

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

Señor(a)
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COCRISTAL, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO, Y MEDICAMENTO QUE CONTIENE DICHO COCRISTAL”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/JP2016/089224

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): JP 2015-252658 24 de diciembre de 2015.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 16 del radicado N° NC2018/0006473 del 22 de junio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar compuestos derivados de triazolona de piridinilo con mejores propiedades de disolución y capacidad de absorción oral inhibidores de inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones pueden implicar el sistema inmune y la inflamación.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto cocrystal (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3 il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un método de producción del mismo, con mejores propiedades de disolución y absorción oral.

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0006473 el 22 de junio de 2018, tituló la invención como: “COCRISTAL, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO, Y MEDICAMENTO QUE CONTIENE DICHO COCRISTAL”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se



Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

sugiere el título siguiente: “COCRISTAL DEL COMPUESTO (S)-3-(1-((1-ACRILLOILPIRROLIDIN-3-IL)OXI)ISOQUINOLIN-3-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOL-5(4H)-ONA, MÉTODO DE PRODUCCIÓN DEL MISMO Y FORMULACIONES QUE CONTIENEN DICHO COCRISTAL”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 - 10 no son claras, porque en las reivindicaciones de la forma cristalina, esta debe ser debida y completamente caracterizadas por el patrón de difracción de rayos X debe incluir los ángulos 2θ correspondientes de al menos 10 picos que permitan caracterizar y diferenciar la forma cristalina.
- La reivindicación 1 no es concisa, ya que los términos “*ácido orgánico*”, abarcarían una indeterminada cantidad de compuestos con dichas funciones, dando la posibilidad de múltiples compuestos que no se encuentran sustentados. Se sugiere restringir la solicitud a los componentes que han sido probados, es decir, los que se encuentran debidamente sustentados.
- Las reivindicaciones 3 – 6, 12 no son claras, porque el término “*de forma opcional*” no permite definir correctamente la pertinencia de la característica y no limita el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere eliminar la palabra y solo dejar las sustituciones que han sido sintetizadas y probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.
- La reivindicación 4 – 6 y 15 no son concisas, ya que el término “*por lo menos un*”, es un término impreciso por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de diciembre de 2015, que corresponde a la fecha de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2014/164558	“Pyridinyl and fused pyridinyl triazolone derivatives”	09 de octubre de 2014
D2	YADAV A. V., et al. <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	“Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients”	01 de julio de 2009

El documento D1¹ divulga compuestos derivados piridilo y de piridinilo triazolona fusionados, que son inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), a composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos para su preparación, así como su uso en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, enfermedades autoinmunes,

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/050543655/publication/WO2014164558A1?q=WO2014164558>.

Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

trastornos inflamatorios, cáncer de proliferación no maligna y otras condiciones asociadas con BKT (Resumen y Pág. 1, párr. [0001]).

El documento D2² divulga mecanismos de formación de cocristales, métodos de preparación de cocristales, así como las ventajas de los cocristales sobre las sales, solvatos (hidratos), dispersiones sólidas y polimorfos y aplicación de cocristales para modificar las características fisicoquímicas de los ingredientes farmacéuticos activos (Resumen).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un cocrystal de (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal con el compuesto mencionado con anterioridad”* (Radicado N° NC2018/0006473 el 22 de junio de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un cocrystal de	Un cocrystal (pág. 22, párr. [0083]).	Un cocrystal (pág. 360, columna izq., líneas 38 - 41).
(S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona	El compuesto (5)-3-(1-((1-acryloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1-H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (pág. 61, ejemplo 5).	clorhidrato de fluoxetina (Pág. 365, columna izq., líneas 20 y 21) itraconazol (Pág. 365, columna der., línea 35) teofilina (Pág. 367, columna izq., línea 11)
y un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal	No menciona	Cocrystalización con ácido benzoico (1:1), ácido succínico (2:1) y ácido fumárico (2:1) (Pág. 365, columna izq., líneas 36 y 37). Cocristales con ácidos 1,4-dicarboxílicos (Pág. 365, columna der., líneas 35 - 37) Cocristales preparados con ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido glutárico (Pág. 367, columna izq., líneas 11 – 13).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto (5)-3-(1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)oxy)isoquinolin-3-il)-1-H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona (pág. 61, ejemplo 5) para inhibir la tirosina quinasa de Bruton (BTK) y usarlo en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, cáncer de proliferación no maligna y otras condiciones asociadas con BKT (Pág. 1, párr. [0001]), este documento también divulga que dicho compuesto puede ser preparado en forma de cocrystal (pág. 22, párr. [0083]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que en la solicitud el cocrystal en su estructura comprende un ácido orgánico que cocrystaliza con el principio activo.

