

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Señor(a)
CENSA PHARMACEUTICALS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/063517
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 28 de noviembre de 2017.
PRIORIDAD(ES): 29/11/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/427,686
16/08/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/546,390

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 58 del radicado N° NC20190006018 del 10 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una forma cristalina para mejorar la estabilidad del compuesto sepiapterina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina del compuesto sepiapterina caracterizado porque comprende por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.4^{\circ} \pm 0.5$, $16.9^{\circ} \pm 0.5$, o $25.4^{\circ} \pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α y un método para su preparación.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 48 a 58 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que mencionan un método para tratar a un paciente o sujeto.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 21 a 24, 28 a 31, 43 y 44 no cumplen con el requisito de claridad porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar que el compuesto se caracteriza por tener un patrón de difracción de rayos X

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

en polvo que comprende “*por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ de...*”, se recuerda al Solicitante, que una forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por:

El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal.

El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos de ángulos de índice de difracción 2θ y la temperatura característica obtenida por la calorimetría diferencial de barrido.

Picos de espectroscopías Raman e IR.

Datos de espectroscopía RMN-C13.

Resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC, se sugiere hacer la modificación.

Las reivindicaciones 5, 11, 18, 25 y 32 hacen referencia a una figura. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos o figuras.

Los términos “*por lo menos*”, “*o*” y “*de menos*” de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 19, 21 a 24, 26 28 a 31, 36, 43, 44 y 47 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto.

Se requiere hacer la dependencia de la reivindicación 44 a la 43, ya que posee todas las características técnicas esenciales de la reivindicación en mención.

Finalmente, las reivindicaciones 33 a 36 y 45 a 47 no están enteramente sustentadas en la descripción, nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una composición que comprenda un polimorfo de sepiapterina y su efecto técnico. En los ejemplos del capítulo descriptivo se observan métodos para preparar formas cristalinas de la base libre y sales cristalinas de sepiapterina (páginas 56 a 62), se llama la atención del Solicitante que no todas las formas cristalinas muestran un efecto técnico inesperado, de hecho, la descripción muestra que las formas cristalinas más estables son la base cristalina D y F (pág. 61). Se le recomienda al solicitante que limite el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de las formas cristalinas del compuesto sepiapterina que mostraron una buena estabilidad.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 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:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US9181254	“Method for producing sepiapterin and tetrahydrolactoylpterin”	10 de noviembre de 2015
D2	US20060040946	“Methods and compositions for the treatment of metabolic dsorders”	23 de febrero de 2006



Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

El documento D1¹ divulga métodos para preparar sepiapterina y sus análogos (resumen).

El documento D2² enseña métodos y composiciones para tratar trastornos metabólicos que comprenden el compuesto BH4 y sus análogos (resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una sepiapterina de forma cristalina...” (Radicado N° NC20190006018 del 10 de junio de 2019).

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

Características esenciales	D1	D2
Una sepiapterina de forma cristalina caracterizada porque comprende:	Un cristal de s-sepiapterina (Col. 32, ej. 13)	Un análogo cristalino del compuesto sepiapterina, seleccionado de BH4, caracterizado porque comprende:
Por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de 8.4°±0.5, 16.9°±0.5, o 25.4°±0.5 medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu Kα o calculado de difracción de rayos X.	-----	Un patrón de difracción de rayos X que tiene un pico en un ángulo de difracción 2θ a 8.6 (pág. 15, párrafos [0137] y [0150]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto cristalino de s-sepiapterina o 2-amino-6 - [(2 S) -2-hidroxiopropanoil] -7,8-dihidro-1 H -pteridin-4-ona, útil para tratar trastornos relacionados con tetrahidrobiopterina (BH4) como miocarditis, vasoespasma coronario, hipertrofia cardíaca, entre otros (col 1, líneas 14 a 25). Se resalta, que desde D1 se conocen métodos para preparar cristales de sepiapterina base o en forma de sales, solamente que no se divulgo su caracterización por difracción de rayos X en polvo, el perfil de calorimetría diferencial de barrido, entre otros.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que el compuesto se presenta como un cristal que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ (°) de 8.4°±0.5, 16.9°±0.5, o 25.4°±0.5 medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu Kα.

El efecto que se logra al incluir una forma cristalina específica del compuesto sepiapterina es mejorar su estabilidad frente a la temperatura y humedad.

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 estabilidad?

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/a6/25/86/d737d422e201ca/US9181254.pdf>

²<https://patentimages.storage.googleapis.com/b8/8b/82/a08cac8cc668fd/US20060040946A1.pdf>

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Sin embargo, el incluir otra forma cristalina y caracterizarla por su patrón de rayos X, para mejorar la estabilidad de un compuesto, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a análogos cristalinos del compuesto sepiapterina que presentan una mejora en la estabilidad y donde se caracterizan por su patrón de difracción de rayos X y composiciones que los comprenden (resumen; figuras 1 a 15, pág. 3, párr. [0020]; pág 13, párr. [0114]). Asimismo, este documento menciona que no solamente el compuesto 6 (S) -L-eritro-tetrahidrobioterina cristaliza, si no, que también sus análogos, donde se menciona a la sepiapterina (pág. 12, párr. [0111]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 36 no mencionan alguna característica del polimorfo cristalino que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al compuesto del capítulo reivindicatorio, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 37 consiste en: “Un método para preparar una forma cristalina de sepiapterina...” (Radicado N° NC20190006018 del 10 de junio de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un método para preparar una forma cristalina de sepiapterina caracterizado porque comprende:	Un método para preparar un cristal de s-sepiapterina, caracterizado porque comprende: (col. 32, ej. 13)	Un método para preparar un cristal de un análogo de s-sepiapterina caracterizado porque comprende:
Preparar una suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol /acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano;	-----	Preparar una suspensión de una forma cristalina menos estable en un solvente seleccionado de acetona o tetrahidrofurano; (páginas 13 a 16 y pág. 24, ej. 2)
Aislar los sólidos de la suspensión; y	Aislar los sólidos de la suspensión a través de filtración; (col. 32, ej. 13)	Aislar (páginas 13 a 16 y pág. 24, ej. 2)
Secar.	Secar. (col. 32, ej. 13)	Y secar. (páginas 13 a 16 y pág. 24, ej. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 37 porque divulga un método para preparar un cristal de s-sepiapterina que comprende las etapas de obtener una suspensión de cristales de sepiapterina, filtrar para aislar los sólidos y secar (col. 32, ej. 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 37 y el método de D1 consiste en que los solventes seleccionados para preparar la suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina son agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo o tetrahidrofurano/n-hexano.

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

El efecto que se logra al seleccionar estos solventes es obtener una forma cristalina del compuesto sepiapterina con una mejor estabilidad frente a la temperatura y humedad.

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

Sin embargo, el incluir solventes como agua, acetona, isopropanol, entre otros, para preparar una forma cristalina más estable, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a análogos cristalinos del compuesto sepiapterina que presentan una mejora en la estabilidad y métodos para su elaboración que comprenden las etapas de mezclar el compuesto de interés en agua, soluciones hidroalcoholicas o mezclas de solventes orgánicos para posteriormente filtrar y secar (páginas 13 a 16 y pág. 24, ej. 2). Asimismo, este documento resalta que los métodos para obtener los compuestos cristalinos no solamente se limitan al compuesto 6 (S) -L-eritro-tetrahidrobiopterina, si no, a sus análogos, donde se menciona a la sepiapterina (pág. 12, párr. [0111]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia tiene motivación suficiente a partir del estado del arte citado para plantearse de forma obvia la obtención de una nueva forma cristalina del compuesto sepiapterina, conocido en D1. Por lo tanto, esta Oficina considera que el método reclamado se deriva de manera evidente a partir de los documentos D1 y D2, por lo tanto, no representa un salto cualitativo en la técnica y carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, D1 divulga un método para separar diastereoisómeros de un análogo de sepiapterina que comprende las etapas de mezclar el compuesto en agua, filtrar y secar, donde se obtiene una forma cristalina (col. 25, líneas 40 a 50).

Las reivindicaciones dependientes 38 a 42 no mencionan alguna característica del método que, junto con las características de la reivindicación 37, aporten nivel inventivo al método del capítulo reivindicatorio, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 43 consiste en: *“Una forma cristalina de una sal sepiapterina...”* (Radicado N° NC20190006018 del 10 de junio de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una forma cristalina de una sal de sepiapterina; caracterizada por que tiene por lo menos un pico en un ángulo de difracción 2θ medido por difractometría de rayos X, en donde la forma cristalina de una sal de sepiapterina es:	Una sal de sepiapterina seleccionada de: ----- (col. 26, líneas 10 a 20)	Sales cristalinas de análogos de sepiapterina, caracterizadas porque comprenden un patrón de difracción de rayos X, en donde la sal se selecciona:
Metanosulfonato, nicotinato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, fosfato, malonato, tartrato, gentisato, fumarato, glicolato, acetato o sulfato.	Metanosulfonato; p-toluen sulfonato; fosfato; acetato, entre otras. (col. 26, líneas 10 a 20)	Metanosulfonato, nicotinato, bencenosulfonato, fosfato, malonato, tartrato, fumarato, glicolato, acetato, sulfato o clorhidrato. (Fig. 1 y pág. 22, párr. [0201])

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 43 porque divulga sales cristalinas de sepiapterina como metanosulfonato, p-toluensulfonato, fosfato, acetato, clorhidrato, entre otras. Donde D1 especifica que la sal de clorhidrato de sepiapterina es una forma cristalina (col. 26, líneas 10 a 20 y col. 29, ej. 7)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 43 y las sales de D1 consiste en que las sales se caracterizan por tener al menos un pico en un ángulo de difracción 2θ medido por difracción de rayos X.

No se observa un efecto asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las sales conocidas en D1 con el fin de proporcionar sales alternativas?

Sin embargo, el incluir valores en un ángulo de difracción 2θ medido por difracción de rayos X, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a análogos cristalinos del compuesto sepiapterina y sus sales, que se caracterizan por su patrón de difracción de rayos X (figuras 1 a 15 y pág. 22, párr. [0201]). Asimismo, este documento resalta que las enseñanzas no solamente se limitan al compuesto 6 (S) -L-eritro-tetrahidrobiopterina, si no, a sus análogos, donde se menciona a la sepiapterina (pág. 12, párr. [0111]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a caracterizar las sales cristalinas de los análogos de sepiapterina por su patrón de difracción de rayos X del documento D2 en las sales de sepiapterina de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 43. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña la sal cristalina de HCl del compuesto sepiapterina (col. 29, ej. 7) y composiciones que las comprenden (resumen).

Las reivindicaciones dependientes 44 a 47 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US9181254	1 a 47	Nivel inventivo
D2	US9181254	1 a 47	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

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

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° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.			Examen de patentabilidad							
NC2019/0006018			1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.			Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/063517			28 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad			Presentación		
29/11/2016					x					
Solicitante										
CENSA PHARMACEUTICALS INC.										
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:										
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	48 a 58	Art. 25 (Falta de unidad de invención)			-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 47
Palabras clave utilizadas	Polymorph; cristal*; salts; sepiapterin.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 519/00, C07D 491/052, C07D 403/04, C07D 401/10, A61P 25/00
	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⁾
Derwent	US9181254	10/11/2015	1 a 47	Todo el documento	Y
Espacenet	US20060040946	23/02/2006	1 a 47	Todo el documento	Y
Patbase	US20100130500	27/05/2010	-	-	A
	US20150119574	30/04/2015	-	-	A
STN	WO2005049614	2/06/2005	-	-	A
Googlepatent	WO2006063215	15/06/2021	-	-	A
	WO2011132435	27/10/2011	-	-	A

(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.	

Oficio N° 11388 de 22 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006018

Fecha del reporte de búsqueda: (19/06/2022)

