

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

Señor(a)
INTREXON CORPORATION
notificacionsic@cavelier.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	x	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/054141				
Fecha de Presentación Internacional	7 de septiembre de 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 N° 15-197748-00000-0000	24/agosto/2015
Reivindicaciones:	Radicado N° 15-197748-00000-0000	24/agosto/2015
Prioridad:	Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/532,238 Fecha: 8 de septiembre de 2011	

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

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 X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la 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 estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 15-197748-00000-0000).

Título de la solicitud: “DIACILHIDRAZINA CRISTALINA Y EL USO DE LA MISMA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas 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.

4. De la solicitud de patente

Título

El título de la solicitud hace referencia a usos, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 y carece de concisión ya que caracteriza las formas VI y IX por un muy bajo número de picos de difracción de rayos X. 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

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

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.

Las reivindicaciones 6 y 7 caracterizan las formas cristalinas por el tamaño de partícula, esto no se considera una característica técnica esencial de un polimorfo ya que corresponde a un resultado a alcanzar.

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: 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).

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

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

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 5 consiste en: *“La N-(1-ter-butil-buti)-N’-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico en forma amorfa”* (Radicado N°. 15-197748-00000-0000).

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

Características esenciales	D1
Reiv. 5 <i>La N-(1-ter-butil-buti)-N’-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico en forma amorfa.</i>	Divulga de manera específica el agente: N-(1-ter-butil-buti)-N’-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17, compuesto 5, reiv. 18 y 19; párrs. 0047, 0048, 0235 a 0237, 0313)

De acuerdo con la tabla anterior, el compuesto de la reivindicación 5 había sido divulgado previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 5 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Las formas IV. V, VI, VII. VIII o IX o una mezcla de los mismos de N-(1-terbutil-butil)-N’-(2 -etil -3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimeti 1-benzoico cristalina”* (Radicado N°. 15-197748-00000-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Las formas IV. V, VI, VII. VIII o IX o una mezcla de los mismos de N-(1-terbutil-butil)-N’-(2 -etil -3-metoxi-benzoil)-hidrazida de ácido (R)-3,5-dimeti 1-benzoico cristalina que, donde:	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	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

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

	(Compuesto 6)	biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2)
La forma IV se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 6.83, 10.31, 11.30, 12. 18, 12.98, 13.69, 15.11, 16.23, 17.60, 17.99, 20.70, 21.15, 21.68, 22.71, 23.79. Y 24.86 grados 2θ; La forma V se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 9.38, 12.22, 13.18, 14.98, 17.32, 18.40, 22.41, 23.40, 23.55, 24.63, 24.79, 25.61, 28.02, y 31. 77 grados 2θ; La forma VI se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 9.38, 12.23, 13.25, 17.48, 18.41, y 22.41 grados 2θ; La forma VII se caracteriza per tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 8.18, 9.71, 13.30, 16.22, 17.73, 20.98, 21.20, 22.76, 24.68, 26.72, y 29.39 grados 2θ; La forma VIII se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 10.05, 10.77, 14.06, 16.76, 18.11, 18.32, 18.43, 20.89, 21.71, 21.87, 24.07, 24.90, 28.71 grados 2θ;y La forma IX se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos en 7.06, 15.74, y 18.71 grados 2θ.	No lo divulga	Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo. (Págs. 318)
Reiv. 8 Una composición que comprende las formas o las formas de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico de las reivindicacioens 1-7 y uno o más excipientes. Reiv. 13	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.

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

Un método para hacer la composición, en donde el método comprende mezclar 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 y un excipiente. Reiv. 14 Un kit que comprende la composición de la reivindicación 8, en donde la composición comprende de 0.01 a 99% en peso de dicha forma o formas de de N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico.		
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña de manera específica el compuesto N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17, compuesto 5, reiv. 18 y 19; párrs. 0047, 0048, 0235 a 0237, 0313), 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 las diversas formas cristalinas o polimórficas para este compuesto (Párrs. [0113] y [0721]). El producto obtenido puede ser micronizado lo que permite uniformizar el tamaño de partícula del mismo (Fig. 4). De igual forma, D1 enseña que el compuesto se puede formular mediante una composición farmacéutica que comprende el activo o sus cristales junto con uno o más excipientes tales como un vehículo farmacéuticamente aceptable, y donde dicha formulación puede estar en forma de solución, suspensión, tabletas, cápsulas, ungüentos, elixires, o composiciones inyectables (Reiv. 20 y 21, párr. 0528). Entre los excipientes útiles la anterioridad menciona el miglyol 812, fosfolipon 90G y succinato de tocoferil polietilenglicol 1000 (párr. 0532, 0755, 0533).

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.

El Efecto Técnico que logran las configuraciones cristalinas reivindicadas consiste en una adecuada estabilidad de las formas II, III, IV y V (Ejemplo 13) en una dispersión en solventes a diversas temperaturas. Sin embargo, de acuerdo con los resultados la forma V es la más estable a partir de una mezcla de las formas II, III, IV y V a temperaturas de 25°C, 45°C y 55°C (ver tabla 10). Por otra parte, de acuerdo con los resultados del ejemplo 15 la forma IV del compuesto es inestable a temperaturas entre 60-65°C y se convierte a una mezcla de las formas II y III después de 10 días. 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 el agente N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) como favorito y para el cual se

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

había evidenciado su actividad como inductores de la expresión del gene basado en el receptor de ecdisona, por lo que los resultados presentados por la solicitante en los ejemplos 16 y 17 no son sorprendentes.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo obtener polimorfos alternativos del agente N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico (Reiv. 17) previamente divulgado en el documento D1?

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.

La solicitante no presenta estudios relacionados con cada una de las formas reclamadas y las composiciones que los contienen ni tampoco de los kits reclamados. 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 (Ejemplo 17), estos ensayos están relacionados directamente con el agente previamente divulgado en D1 y no con las formas polimórficas reivindicadas.

En cuanto tiene que ver con los resultados de estabilidad presentados por la solicitante junto con este radicado, esta Superintendencia encuentra que estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico y la forma amorfa son extremadamente interesantes para los científicos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad del agente activo. Sin embargo, se debe aclarar que los resultados presentados por la solicitante no pueden considerarse sorprendentes o inesperados toda vez que el documento D2 indica que 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 del desarrollo farmacotécnico tradicional en preformulación. De igual forma, el documento D2 presenta un listado de las propiedades fisicoquímicas que usualmente difieren entre formas cristalinas (Tabla 2), y explica que cada forma polimórfica de una sustancia tendría un diagrama de energía similar al de la figura 1 (pág. 7):

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

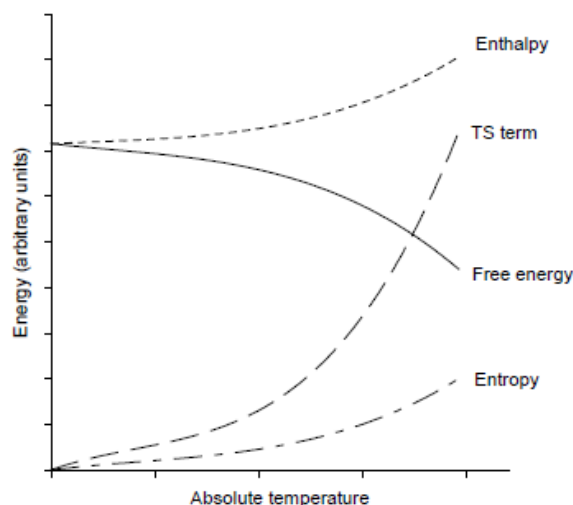


FIGURE 1 Temperature dependence of various thermodynamic functions.

Debido a que cada polimorfo tiene su propio enmallado cristalino, se puede anticipar que los valores de entalpía, entropía y energía libre dados a una temperatura pueden variar entre diversos polimorfos y obviamente entre la forma cristalina y la forma amorfa. En discusión de la estabilidad relativa de los polimorfos y la fuerza impulsora para las transformaciones polimórficas a temperatura y presión constantes, la diferencia en energía libre entre las formas es un factor decisivo, ya que las formas que presentan la menor energía libre son más estables (Figura 1, pág. 7). En consecuencia, los resultados presentados por la solicitante en el estudio de estabilidad no son sorprendentes o inesperados ya que es conocido que las formas cristalinas de una sustancia poseen menor energía libre que la forma amorfa, y en consecuencia son obviamente termodinámicamente más estables que esta última (pág. 44 a 45 Desolvated Solvates).

Las 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).

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

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 nuevos estados cristalinos del agente N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-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, al compuesto N-(1-ter-butil-buti)-N'-(2-etil-3-metoxi-benzoil)-hidrazida del ácido (R)-3,5-dimetil-benzoico, con la finalidad de determinar las posibles formas cristalinas del mismo como se había sugerido en el documento D1, lo cual también hace parte de las tareas básicas de preformulación.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 y 6 a 14 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 2 a 4 y 6 a 14 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2009/163592	5	Novedad
		2 a 4 y 6 a 14	Nivel inventivo
D2	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009	2 a 4 y 6 a 14	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 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.

Oficio N° 3303

Ref. Expediente N° 15197748

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaboró: EMILCE CANO URREGO
Revisó: ANDRÉS GIL HELFFHRITZ
Aprobó: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