.	los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 6)	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)
Las formas III a IX se caracterizan por su espectro de difracción de rayos X en polvo.	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)
Una composición que comprende la forma o las formas de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico	Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina o amorfa de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 20 y 21)	No lo divulga.
Un método para producir la forma III cristalina pura de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, y el método comprende: (a) equilibrar una suspensión de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, cristalina o amorfa, por al menos 0.5 horas en uno o más solventes que forma no solvato alrededor de 26°C o menos; (b) aislar dicha forma III cristalina pura de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.	Los compuestos se preparan siguiendo la metodología propuesta en el ejemplo 1, la cual implica un proceso de recristalización en solventes a temperatura ambiente (Párr [0610]).	Da a conocer los métodos clásicos de preparación de polimorfos, e indica que la cristalización a partir de una solución es el método más comúnmente utilizado en la industria farmacéutica. (Págs. 88 a 93.)

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 D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-

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

etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico (Compuesto 6), la anterioridad indica que este compuesto puede encontrarse en diversas formas cristalinas (Párr. [0047]) y da a conocer las condiciones específicas del proceso de recristalización que permite obtener los polimorfos (Párrs. [0113] y [0721]). El producto obtenido puede ser micronizado (Fig. 4).

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

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y D1 consiste en que la anterioridad no divulga el espectro de difracción de rayos X y demás propiedades físicas de los cristales reivindicados 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 las configuraciones cristalinas reivindicadas consiste en una mayor estabilidad de las formas III, IV y V en una dispersión en solvates a diversas temperaturas. Sin embargo, 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 enseña de manera explícita los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico como favorito y para el cual se había evidenciado su actividad como inductores de la expresión del gene basado en el receptor de ecdisona.

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 los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico previamente divulgados en el documento D1?

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

La solicitante no presenta estudios relacionados con cada una de las formas reclamadas y las composiciones que y kits que los contienen. Los resultados presentados por la solicitante corresponden a la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de los sólidos reclamados mediante el espectro de difracción de rayos X y el estudio de estabilidad (tablas 9, 10 y 11) lo cual no se considera un efecto técnico inesperado o sorprendente ya que es una identificación física básica de un sólido cristalino. En cuanto a la ventaja del interruptor génico del compuesto 1, estos ensayos están relacionados directamente con el agente previamente divulgado en D1 y no con las formas polimórficas reivindicadas.

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).

De igual forma D2 divulga las técnicas de obtención de polimorfos comúnmente utilizadas por la persona versada en la materia e indica que la cristalización es una de las más comunes para la purificación de un producto farmacéutico de los productos de reacción y para la consolidación del producto en una forma cristalina específica con propiedades físicas bien caracterizadas y consistentes (Págs. 88 a 93).

En consecuencia, es evidente que se pretende protección para un nuevo estado cristalino del derivado de los agentes N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico, que aunque no se encontraban divulgados los espectros de difracción de rayos X, estas nuevas configuraciones se derivan de la naturaleza del estado sólido de estas moléculas, 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, a los compuestos N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) o N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-

hidrazida del ácido (S)-3,5-dimetil-benzoico, con la finalidad de determinar las posibles formas cristalinas del mismo, lo cual hace parte de las tareas básicas de preformulación.

En conclusión las formas cristalinas, las composiciones que las contienen y los métodos de obtención de las reivindicaciones 1 a 10 y 12 a 13 carecen de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2009/163592	1 a 10 y 12 a 13	Nivel inventivo
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	1 a 10 y 12 a 13	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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR