

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

Señor(a)
H. LUNDBECK A/S

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MAGL.”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/061875
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de noviembre de 2017.
PRIORIDAD: 16/11/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/423,126

i. Revocatoria directa del Oficio N° 9838 del 28 de junio de 2021

Mediante el Oficio N° 9838 del 28 de junio de 2021 esta Dirección notificó los resultados del examen de patentabilidad y las objeciones a la patentabilidad de la solicitud de patente de invención contenida en el radicado de la referencia en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Ahora bien, de una revisión oficiosa de las actuaciones desarrolladas dentro de la presente solicitud de patente por parte de esta Dirección, encuentra que, en el acto de trámite antes citado, el mismo se dirigió a la sociedad ABIDE THERAPEUTICS, INC.; que si bien, en su momento fue el solicitante inicial, tampoco es menos cierto que el 15 de febrero de 2021 bajo el radicado NC2021/0001818 se presentó una modificación por parte de la apoderada de la sociedad **H. LUNDBECK A/S**, informando el traspaso de la presente solicitud en su favor.

Siendo así, es claro que el oficio de requerimiento debió ser dirigido al solicitante actual de conformidad con la modificación antes indicada, motivo por el cual, dicho acto de trámite, en efecto resulta en un error dentro de la actuación administrativa que implicaría una violación al derecho del debido procedimiento administrativo en cabeza del nuevo solicitante, quien no ha sido notificado en debida forma del acto de trámite ya indicado.

En este sentido es necesario traer a colación el artículo 41 de la Ley 1437 de 2011 - Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo-, por medio del cual se habilita a la Administración para realizar la corrección de irregularidades en el marco de la actuación administrativa a petición de parte o de oficio, como resulta ser el presente caso, para lo cual se podrán adoptar las medidas necesarias para adecuar la actuación a derecho y permitir el normal curso de la misma hasta su finalización.

Siendo así, esta Dirección encuentra que se hace necesario en el marco de la normativa antes citada revocar de manera directa y oficiosamente el Oficio N° 9838 del 28 de junio de 2021 de conformidad con lo expuesto en precedencia, siendo competente para adelantar tal actuación de manera oficiosa, toda vez que se cumplen los supuestos del artículo 93 de la Ley 1437 de 2011, como quiera que aquel fue emitido por esta misma Autoridad, así como, en atención a la naturaleza del acto de trámite aquel no requiere de autorización por parte del solicitante en la medida que no se ha definido o consolidado ninguna situación de derecho.

Por lo tanto, esta Oficina encuentra que es procedente revocar en su totalidad el Oficio N° 9838 del 28 de junio de 2021 y en su lugar efectuar un nuevo requerimiento en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, dirigido al solicitante actual de



Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

conformidad con la modificación presentada el 15 de febrero de 2021 bajo el radicado N° NC2021/0001818, en los siguientes términos:

ii. Oficio de requerimiento por no patentabilidad (Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000)

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 3 del radicado N° NC2019/0005045 del 31 de marzo de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar una nueva forma cristalina del compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, que actúa como inhibidor de la monoacilglicerol lipasa (MAGL).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

2. De la solicitud de patente

2.1. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal)

La descripción no divulgó la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla. Porque no divulgó de forma específica la manera de obtener el cristal del compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. Según el ejemplo 1, dicho compuesto se obtiene de acuerdo con la publicación WO 2013/103973, más adelante se asegura que el análisis de XRPD (Figura 1) de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró que la base libre es cristalina. Pero no se define cómo se obtuvo el cristal, ¿cómo se obtuvo la forma 1 del compuesto 1? Si bien en la página 25 de la descripción, se menciona que “...se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 1 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 °C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5 °C a aproximadamente 15 °C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5)



Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

opcionalmente secado...” y algunas precisiones posteriores; dicha información es insuficiente para que un técnico medio pueda reproducir el objeto de la solicitud. Ese método presentado de forma general no precisa solventes, antisolventes, temperaturas, tiempos, control de agitación y otros parámetros que son determinantes en la obtención de un cristal. El solicitante no divulgó la invención completamente.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud 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	WO2013103973	Carbamate compounds and of making and using same	11 de julio de 2013
D2	Brittain 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	2009

El documento D1¹ divulga compuestos y composiciones que pueden ser moduladores de MAGL y/o ABHD6 y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los incluyen (Resumen).

El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 318 a 430).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, en donde la forma cristalina es sal monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6 ° 2-Theta, 9.2 ° 2-Theta, 9.5 ° 2-Theta, 11.7 ° 2-Theta, 12.6 ° 2-Theta, 14.3 ° 2-Theta, 15.6 ° 2-Theta, 16.2 ° 2-Theta, 16.7 ° 10 2-Theta, 17.2 ° 2-Theta, 18.5 ° 2-Theta, 19.0 ° 2-Theta, 19.6 ° 2-Theta, 19.8 ° 2-Theta, 20.4 ° 2-Theta, 20.7 ° 2-Theta, 21.6 ° 2-Theta, 22.5 ° 2-Theta, 23.5 ° 2-Theta, y 27.7 ° 2-Theta.” (Radicado N° NC2019/0005045 del 31 de marzo de 2021).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2013103973A1/en?q=wo2013103973>

²<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

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

Características esenciales	D1	D2 (Todo el texto)
Una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, en donde la forma cristalina es sal monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2	Compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. Ejemplo 82. Puede presentarse como cristal [0043]	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico polimorfismo y solvatomorfismo
patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6 ° 2-Theta, 9.2 ° 2-Theta, 9.5 ° 2-Theta, 11.7 ° 2-Theta, 12.6 ° 2-Theta, 14.3 ° 2-Theta, 15.6 ° 2-Theta, 16.2 ° 2-Theta, 16.7 ° 10 2-Theta, 17.2 ° 2-Theta, 18.5 ° 2-Theta, 19.0 ° 2-Theta, 19.6 ° 2-Theta, 19.8 ° 2-Theta, 20.4 ° 2-Theta, 20.7 ° 2-Theta, 21.6 ° 2-Theta, 22.5 ° 2-Theta, 23.5 ° 2-Theta, y 27.7° 2-Theta	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos derivados de carbamato como inhibidores de MAGL, específicamente se divulga el compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (ejemplo 82). Asimismo, se indica que estos derivados pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se divulga además que, en una realización, el compuesto es amorfo. En otra realización, el compuesto es un solo polimorfo. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos y en otra realización el compuesto está en forma cristalina [0043]. Además, divulga que estos derivados pueden estar en forma de sales, como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, seleccionadas entre malato, oxalato, cloruro, lactato, citrato, tartrato, oleato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, fumarato, formiato, benzoato, glutamato, entre otros [0039].

D1 da a conocer la utilidad de dichos derivados para el tratamiento de diversas enfermedades o trastornos, tales como dolor agudo o crónico, obesidad, trastornos metabólicos, trastornos alimentarios, trastornos neurodegenerativos como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos mentales como esquizofrenia y depresión, glaucoma, trastornos inflamatorios, incluyendo dolor y trastornos psicológicos como trastornos de ansiedad, entre muchos otros [0086]-[0096].

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el compuesto de D1 consiste en que el compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo se presenta como un cristal en su forma de sal monohidrocloruro y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6 ° 2-Theta, 9.2 ° 2-Theta, 9.5 ° 2-Theta, 11.7 ° 2-Theta, 12.6 ° 2-Theta, 14.3 ° 2-Theta, 15.6 ° 2-Theta, 16.2 ° 2-Theta, 16.7 ° 10 2-Theta, 17.2 ° 2-Theta, 18.5 ° 2-Theta, 19.0 ° 2-Theta, 19.6 ° 2-Theta, 19.8 ° 2-Theta, 20.4 ° 2-Theta, 20.7 ° 2-Theta, 21.6 ° 2-Theta, 22.5 ° 2-Theta, 23.5 ° 2-Theta, y 27.7° 2-Theta. No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

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 obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta el documento 2, que divulga particularmente que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que 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), se incluyen: higroscopicidad, estabilidad, 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 polimorfos de una sustancia dada tienen propiedades físicas diferentes que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Ahora bien, es bien reconocido en la técnica que las características químicas, biológicas y físicas de los fármacos pueden manipularse convirtiéndolos en una sal óptima que debe seleccionarse en función de sus propiedades fisicoquímicas, solubilidad, velocidad de disolución y procesabilidad en la forma de dosificación. Existe una amplia gama de contraiones formadores de sales pertenecientes a la categoría de "Generalmente considerado seguro" (GRAS) y entre ellos se encuentran las sales derivadas de cloruro y los fumaratos, de forma tal que, la formación de esas correspondientes sales entra en la categoría de optimización rutinaria de producto³.

Todo sumado a que desde el documento 1 hay enseñanzas determinantes en cuanto a que los derivados de carbamatos, tales como el compuesto 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, podrían estar en formas cristalinas, y como sales, hace que el cristal de la reivindicación 1 se derive de forma obvia partir del estado del arte y no sea inventivo.

El mismo tipo de análisis es válido para el cristal de la reivindicación 2.

La reivindicación 3 no menciona alguna característica que aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1 o 2, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

5. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

3 Black SN, Collier EA, Davey RJ, Roberts RJ. Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts. *J Pharm Sci.* 2007 May;96(5):1053-68. doi: 10.1002/jps.20927. PMID: 17455329.

N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. York, Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 59, Issue 7, 2007, Pages 617-630, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011>.

Vijaykumar K. Parmar & Shailesh A. Shah (2013) Hydrochloride salt co-crystals: preparation, characterization and physicochemical studies, *Pharmaceutical Development and Technology*, 18:2, 443-453, DOI: 10.3109/10837450.2012.696270



Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013103973	1-3	Nivel inventivo
D2	Brittain 2009	1-3	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a la objeción de la Descripción

Esta Oficina mantiene el requerimiento por falta de divulgación completa de la materia reclamada. Esto teniendo en cuenta que la obtención del compuesto 1 Forma 1 [base libre] es la materia prima inicial a partir de la cual se obtienen las otras formas cristalinas reclamadas. Si no se conoce el procedimiento exacto para llegar al compuesto 1 no se podrían obtener los cristales reclamados. Y tal como ya se explicó, la descripción no divulgó el proceso de obtención del compuesto en detalle, si bien se mencionan algunas etapas de forma general, esa información es insuficiente para reproducir la invención. Se le recuerda al solicitante que la descripción debe divulgar la invención de manera clara y completa para que pueda ser reproducida por el técnico medio en la materia, sin necesidad de mayor esfuerzo o experimentación.

Respecto a la falta de Novedad

Esta Oficina reconoce la novedad de la materia reclamada frente al documento 1.

Respecto a la falta de Nivel Inventivo

Argumentos respecto a D1

El solicitante explica que la materia reclamada sí involucra un efecto técnico sorprendente, el cual es presentado en las páginas 83 a 93 de la descripción, e indica específicamente que: *“Parece que el examinador está adoptando la posición de que, dado que la persona experta conoce las formas sólidas, es lo mismo que la persona experta podría saber qué formas sólidas específicas se pueden fabricar y cuáles son sus propiedades. Ante ello, el solicitante está totalmente en desacuerdo. Partiendo de la técnica anterior, el examinador no puede predecir que se pueden fabricar dos sales: sal de HCl y sal de fumarato ni qué sal específica es la más estable ligada a su caracterización XRPD, que es clave en el desarrollo farmacéutico. Por lo tanto, el solicitante sólo puede ver el análisis del examinador como hecho en retrospectiva y, por lo tanto, las reivindicaciones propuestas son novedosas e inventivas.”*

Frente a estas argumentaciones esta Oficina considera que el solicitante hace un análisis y una conclusión apresurada, desconociendo las claras enseñanzas del documento 1 y hace ver que el análisis realizado por este Despacho tiene en cuenta únicamente el conocimiento el campo técnico relacionado con polimorfismo. Pero realmente, la persona medianamente versada en la materia no parte de los conocimientos generales en el campo de cristales y polimorfismo, lo que es cierto es que tiene suficiente información en D1 para poder plantearse de manera obvia los cristales reclamados.

El documento 1 no sólo divulga derivados de piperazina como inhibidores de MAGL, sino que específicamente da a conocer el compuesto de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

Oficio N° **10243** de **2 de julio de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

(ejemplo 82). Además, enseña que esos derivados pueden presentarse en formas cristalinas y pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, refiriendo específicamente: sales de fumarato y clorhidrato.

Así entonces, el técnico medio utiliza el conocimiento general del campo técnico en cuanto a formulación, formaciones de sales y polimorfismo, para guiar su experimentación hacia la obtención de una sal cristalina, que ya ha sido propuesta desde D1, en búsqueda del mejoramiento de alguna propiedad, ya sea solubilidad o estabilidad, el técnico medio sabe *a priori* que al buscar un polimorfo o una sal o ambas, puede mejorar estas propiedades y superar problemas de formulación. Se aclara que no solo el documento 2, refleja los conocimientos generales del campo técnico, sino que todas las referencias citadas en el informe de búsqueda dan cuenta de ello. En este sentido, queda claro que el análisis realizado está lejos de ser un análisis retrospectivo, por el contrario, se basó en las enseñanzas del documento 1 que en combinación con el conocimiento general en el campo técnico relacionado conlleva a derivar de manera obvia la materia reclamada; esta Oficina mantiene su conclusión en cuanto a la falta de 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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005045		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2017/061875		15 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
16 de noviembre de 2016				x					
Solicitante									
ABIDE THERAPEUTICS, INC.									
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	1-82
Palabras clave utilizadas	4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo Crystal* Solvate* Besylate or mesylate or fumarate or hydrochlor*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 403/00, C07D 213/55
	CPC:

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	WO2013103973	11/07/2013	1-82	Todo el documento	X, Y
STNext	Bastin 2000 Yu 1998	2000 1998	1-82	Todo el documento	Y
Science Direct	Brittain 2009 Lee 2014	2009 2014	1-82	Todo el documento	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Organic Process Research & Development 2000, 4, 427–435 Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities Richard J. Bastin, Michael J. Bowker, and Bryan J. Slater.			
		PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy Lian Yu, Susan M. Reutzel and Gregory A. Stephenson			
		Black SN, Collier EA, Davey RJ, Roberts RJ. Structure, solubility, screening, and synthesis of molecular salts. J Pharm Sci. 2007 May;96(5):1053-68. doi: 10.1002/jps.20927. PMID: 17455329.			
		N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. York, Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 59, Issue 7, 2007, Pages 617-630, ISSN 0169-409X, https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011.			
		Vijaykumar K. Parmar & Shailesh A. Shah (2013) Hydrochloride salt co-crystals: preparation, characterization and physicochemical studies, Pharmaceutical Development and Technology, 18:2, 443-453, DOI: 10.3109/10837450.2012.696270			
		Polymorphism in Pharmaceutical Solids			
		Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009			
		Asian journal of pharmaceutical sciences 9 (2014) 163 e175			
		A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection Eun Hee Lee			
		Journal of pharmaceutical sciences, vol. 99, no. 9, september 2010			
		Polymorphism and Solvatomorphism 2008 Harry G. Brittain			
		Scalvini, L., Piomelli, D., Mor, M, Monoglyceride lipase: Structure and inhibitors, Chemistry and Physics o Lipids (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.07.011			

Oficio N° 10243 de 2 de julio de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0005045

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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.	“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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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: (23-04-2021)	
Examinador: SANDRA ISABEL CALDERON RODRIGUEZ	