

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-205149- -1	FECHA: 2013-11-20 15:38:55
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)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 13-205149- -1
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 21607
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/US2007/071749				
Fecha de Presentación Internacional	21/06/2007				

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:	Radicado No. 08-136743-00000-0000	24/12/2008
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-205149-00000-0000	29/08/2013
Oposiciones:	Radicado No. 08-136743-00005-0000	Gynopharm S.A.S 19/08/2010
Prioridad:	60/817,118 11/765,481	28/06/2006 20/06/2007

Este expediente es una divisional de la divisional 08-136743B, cuya solicitud parenteral corresponde al número 08-136743

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.

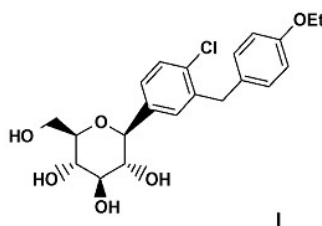
3. Objeto de la invención

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. Para el caso de la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 25 (Radicado No. 13-205149-00000-0000).

Título de la solicitud: “HIDRATOS DEL SOLVATO (S)-PROPILENGLICOL COMO INHIBIDORES DE SGLT2, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DEL MISMO, PROCESOS PARA PREPARAR TALES ESTRUCTURAS CRISTALINAS Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES COMO LA DIABETES”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona estructuras cristalinas del compuesto:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/70; A61P3/10; C07H7/04.

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

El objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el Artículo citado.

5. De la solicitud de patente

Título: Se requiere al solicitante ajustar el título de la solicitud al objeto reclamado.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 caracteriza una estructura cristalina por el tipo de solvato, lo cual no permite identificar claramente el cristal ya que los nombres asignados a cada forma reclamada son arbitrarios. Un cristal 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 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° .

3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN- C^{13}
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado. En consecuencia se recomienda al solicitante hacer una correcta caracterización del cristal desde la reivindicación independiente.

El término “sustancialmente pura” utilizado en las reivindicaciones es ambiguo y no limita el alcance de la reclamación, ni se considera una característica técnica.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Gynopharma S.A.S

El oponente presenta el documento US2004138493 que divulga compuestos útiles como inhibidores de SGLT2 para el tratamiento de la diabetes y las enfermedades relacionadas. Los glucósidos c-arilo pueden estar en un complejo con aminoácidos reactivos. Particularmente el ejemplo 13 revela una muestra concreta de un complejo de L-fenilalanina de un compuesto de fórmula I, como inhibidor SGLT2. El opositor concluye que la anterioridad afecta la novedad, el nivel inventivo y la aplicabilidad industrial de la presente solicitud.

Respuestas del Solicitante

El solicitante indica que las reivindicaciones son novedosas con relación a US2004138493, ya que la presente solicitud reivindica solo cierto alcohol y solvato, hidratos dioles. D1 no enseña ni sugiere los solvatos que se reivindican en la presente solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Esta Superintendencia encuentra que los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad del objeto de esta solicitud; igualmente, esta anterioridad no proporciona información o sugerencias suficientes para que la persona versada en la materia se vea motivada a la realización de los solvatos de la presente solicitud, por lo cual la anterioridad no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

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: 28 de junio de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2002/0137903	C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors and method	26/09/2002
D2	Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26	Crystalline solids. Sudha R. Vippagunta, Harry G. Brittain, David J.W. Grant	2001

El documento D1^[1] divulga compuestos inhibidores de SGLT2, particularmente el compuestos dapagliflozina (resumen, párrafo 20).

