

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

Oficio N° **15491**

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

Señor(a)
GILEAD SCIENCES, INC.
notificacionespatentes@lloredacamacho.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/US2015/000162				
Fecha de Presentación Internacional	22 de diciembre de 2015				

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	NC2017/0006099	20 de junio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006099	20 de junio de 2017

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

Oficio N° **15491**

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

	NC2017/0006099	15 de septiembre de 2017
	NC2017/0006099	25 de octubre de 2018
Dibujos:	NC2017/0006099	20 de junio de 2017
Prioridad(es):	17/12/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/269,066 23/12/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/096,406	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud 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 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 2 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0006099 de 25 de octubre de 2018).

Título de la solicitud: “FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR ASK1” (NC2017/0006099 de 20 de junio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar formas solidas alternativas del compuesto inhibidor de ASK1 estable física y químicamente.

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

Oficio N° 15491

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la Forma I del Compuesto I, caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos:

8.9, 10.0, 13.1, 13.9, 15.0, 16.7, 17.8, 18.6, 18.8, 21.3, 21.6, 22.2, 22.8, 23.7, y 29.0 $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/14, C07D 413/12, A61P 3/00, A61P 13/12, A61P 1/16, A61K 31/42, A61K 31/44.

4. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 no es clara debido a que su preámbulo es el nombre químico del compuesto a reivindicar. Se sugiere que el preámbulo de esta reivindicación sea: “El compuesto de forma cristalina” o el que el solicitante considere que dará claridad a la reivindicación.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 23/12/2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013112741	Apoptosis signal-regulating kinase inhibitor	01/08/2013
D2	H.G. Brittain	“Polimorfismo en sólidos farmacéuticos”	2009

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

Oficio N° 15491

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

El documento D1 divulga compuestos de formula I que tiene actividad inhibitoria de ASK1, y su uso en el tratamiento de enfermedades renales, nefropatía diabética y fibrosis real (Abstract).

<https://register.epo.org/application?documentId=EUY0T93M8355FI4&number=EP13703675&lng=en&npl=false>

El documento D2 divulga enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas, igualmente, da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Pág. 1-4, 15-19 y 318-430).¹

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6- (4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma I del Compuesto I) caracterizada por...”. (NC2017/0006099 de 25 de octubre de 2018).

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

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

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

Oficio N° 15491

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6- (4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida cristalina (Forma I del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.9, 10.0, 13.1, 13.9, 15.0, 16.7, 17.8, 18.6, 18.8, 21.3, 21.6, 22.2, 22.8, 23.7, y 29.0 °2θ ± 0,2 °2θ, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- Kα a una longitud de onda de 1,5406 Å	Compuesto de formula I llamado 5- (4-ciclopropil-1H imidazol-1-il) -N- (6- (4-isopropil-4H-1, 2,4-triazol-3-il) piridin-2-il) -2-flúor-4 -metilbenzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. (Reiv. 1) Sintetizadas con ácidos como fumárico, maleico y sulfúrico, y sales como hidrocloreuro (pág. 7, líneas 5-10)	Divulga las propiedades fisicoquímicas que pueden exhibir las diferentes formas físicas tales como polimorfos, solvatos, formas anhidras, entre otros. (pág. 318-340)
--	---	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il) piridin-2- il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Reiv. 1; Pág. 1, Líneas 1-5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en la forma I del compuesto I anhidro.

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

Oficio N° **15491**

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

No es posible evidenciar un efecto técnico por causa de esta diferencia, de acuerdo a la información divulgada en la descripción.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar las formas solidas amorfas del compuesto I divulgadas D1 para obtener formas sólidas cristalinas del compuesto I?

Sin embargo, la anterioridad D2 ya enseñaba que la obtención de polimorfos es una actividad usual en la industria farmacéutica, ya que los diferentes cristales de una misma sustancia varían en propiedades tales como la solubilidad, la estabilidad y la higroscopicidad, entre otras. (pág. 318-340)

Es importante resaltar que el solicitante divulga en la descripción ensayos clínicos que ratifican la actividad de inhibición de ASK1 (pág. 85). Sin embargo, estos ensayos no indican si se está usando la forma I cristalina del compuesto 1. Tampoco indican cual es el efecto sorprendente o diferente en cuanto a la anterioridad, como por ejemplo, los ensayos bilógicos que ya estaban divulgados en D1, los cuales ya evidencian la actividad inhibitoria del compuesto I.

En este orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto I, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración sólida 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 ya conocida con anterioridad.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría aplicar las enseñanzas sobre obtención de polimorfos del documento D2 en el compuesto de Formula I divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia.

Las reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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

Oficio N° 15491

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

Las reivindicaciones 1 –2 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

Las reivindicaciones 1-2 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 se afecta
D1	WO2013112741	1-2	Nivel Inventivo
D2	H.G. Brittain	1-2	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a D1

1. El señor solicitante argumenta que “...D1 no señala en ningún lado la forma cristalina I del compuesto I, ni siquiera menciona alguna de las formas cristalinas de dicho compuesto”

Se aclara que, como se manifestó en el examen de patentabilidad, de acuerdo al conocimiento del experto en la materia que conoce los documentos D1 y D2, la obtención de polimorfos es una práctica habitual en la industria farmacéutica, lo cual indica que el hecho de que esta invención se trate de un compuesto que no es nuevo, obtener una forma cristalina del mismo no es inventivo. Si bien la forma cristalina reivindicada es nueva, esta forma cristalina no tiene nivel inventivo.

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

Oficio N° 15491

Ref. Expediente N° NC2017/0006099

2. El señor solicitante afirma que *"...la Forma I del Compuesto I era químicamente estable durante el estudio, con impurezas totales/productos de degradación que permanecían entre 0,0% y 0,3%. El patrón XRPD de todas las muestras de 12 meses no mostró evidencia de cambio de forma. Estos resultados indican que la Forma I del Compuesto I es físicamente estable durante 12 meses en condiciones abiertas a las temperaturas y humedades evaluadas."*

Se aclara que tiene razón porque en cuanto a lo que afirma sobre la estabilidad física, sin embargo, los resultados mostrados por el solicitante no demuestran un efecto sorprendente sobre la estabilidad del compuesto de fórmula I por estar cristalizado en la forma I, pues estos resultados no fueron comparados con respecto a las formas del compuesto I, conocidas en el estado de la técnica que podrían mostrar la misma estabilidad o una estabilidad superior.

Por las razones anteriormente mencionadas, este despacho mantiene su objeción de falta de nivel inventivo para la presente invención.

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

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

Oficio N° **15491**

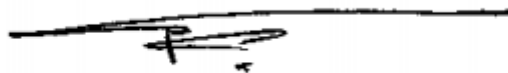
Ref. Expediente N° NC2017/0006099

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ
Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA