

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Señores
REATA PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS DE CO-CRISTALES DE UN ANÁLOGO DE NOVOBIOCINA Y PROLINA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/016304

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 01 de febrero de 2019.

PRIORIDAD: 07 de febrero de 2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/627,570.

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:

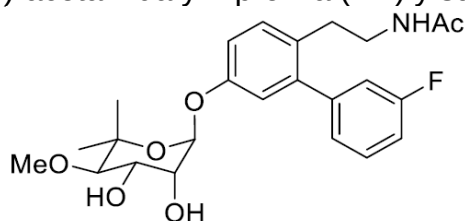
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 06 de agosto de 2020 bajo el número NC2020/0009773, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta Oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un compuesto α -anómero 4a de alta pureza, el cual tiene una potencia excelente en la inhibición independiente de Hsp70 y Hsp90, y su método de elaboración.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2) y su método de elaboración.



4a

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 06 de agosto de 2020.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

4.1. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es conciso puesto que presenta seis reivindicaciones independientes de producto (reivindicaciones 1, 4, 7, 10, 13 y 16). Sírvasse dejar una única reivindicación independiente reclamando en ella todas las características técnicas esenciales y las modalidades preferidas en reivindicaciones dependientes.

El capítulo reivindicatorio define el co-cristal utilizando un número limitado de picos de rayos X. Una selección aleatoria de un número limitado de picos XRPD, no caracterizan adecuadamente el compuesto cristalino. Para distinguir entre varios polimorfos, deben caracterizarse con precisión y no seleccionando de manera aproximada un grupo de picos, sino especificando los picos principales de las intensidades más altas que caracterizarían el cristal de forma clara y sin ambigüedades (preferiblemente seleccionando los diez picos específicos que tienen la intensidades más altas). La caracterización por un número limitado de picos en el espectro XRPD no es suficiente para caracterizar el compuesto cristalino por un experto en la materia y distinguirlo de diferentes formas cristalinas. Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger.

Las reivindicaciones 1, 4, 7, 10, 13 y 16 emplean la expresión: "...usando una radiación de...", la cual se podría entender como un uso. Se recuerda que los usos no son patentables. Se sugiere eliminar la expresión y hacer las correcciones pertinentes.

La reivindicación 4 no es clara porque está reclamando la misma relación del compuesto cristalino de la reivindicación 1, es decir, relación (1:2). No obstante, los picos del difractograma son diferentes, por lo cual, se puede inferir que se trata de dos compuestos distintos. Sin embargo, tras la lectura de las reivindicaciones 1 y 4 no se identifica con claridad cuál es la diferencia entre estos dos polimorfos. Teniendo en cuenta que, los polimorfos corresponden a diferentes estructuras cristalinas del mismo compuesto, es completamente necesario caracterizar adecuadamente cada polimorfo reivindicado y así evitar cualquier confusión.

El preámbulo de la reivindicación 21 no es conciso, toda vez que se refiere a la comparación entre la obtención del compuesto 4a y 4b. No obstante, el compuesto cristalino al cuál se refiere la reivindicación de producto está enfocado únicamente al compuesto 4a, por lo cual, no se encuentra bien reivindicado. Por lo tanto, si la obtención del compuesto 4a, parte de una mezcla de 4a y 4b, sólo es necesario mencionar que la composición de partida comprende 4a y 4b y eliminar la comparación realizada en el preámbulo. Sírvasse hacer las respectivas correcciones.

La reivindicación independiente 21 reclama un proceso, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales. En consecuencia, se sugiere modificar dicha reivindicación para definir las etapas que caracterizan el método.

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

La reivindicación 21 reclama: *“...en donde el cocrystal a granel presenta una concentración de 4a que es más alta que en la composición de partida que comprende 4a y 4b”*, la cual no se considera una característica técnica esencial del método reclamado, sino más bien, el resultado obtenido tras el proceso de cristalización. Por lo tanto, se sugiere eliminar dicha característica.

Las reivindicaciones 21 y 24 no son concisas porque presentan el término/expresión general: *“solvente”*, el cual, aunque corresponde a un término conocido, abarca una extensa gama de posibilidades, de tal manera que sugiere de forma imprecisa que la protección se extiende a otras posibles variaciones o modificaciones que no encuentran sustento en la descripción. Se sugiere sustituirlo por términos precisos de acuerdo con la materia que se encuentra debidamente probada y sustentada en la descripción.

La reivindicación 24 no es concisa porque menciona una etapa de calentar, sin embargo, no se describe la temperatura de dicho calentamiento. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes. Se aclara que el capítulo reivindicatorio debe ser claro por sí mismo.

La reivindicación 25 se refiere a: *“...caracterizado porque la concentración de 4a se determina mediante HPLC.”* Lo cual no se acepta como característica técnica esencial del método reivindicado. Sírvasse eliminar dicha reivindicación.

Las reivindicaciones 26 a 28 reclaman: *“...caracterizado porque la concentración de 4a en el co-cristal a granel de 4a y prolina es (...) más alta que en la composición de partida”*. Los cuales son resultados a alcanzar y no definen al método. Se le recuerda al solicitante que puede aparecer en las reivindicaciones, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención, por lo tanto, los resultados a alcanzar no son considerados características técnicas de la invención. Se sugiere reclamar en función de la pureza del compuesto cristalino.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.2. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2020/0009761 del 06 de agosto de 2020) no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente las formas cristalina B (reivindicación 1 y 4), forma C (reivindicación 7), forma G (reivindicación 10) y la forma con D-prolina (reivindicación 13) del compuesto N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida, presenten eventuales ventajas respecto al compuesto conocido en el estado de la técnica.

No se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea el 'material A', es decir, la reivindicación 16. Dado que las diferentes formas cristalinas de un compuesto suelen presentar propiedades distintas, como estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad, no hay fundamentos para afirmar que estas propiedades sean iguales en las diversas formas reivindicadas. De hecho, sería sorprendente que todas estas formas tuvieran las mismas propiedades. Por lo tanto, realizar una extrapolación de los resultados obtenidos para el 'material A' sería impreciso y poco creíble para cualquier otro co-cristal relacionado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de febrero de 2018, 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	US9422320	"C-TERMINAL HSP90 INHIBITORS"	23 de agosto de 2016
D2	Liu, M., <i>Et al</i> European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	"DEVELOPMENT OF A PHARMACEUTICAL COCRYSTAL WITH SOLUTION CRYSTALLIZATION TECHNOLOGY: PREPARATION, CHARACTERIZATION, AND EVALUATION OF MYRICETIN- PROLINE COCRYSTALS"	06 de julio de 2016

D1¹ divulga inhibidores C-terminales de Hsp90 y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos. Los compuestos de la divulgación son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurodegenerativos tales como la neuropatía periférica diabética (resumen).

D2² divulga co-cristales farmacéuticos para administrar miricetina de manera eficiente por vía oral. Particularmente, un co-cristal estequiométrico 1:2 de miricetina con prolina mediante cristalización en solución basada en el principio del diagrama de fase ternario (TPD), La formación de co-cristales de miricetina-prolina es un proceso espontáneo y exotérmico (resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047754998/publication/US9422320B2?q=US9422320>

² Liu, M., Hong, C., Yao, Y., Shen, H., Ji, G., Li, G., Xie, Y. (2016). Development of a pharmaceutical cocrystal with solution crystallization technology: Preparation, characterization, and evaluation of myricetin-proline cocrystals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 107, 151–159. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395394/>. Consulta realizada 12/06/2023

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0009773 del 06 de agosto de 2020) refiere a: “Un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2), caracterizado por (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un co-cristal de: N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2) Un difractograma de polvo de rayos X con picos: 14,76, 16,86, 19,00 y 21,05 °2θ ±0,20 °2θ Cu-Kα a 1,54178 Å.	Un compuesto diastereómero N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida -- -- Col. 49, ejemplo 11b	Un co-cristal de -- Con L-prolina (1:2) -- Pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida con una pureza del 95,6% (col. 49, ejemplo 11b)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2) y su patrón de rayos X con picos a 14,76, 16,86, 19,00 y 21,05 °2θ ±0,20 °2θ determinado sobre un difractómetro con una radiación de Cu-Kα a una longitud de onda de 1,54178 Å.

El efecto que se logra al especificar que el compuesto es un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2) y determinar su patrón de rayos X, consiste en la obtención de un co-cristal con una mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto divulgado en D1 para proporcionar un co-cristal de mayor pureza?

Sin embargo, el especificar un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2) para obtener cristales de mayor pureza, ya está divulgado en D2 que se refiere a un co-cristal estequiométrico (1:2) de miricetina y prolina (pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina). La formación de co-cristales de miricetina con prolina es espontánea, la solubilidad y disolución de la miricetina en el co-cristal es más efectiva, lo que consecuentemente conduce a la mejora de la biodisponibilidad oral de la miricetina (pág. 15, conclusiones).

Es importante resaltar que si bien D1 y D2 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, es bien conocido en el estado de arte existen 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 de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la



Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

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. Además, es importante resaltar 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, entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad⁽³⁾. Por lo tanto, establecer el patrón de difracción de rayos X, no genera ningún salto cualitativo a la técnica.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir L-prolina en una relación (1:2) de D2 en el compuesto de D1, junto con variaciones rutinarias de la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, se señala que el co-cristal reclamado en la reivindicación 4 no tiene nivel inventivo porque, un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:2), ya está sugerido en el estado de la técnica (D1, col. 49, ejemplo 11b – D2: pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el co-cristal reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 5 y 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 4, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Así mismo, se señala que el co-cristal reclamado en la reivindicación 7 no tiene nivel inventivo porque, un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y solvato de acetona de L-prolina (1:1:1), ya está sugerido en el estado de la técnica (D1, col. 49, ejemplo 11b – D2: pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el co-cristal reivindicado.

Es importante aclarar que, es de amplio conocimiento que los solvatos o pseudopolimorfos son diferentes formas cristalinas del mismo compuesto con asociación de disolvente dentro de la red cristalina en una relación estequiométrica o no estequiométrica y son bastante diferentes de los polimorfos de la misma molécula de fármaco. La formación de solvatos lleva consigo la adición de un solvente, entre ellos, el que se encuentra en la parte superior de los solventes formadores de solvatos es el agua, seguido por diclorometano, metanol, benceno, acetonitrilo, tolueno y tetrahidrofurano. También se emplean solventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y dioxano. El uso de solventes o mezclas de solventes puede mejorar las posibilidades de obtención de cristales de compuestos orgánicos de alto volumen molecular. Por otro lado, hay varios métodos disponibles para cristalizar diferentes polimorfos de un compuesto, el más conocido es la recristalización a partir de soluciones, empleando varios disolventes y diferentes condiciones experimentales, como temperatura, sobresaturación inicial, tasa de super saturación y tasa de agitación. La cristalización es un proceso de varios pasos,

³Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430.

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

que incluye la nucleación, el crecimiento de cristales y la maduración de los cristales. La cristalización, es generalmente la forma más eficiente y económica de obtener compuestos químicamente puros y los solvatos también pueden ser útiles para obtener material cristalino con mayor pureza si una sustancia farmacológica es difícil de cristalizar en una forma sin disolvente ⁽⁴⁾.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 8 y 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 7, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De manera equivalente, se resalta que el co-cristal reclamado en la reivindicación 10 no tiene nivel inventivo porque, un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida, L-prolina, metil etil cetona y pirazina en una relación molar de 1:1,2:0,6:0,1, ya está sugerido en el estado de la técnica (D1, col. 49, ejemplo 11b – D2: pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el co-cristal reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 11 y 12 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 10, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Igualmente, se indica que el co-cristal reclamado en la reivindicación 13 no tiene nivel inventivo porque, un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y D-prolina (1:1), ya se encuentra sugerido en el estado de la técnica (D1, col. 49, ejemplo 11b – D2: pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por el co-cristal reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 14 y 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 13, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Finalmente, se advierte que el co-cristal reclamado en la reivindicación 16 no tiene nivel inventivo porque, un co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y L-prolina (1:1), ya se encuentra sugerido en el estado de la técnica (D1, col. 49, ejemplo 11b – D2: pág. 9, 3.1. Preparación de co-cristales de miricetina-prolina), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por el co-cristal reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 17 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al co-cristal de la reivindicación 16 por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Por otro lado, la reivindicación independiente 20 no tiene nivel inventivo, porque D1 describe composiciones que comprenden el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable (col. 14, líneas 6 a 13). Por su lado, D2 describe la farmacocinética de una composición de mirecitina y prolina (pág. 13 y 14). Adicionalmente, no se observa algún efecto relacionado con la composición reclamada.

⁴Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter>

Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Así mismo, la reivindicación independiente 21 (NC2020/0009773 del 06 de agosto de 2020) refiere a: “Un método para aumentar la concentración de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para aumentar la concentración que comprende	Un método que comprende Col. 49, ejemplo 11b	Un método que comprende Pág. 5
Poner en contacto una composición de partida que comprende (4a) N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida y (4b) N-(2-(5-(((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida Con prolina y un solvente	Un compuesto diastereómero N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetil tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida -- Col. 49, ejemplo 11b	Obtención de un co-cristal de -- Con prolina y etanol Pág. 5, 2.3. preparación de co-cristales de miricetina-prolina
Someter a condiciones de cristalización	--	Someter a condiciones de cristalización Pág. 5, 2.3. preparación de co-cristales de miricetina-prolina

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21, ya que divulga un método para elaborar el compuesto N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida con una pureza del 95,6% (col. 49, ejemplo 11b)

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 21 y el método divulgado en D1, consiste en incluir una etapa de poner en contacto la composición de partida con prolina en un solvente y someter a condiciones de cristalización.

El efecto que se logra al incluir una etapa de poner en contacto la composición de partida con prolina en un solvente y someter a condiciones de cristalización, consiste en la obtención de un co-cristal con una mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el método divulgado en D1 para proporcionar un método que permita obtener un co-cristal de mayor pureza?

Sin embargo, el incluir una etapa de poner en contacto una composición de partida con prolina en un solvente y someter a condiciones de cristalización para obtener cristales de mayor pureza, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método de preparación de co-cristales de miricetina-prolina que comprende los pasos de: agregar miricetina (210,0 mg, 3,699 % (p/p)) a soluciones casi saturadas de prolina (42,0 mg, 0,740 % (p/p)) en etanol (7 ml, 95,561 % (p/p)), la mezcla se sónica durante 15 min y se equilibra durante la noche a 37 °C. El precipitado se obtiene por filtración por succión después de que precipita completamente y se seca totalmente en una campana de humos (pág. 5, 2.3. preparación de co-cristales de miricetina-prolina).



Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una etapa de poner en contacto una composición de partida con prolina en un solvente y someter a condiciones de cristalización sugerido en D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 21. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 22 y 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 21, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US9422320	1 a 28	Nivel inventivo
D2	Liu, M., <i>Et al</i> European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics	1 a 28	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° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009761		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/016304		01 de febrero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07/02/2018				X					
Solicitante									
REATA PHARMACEUTICALS, 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 a 28					
Palabras clave utilizadas				BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA, CO CRYSTAL, NOVOBIOCIN ANALOG, PROLINE, HSP90 INHIBITORS, N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-DIHYDROXY-5-METHOXY-6,6-DIMETHYLTETRAHYDRO-2H-PYRAN-2-YL)OXY)-3'-FLUORO-[1,1'-BIPHENYL]-2-YL)ETHYL)ACETAMIDE					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07H 1/06, C07H 15/207, A61K 31/7028, A61P 3/10			
				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⁾		
SIPI	NC2017/0000552	28/04/2017	-	-			A		
ISR	US9422320	23/08/2016	1 a 28	Col. 49			Y		
	Liu, M., <i>Et al</i>	06/07/2016	1 a 28	Pág. 5 y 9			Y		
	Bhaskar., R. Kusuma., <i>Et al</i>	28/06/2012	-	-			A		
ORBIT	WO2013076659	30/05/2013	-	-			A		
PATBASE	WO2014152135	25/09/2014	-	-			A		
STNext	WO2015200514	12/30/2015	-	-			A		
⁽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.		Liu, M., Hong, C., Yao, Y., Shen, H., Ji, G., Li, G., Xie, Y. (2016). Development of a pharmaceutical cocrystal with solution crystallization technology: Preparation, characterization, and evaluation of myricetin-proline cocrystals. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 107, 151–159. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27395394/ . Consulta realizada 12/06/2023 Bhaskar., R. Kusuma, Liang Zhang, Teather Sundstrom, Laura B. Peterson, Rick T. Dobrowsky, Brian S. J. Blagg (2016). Synthesis and Evaluation of Novologues as C-Terminal Hsp90 Inhibitors with Cytoprotective Activity against Sensory Neuron Glucotoxicity. Journal of medicinal chemistry. Vol. 55, No. 12, 28 June 2012, page. 5797-5812. Recuperado de: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm300544c . consulta realizada el 12/06/2023 Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430. Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 8.3 Statistical Aspects and Frequency of Solvates). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527607889.fmatter							



Oficio N° 10349 de 16 de junio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

(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: (13/06/2023)	