²Yadav, A. V., et al. (2009). Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(4), 359. Recuperado de <https://www.ijpsonline.com/articles/cocrystals-a-novel-approach-to-modify-physicochemical-properties-of-active-pharmaceutical-ingredients.pdf>

Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

El efecto que se logra al incluir un ácido orgánico que cocrystaliza con el principio activo es mejorar la propiedad de disolución en comparación con el compuesto 1, (S)-3-(1-((1-acriloilpirrolidin-3-il)oxi)isoquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona solo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de mejorar su propiedad de disolución?

Sin embargo, el incluir el para obtener el un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la cocrystalización de un principio activo tales como clorhidrato de fluoxetina (Pág. 365, columna izq., líneas 20 y 21), itraconazol (Pág. 365, columna der., línea 35) o teofilina (Pág. 367, columna izq., línea 11) en conjunto con ácido benzoico (1:1), ácido succínico (2:1) y ácido fumárico (2:1) (Pág. 365, columna izq., líneas 36 y 37), ácidos 1,4-dicarboxílicos (Pág. 365, columna der., líneas 35 - 37), ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico y ácido glutárico (Pág. 367, columna izq., líneas 11 – 13). D2 también divulga que los cocristales son multicomponentes cristales basados en interacciones de enlace de hidrógeno sin la transferencia de iones de hidrógeno para formar sales (pag. 360, columna izq., líneas 22 – 25), así mismo que los cocristales mejoran las propiedades farmacéuticas tales como estabilidad química, solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad (pág. 360, columna der., Líneas 1 - 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un ácido orgánico capaz de formar un cocrystal del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que se cocrystaliza con ácido acetilsalicílico (relación molar 1: 1) por suspensión o bajo condiciones de reflujo (pág. 366, columna izq., líneas 30 – 32).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/164558	1 a 11	Nivel Inventivo
D2	YADAV A. V., et al. <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	1 a 11	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo

Oficio N° **5200** de **20 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0006473		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/JP2016/089224		22 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 24/12/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante									
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 - 16					
Palabras clave utilizadas				Chemical structure, cocrystal, pyridinyl triazolone derivative, inhibitor of Bruton's tyrosine kinase.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 401/14, A61K 31/4725, A61P 35/00, C07C 65/05, C07C 65/10, C07C 55/08, C07C 57/145, C07C 59/245, C07C 59/265, C07C 59/54				
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
ISA	WO2014164558	09/10/2014	1 - 11	Resumen y Pág. 1, párr. [0001], pág. 22, párr. [0083], pág. 61, ejemplo 5.				Y	
	YADAV A V., ET AL	01/07/2009	1 - 11	Resumen, pág. 360, columna izq., líneas 38 – 41, Pág. 365, columna izq., líneas 20 y 21, Pág. 365, columna izq., líneas 36 y 37, columna der., líneas 35 - 37), Pág. 367, columna izq., líneas 11 – 13, pág. 366, columna izq., líneas 30 – 32				Y	
		Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P., Kulkarni, P. V., & Sakhare, S. S. (2009). Co-crystals: a novel approach to modify physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients. <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 71(4), 359.							
Espacenet	US 2007/0026078	01/02/2007		-				A	
Googlepatents	US 7,718,662	18/05/2010		-				A	
	US 9,138.436	22/09/2015	-	-				A	
	US 2009/031844	24/12/2009	-	-				A	
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.									

Oficio N° 5200 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0006473

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (01/04/2020)	
Examinador: Diana Patricia Rey Padilla	