

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

Señor(a)
GILEAD CONNECTICUT, INC.
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - 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/US2014/048733				
Fecha de Presentación Internacional	29 de julio de 2014				

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	16-51186-0000-0000	29 de febrero de 2016
Reivindicaciones:	16-51186-0000-0000	29 de febrero de 2016
	16-051186	10 de agosto de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/860,197 Fecha: 30 de julio de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

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 presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

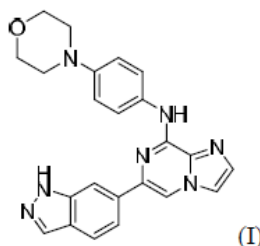
4. Objeto de la invención

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 27 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° 16-051186 del 10 de agosto de 2016).

Título de la solicitud: "POLIMORFO DE LA SAL BIMESILATO DE (6-(1H-INDAZOL-6-IL)-N-4-(MORFOLIN-4-IL)FENILIMIDAZO[1,2-A]PIRAZIN-8-AMINO) Y SUS HIDRATOS" (modificado Radicado N°. 16-051186 del 10 de agosto de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de la sal monomesilato del compuesto de la Fórmula I para desea mejorar la biodisponibilidad oral del compuesto (Radicado N° 16-51186-0000-0000. Pág. 7, párrafo [0004]).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formas físicamente estables del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica aceptable del mismo. (Radicado N° 16-51186-0000-0000. Pág. 7, párrafo [0005]).



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/519; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D487/04.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

Las reivindicaciones 4 - 11 carecen de concisión y sustento descriptivo, debido a que reclaman cualquier sal de bimesilato de la fórmula (I), sin embargo, la descripción evidencia la posesión verdadera de solo algunas formas cristalinas específicas que se han caracterizado mediante los patrones de difracción de rayos X para dichas sales de bimesilato (formas 3 y 7). Se recomienda a la solicitante limitar el alcance de la solicitud con fundamento en la materia ejemplificada y ensayada en la descripción para la cual existe evidencia de obtención real por parte de la solicitante y a su vez caracterizar de manera adecuada los polimorfos reclamados. Una forma cristalina se puede definir 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 interlineales d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el Angulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .
3. Las espectroscopias Raman e IR.
4. La espectroscopia RMN- ^{13}C .
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.

Las reivindicaciones 6, 12, 13 y 21 no son claras pues el término “cualquiera de las reivindicaciones” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.

Las reivindicaciones 4 y 7 no proporcionan información adicional de la invención una con respecto a la otra, se sugiere combinarlas o eliminar una de ellas. El mismo caso es válido para las reivindicaciones 5 y 6; 8 y 11; 9 y 10

Las reivindicaciones 4 – 7 no son claras toda vez que no especifican que el patrón de difracción de rayos X corresponde a la forma polimórfica 3 de la descripción; se sugiere unir estas reivindicaciones de tal manera que se presente un solo patrón de difracción de rayos X y especifique que pertenecen a la forma polimorfa 3.

Las reivindicaciones 8 – 11 no son claras toda vez que no especifican que el patrón de difracción de rayos X corresponde a la forma polimórfica 7 de la descripción; se sugiere unir estas reivindicaciones de tal manera que se presente un solo patrón de difracción de rayos X y especifique que pertenecen a la forma polimorfa 7.

La reivindicación 14 caracteriza el polimorfo por su bioequivalencia, esto corresponde a un resultado a alcanzar y no se considera un elemento técnico esencial de un polimorfo.

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

La reivindicación 15 se relaciona con un proceso de producción del polimorfo, sin embargo, no se aprecian pasos, condiciones de temperatura, presión, tiempo, etc., que permitan diferenciarlo de lo ya conocido en el estado de la técnica. Se sugiere adicionalmente, incorporar a esta reivindicación la información contenida en la reivindicación 22.

Las reivindicaciones 15 y 22 caracterizan el proceso a través del patrón de difracción de la forma polimorfa 3, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar y no se considera un elemento técnico de un proceso.

Las reivindicaciones 15 y 22 no son concisas debido a que el término “disolvente” puede comprender una gran cantidad de compuestos que cumplan con esta función y los cuales no se encuentran contenidos en la descripción.

La reivindicación 20 no es clara toda vez que la proporción de agua y acetona parece estar expresada en unidades de tiempo (a.m).

La reivindicación 25 caracteriza un polimorfo a través de su método de producción, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar y no se considera un elemento técnico de un polimorfo.

La reivindicación 27 no es clara debido a que la expresión “artículo de fabricación” no delimita de manera apropiada la invención, toda vez que no se determina con claridad si es un método de tratamiento, una composición o un kit de partes.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no es suficiente porque las posiciones (grados 2θ) de los picos del patrón de rayos X seleccionados (Radicado N° 16-51186-0000-0000. Pág. 10, párrafos [0011 - 0013]) para las formas polimórficas solicitadas (polimorfos formas 3 y 7) no son bastantes para su caracterización, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl 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° .

Las gráficas soportadas en la descripción, en especial las de las Figuras 1A y 1B son muy borrosas de tal manera que no es posible verificar claramente el valor y la posición de los picos representativos del patrón de difracción de rayos X.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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: julio 30 de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20120220582	"Imidazopyrazine syk inhibitors"	30/Agosto/2012
D2	Art. 1*	"Salt formation to improve drug solubility"	29/Mayo/2007
D3	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

* Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007, 59, 603-616.

El documento D1¹ divulga el compuesto entospletinib, el mismo compuesto de la presente solicitud, útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes (Párrafo [085]); este documento revela que dicho compuesto puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) así como en cualquier forma de sales incluidas fosfato, clorhidrato, sulfato, acetato, lactato, metanosulfonato entre otros(Párrafos [148-150]).

El documento D2² divulga que la formación de sales es el más común y efectivo método de incrementar la solubilidad y disolución de principios activos (Resumen); adicionalmente este documento enseña que la sal de metanosulfonato (mesilato) es más soluble frente a otros tipos de sales en algunos principios activos como el haloperidol (Pág. 605, col. izq. Párrafo 2 y Fig. 2); así mismo, este documento revela los tipos de sales comúnmente usados y aprobados por la FDA desde 1995, en donde las sales de metanosulfonato (mesilato) ocupan el 10% de las sales de principios activos aprobados por esta agencia (Pág. 613, col. izq. Párrafo 1 y Tabla 2).

El documento D3 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); igualmente, 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).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"La sal bimesilato de un compuesto caracterizado porque es de formula (I) ..."* (Radicado N° 16-051186 del 10 de agosto de 2016).

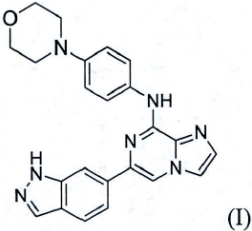
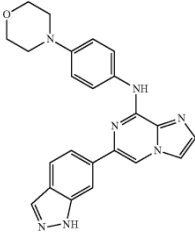
1 <https://patents.google.com/patent/US20120220582A1/en>

2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619064>

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

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

Características esenciales	D1	D2
La sal bimesilato de un compuesto caracterizado porque es de formula (I)  (I)	Un compuesto con la estructura:  (Pág. 184, Reiv. 1)	Divulga que la formación de sales es el más común y efectivo método de incrementar la solubilidad y disolución de principios activos (Resumen)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto entospletinib, el mismo compuesto de la presente solicitud, útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes (Párrafo [085]); este documento revela que dicho compuesto puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) así como en cualquier forma de sales incluidas fosfato, clorhidrato, sulfato, acetato, lactato, metanosulfonato entre otros(Párrafos [148-150]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que no menciona específicamente la sal bimesilato del compuesto de formula (I).

El efecto que se produce con dicha diferencia, parece que es el cambio de la solubilidad del entospletinib.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en D1 para conseguir sales alternativas de este compuesto.

Sin embargo, la formación de sales de principios activos ya está divulgada en el documento D2 que enseña que la formación de sales es el más común y efectivo método de incrementar la solubilidad y disolución de principios activos (Resumen); adicionalmente este documento enseña que la sal de metanosulfonato (mesilato) es más soluble frente a otros tipos de sales en algunos principios activos como el haloperidol (Pág. 605, col. izq. Párrafo 2 y Fig. 2); así mismo, este documento revela los tipos de sales comúnmente usados y aprobados por la FDA desde 1995, en donde las sales de metanosulfonato (mesilato) ocupan el 10% de las sales de principios activos aprobados por esta agencia (Pág. 613, col. izq. Párrafo 1 y Tabla 2). Igualmente, es conocido que una forma salina la mayor parte de las veces imparte mayor solubilidad en agua, es menos toxica o disminuye la velocidad de disolución lo que podría beneficiar a los químicos y formuladores.

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el generar otros tipos de sales de entospletinib (incluida la de metanosulfonato (mesilato)) del documento D2 con el compuesto divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 y 3 son afectadas por el documento D1 toda vez que revela que el entospletinib puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) y por el documento D2 que enseña el uso de las sales en la elaboración de principios activos (Resumen).

La reivindicación 4 consiste en: *“La sal bimesilato de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizada porque ...”* (Radicado N° 16-051186 del 10 de agosto de 2016).

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

Características esenciales	D1	D3
La sal bimesilato monohidrato caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que comprende 13.8, 16.9, 22.9 y 26.1 (+/- 0.2° 2θ)	No lo divulga	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 (Pag. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto entospletinib, el mismo compuesto de la presente solicitud, útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes (Párrafo [085]); este documento revela que dicho compuesto puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) así como en cualquier forma de sales incluidas fosfato, clorhidrato, sulfato, acetato, lactato, metanosulfonato entre otros (Párrafos [148-150]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que no menciona específicamente el cristal de la sal bimesilato del compuesto de formula (I).

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina de la sal de bimesilato monohidrato del compuesto de formula (I) no se puede apreciar.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en; ¿Cómo desarrollar polimorfos de las sales del compuesto formula (I) conforme a las enseñanzas de D1?

Adicionalmente, el documento D3 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

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

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 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 acuerdo con la información suministrada en la solicitud, es pertinente aclarar que los resultados presentados por la solicitante no evidencian una ventaja o superioridad de las formas cristalinas reivindicadas, toda vez que los resultados presentados corresponden a la determinación de una propiedad física intrínseca de las sales sometidas a estudio como lo son la higroscopicidad, solubilidad y la estabilidad térmica de la cual se sabe que varía entre diversos polimorfos, esto no corresponde a una ventaja real frente al fármaco base el cual ya era conocido y cuya actividad no varía en relación con sus polimorfos luego de su administración a la persona que lo requiere. Por lo tanto, la solicitud carece de información que permita evidenciar un efecto técnico real del cristal de la sal bimesilato monohidrato del compuesto de fórmula (I), en relación con la actividad biológica del fármaco bajo esta modificación o frente a formas cristalinas ya conocidas en D1. Es de resaltar que el estudio de farmacocinética en el modelo perro no revela de manera contundente una característica técnica sorprendente sobre otras formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) ya que no es claro si el resultado obtenido obedece al cambio de la estructura cristalina o al cambio de sal (de monomesilato a bimesilato).

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3 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 mencionadas en la Tabla 2 (Pag.3) y entre las cuales se encuentra la estabilidad como propiedad cinética. 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 del trabajo rutinario del formulador.

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D1, el cual da a conocer formas cristalinas salinas e hidratadas del compuesto de fórmula (I) de la solicitud, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en D3 para identificar otras sales y posibles formas cristalinas de la molécula en cuestión, que además pueden ser caracterizados por métodos cristalográficos, de espectroscopia vibraciones (Pag.318). De tal manera que

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

no es posible concluir que la identificación de un nuevo derivado cristalino envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de formar sales y polimorfos es una propiedad intrínseca de dicho compuesto; es decir, la identificación de los cristales de las sales del compuesto de formula (I) 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 las ventajas reales de los sólidos reclamados, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado a una mejora en sus propiedades o actividad, más aun teniendo en cuenta que es ampliamente conocido que las sales y los polimorfos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes entre las que se encuentra la estabilidad y la solubilidad.

De este modo, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino de la sal bimesilato monohidrato del compuesto de formula (I), que, aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X de los polimorfos reivindicados, estas nuevas configuraciones solidas se derivan 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 D3 ya ensenaban 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 al compuesto de formula (I), con el fin de desarrollar sales y formas cristalinas alternativas para este compuesto tal como las reivindicadas.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 5 – 14 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 26 es afectada por el documento D1 toda vez que divulga composiciones farmacéuticas para el entospletinib (compuesto de la formula (I) de la presente solicitud) (Pág. 185, Reiv. 2).

En conclusión, las sales y los polimorfos de las reivindicaciones 1 – 14 y 26, carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 – 14 y 26 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 20120220582	1 – 14 y 26	Nivel Inventivo

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186

D2	Art. 1*	1 - 3	Nivel inventivo
D3	H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY	4 - 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.

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,

Oficio N° 11455

Ref. Expediente N° 16051186



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)