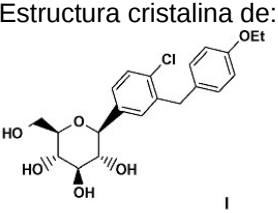
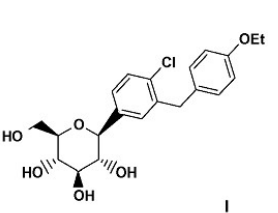
Por su parte, la anterioridad D2² enseña los avances en la identificación y caracterización de hidratos y solvatos (págs. 15 a 17).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una estructura cristalina de un compuesto de fórmula (I):

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

Características esenciales	D1	D2
Estructura cristalina de:  I	 I	Enseña los avances en la identificación y caracterización de hidratos y solvatos (pág. 15). Indica que aproximadamente la tercera parte de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. (pág. 15, introducción a los solvatos e hidratos)
Seleccionada del grupo que consiste de EtOH forma (SA-1), estructura de etilenglicol (EG) (forma SB-2), estructura de 1:2 L-prolina (forma 3), estructura 1:1 L-prolina (forma 6), y estructura de 1:1 hemidrato L-prolina (forma H.5-2), caracterizados por sus dimensiones de celdas.	No lo divulga	Describe las diversas propiedades fisicoquímicas que permiten la caracterización de un cristal, entre las que se encuentra la identificación de la estructura de la celda unitaria (pág. 5, col. derecha).

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 de forma específica el compuesto dapagliflozina el cual es un inhibidor de SGLT2 útil en el tratamiento de la diabetes (resumen).

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 las formas cristalinas de dapagliflosina reivindicadas, exhiben unas dimensiones de celda específicas, mientras que en la anterioridad divulga dicha caracterización.

1[]http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2002137903A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020926&DB=EPODOC&locale=en_EP.
 2[] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X01000977>.
 3 http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

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, debido a que la solicitud carece de información que permita establecerlo.

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 nuevas formas cristalinas de dapagliflozina alternativas a la conocida.

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

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las tablas 5, 9, 15, 16 y 17 describen la estructura de la celda unitaria de los cristales del compuesto dapagliflozina objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una caracterización de las estructuras cristalinas que no permiten establecer que se haya resuelto algún problema mediante los mismos, o que estos posean un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido previamente divulgado en D1.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas del compuesto dapagliflozina o de las composiciones que las contienen reclamadas en la actual solicitud, con respecto a los derivados previamente divulgados en D1.

6. 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 divulga que cada compuesto sólido responde de manera individual a la posible formación de solvatos o hidratos, y algunas formas son más estables en la presencia agua y/o solventes, igualmente no existen programas disponibles para predecir las estructuras de hidratos y solvatos (pág. 18, predicción de la formación de hidratos y solvatos) por lo cual este proceso se fundamenta en la aleatoriedad. En consecuencia, la formación de solvatos no obedece a un diseño racional del solicitante para lograr un compuesto que solucione un problema específico, y aunque se trata de un nuevo estado cristalino correspondiente los solvatos denominados forma SA-1, estructura de etilenglicol (EG) forma SB-2, estructura de 1:2 L-prolina forma 3, estructura 1:1 L-prolina forma 6, y estructura de 1:1 hemidrato L-prolina forma H.5-2, del compuesto de fórmula I, los cristales obtenidos son producto de la aplicación de una tecnología ampliamente reconocida como lo es la recristalización efectuada sobre la molécula y que se basa en la capacidad intrínseca del compuesto para cristalizar en una estructura determinada y retener parte del solvente en la red cristalina. Es así como posteriormente el investigador procede a establecer las propiedades fisicoquímicas del cristal obtenido y plantea una eventual aplicación industrial para el mismo y en consecuencia la identificación del presente cristal no parte de una necesidad o un problema a resolver ya que no involucra un trabajo intelectual previo que permita resolverlo mediante un diseño metodológico racional puesto que los resultados en cristalización son impredecibles.

Adicionalmente el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula (Pág. 5 col.

derecha) y da a conocer los avances en la identificación, predicción y caracterización de polimorfos (págs. 6 a 14).

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 lo divulgado en el documento D1, el cual enseña el compuesto dapagliflozina, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Pág. 15, col. derecha). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la nueva forma cristalina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada fisicoquímicamente, 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, debido a que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas cristalinas del compuesto dapagliflozina reclamado, con respecto a la forma ya conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades.

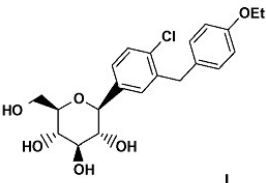
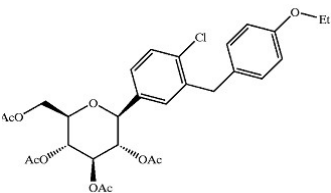
En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula dapagliflozina, que aunque es nuevo por no encontrar reportados los datos de celda unitaria presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual 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.

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 y formación de solvatos revelados en D2, al compuesto dapagliflozina con el fin de determinar la existencia de la otra forma cristalina para el mismo compuesto tal como la reivindicada.

En conclusión la estructura cristalina de fórmula Id de la reivindicación 1 y sus dependientes al igual que las composiciones que la contienen carecen de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 15 a 25 reclaman un proceso para preparar compuestos cristalinos derivados de la fórmula I.

Tabla 2

Características esenciales	D1	D2
Proceso para preparar un compuesto cristalino derivado del compuesto de fórmula I 	Proceso para preparar el compuesto de formula (I) que consiste en reaccionar el compuesto: 	Se ha estimado que aproximadamente un tercio de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. (pág. 15, introducción a solvatos e hidratos)
Que consiste en disolver el compuesto de fórmula I en etanol y enfriar, o disolver en etilenglicol, o en una solución de L-prolina y alcohol, o mediante proceso	Con una base como LiOH o NaOH en un solvente como es una mezcla 1:2:3 de agua/THF/MeOH, o MeOH acuoso o EtOH acuoso.	Los solvatos pueden formarse cuando un solvente orgánico puro o una mezcla de solventes es usada para cristalizar un

criogénico por litiación	(Párrafo 31)	compuesto. (pág. 15, introducción a solvatos e hidratos)
--------------------------	--------------	---

Como se indicó anteriormente, el documento D1 se considera el estado de la técnica cercano porque divulga los procesos para la obtención de los compuestos de fórmula (I) que consiste entre otros en reaccionar el compuesto de fórmula (II) (párrafo 30), con una base como LiOH o NaOH en un solvente como es una mezcla 1:2:3 de agua/THF/MeOH, o MeOH acuoso o EtOH acuoso (párrafo 31).

La diferencia entre la invención, definida en la presente solicitud y el proceso de D1 consiste en que no se especifica como producto la formación de los solvatos denominados forma SA-1, estructura de etilenglicol (EG) forma SB-2, estructura de 1:2 L-prolina forma 3, estructura 1:1 L-prolina forma 6, y estructura de 1:1 hemidrato L-prolina forma H.5-2, del compuesto de fórmula I.

Por su parte, el documento D2 divulga que se ha estimado que aproximadamente un tercio de las sustancias farmacéuticamente activas son capaces de formar hidratos cristalinos. Los solvatos pueden formarse cuando un solvente orgánico puro o una mezcla de solventes se usan para cristalizar un compuesto (pág. 15, introducción a solvatos e hidratos).

El efecto logrado por el proceso reivindicado consiste en la obtención de solvatos de dapagliflozina derivados de la fórmula (I). Sin embargo, la solicitud carece de información que permita establecer una ventaja o efecto técnico inesperado o sorprendente en relación con este proceso y los compuestos obtenidos.

Por lo tanto, el Problema técnico objetivo a resolver consiste en ¿cómo obtener compuestos alterativos tipo solvato a partir del compuesto divulgado en D1 mediante las técnicas reconocidas?.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, con fundamento en las enseñanzas de D2 se encontraría motivada a identificar los posibles solvatos del compuesto de formula (I) mediante los procesos sugeridos en D1 y D2 utilizando diversos solventes orgánicos o sus mezclas en diversos medios, para llegar así al objeto de la reivindicación 12 de la solicitud y sus dependientes. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2002/0137903	1-13 y 15-25	Nivel inventivo
D2	Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001) 3-26	1-13 y 15-25	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 2013-11-26

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez