

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre 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:

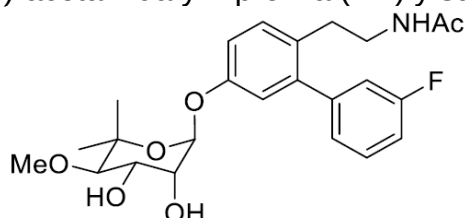
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 24 de octubre de 2023 bajo el número NC2020/0009761, 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 que tenga una potencia excelente en la inhibición independiente de Hsp70 y Hsp90.

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 composición.



4a

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 24 de octubre de 2023.

4. De la solicitud de patente

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “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)”.

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
D3	WO2013076659	“APREPITANT L-PROLINE SOLVATES - COMPOSITIONS AND COCRYSTALS”	30 de mayo de 2013

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).

D3² divulga cocristales de solvato de L-prolina de aprepitant, así como composiciones farmacéuticas que los contienen. Las composiciones o cocristales de solvato de L-prolina de aprepitant se pueden usar para tratar o prevenir trastornos relacionados con la emesis, una enfermedad neuropsiquiátrica, una enfermedad inflamatoria, dolor, cáncer, una enfermedad de la piel, picazón, una enfermedad respiratoria o una adicción (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.

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 (NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023) refiere a: “*Un co-cristal de (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

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

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047559586/publication/WO2013076659A1?q=WO2013076659>

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
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: 12,14, 14,76, 16,86, 17,51, 18,89, 19,00, 19,41 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 un co-formador como L-prolina Caracterización mediante difracción de rayos X Pág. 5, [033]

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 compuesto que forma un co-cristal con L-prolina en una relación (1:2) y determinar su patrón de rayos X con picos a 12,14, 14,76, 16,86, 17,51, 18,89, 19,00, 19,41 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), junto con la determinación de su patrón de rayos X, consiste en la obtención de datos farmacocinéticos superiores en comparación con la Forma D y el Material A del mismo compuesto, de acuerdo con el anexo presentando bajo el radicado No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023.

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 con una farmacocinética superior?

Sin embargo, el especificar el empleo de co-formadores como L-prolina para mejorar las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas de un compuesto ya está divulgado en D3, que se refiere a co-cristales de solvato de L-prolina de aprepitant. Particularmente, se refiere a un solvato de L-prolina de aprepitani y co-cristales, donde el disolvente es metanol, etanol y n-propanol (pág. 5, [033]). Las formas cristalinas pueden, como ocurre con el cocrystal de L-prolina de aprepitant, poseer propiedades farmacéuticas y farmacológicas más favorables o ser más fáciles de procesar que las formas conocidas del propio API. Por ejemplo, un cocrystal puede tener propiedades de disolución y solubilidad diferentes a las del propio API y puede usarse para administrar API de forma terapéutica. También pueden tener una mejor estabilidad de almacenamiento. Otra propiedad del estado sólido potencialmente importante de un API es su velocidad de disolución en fluido acuoso. La velocidad de disolución de un ingrediente activo en el líquido del estómago de un paciente puede tener consecuencias terapéuticas ya que afecta la velocidad a la que un ingrediente activo administrado por vía oral puede llegar al torrente sanguíneo del paciente (pág. 3, [011]).

Es importante resaltar que si bien D1 y D3 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, esto es meramente una cuestión de variación de diseño por parte de un experto en la técnica, teniendo en cuenta, que D3 ya sugiere la caracterización mediante



Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

difracción de rayos X. Además, es bien conocido en el estado de arte que 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 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 un co-formador como L-prolina sugerido en D3 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.

La reivindicación dependiente 2 no menciona 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, la reivindicación independiente 3 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, D3 describe composiciones o co-cristales y un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 4, [014]). Adicionalmente, no se observa algún efecto relacionado con la composición reclamada.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US9422320	1 a 3	Nivel inventivo
D3	WO2013076659	1 a 3	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones del capítulo reivindicatorio y claridad

El solicitante argumenta que: “(...) El capítulo reivindicatorio que se aporta fue corregido para superar los requerimientos realizados por el examinador, ya que las nuevas reivindicaciones 1 a 3, que acompañamos con esta respuesta, reemplazan las reivindicaciones anteriores 1 a 28, y enfocan la presente solicitud en el co-cristal designado como Forma B y su composición farmacéutica. Por lo tanto, las reivindicaciones dirigidas a otra materia se eliminan y, en parte, presentarán en solicitudes divisionales según las instrucciones que se enviarán por separado.

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

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

Además, la reivindicación 1 incorpora la materia de la reivindicación 2 anterior, que por tanto se elimina. Se ha reenumerado la reivindicación anterior 20 (nueva reivindicación 3) y su dependencia.”

(...)

Con las aclaraciones al capítulo reivindicatorio, no se amplía la reclamación de la invención tal como fue estudiada y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente.”

Tras considerar los argumentos presentados por el solicitante con respecto a la claridad de la solicitud en revisión y las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, esta Oficina desea aclarar que, después de analizar detenidamente los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, se aceptan las modificaciones por cumplir con los requisitos legales. Además se superan las objeciones trasladadas en el oficio No. 10349 de 16 de junio de 2023, teniendo en cuenta que se presenta un capítulo reivindicatorio claro y conciso, donde la solicitud se limita de manera específica a la forma cristalina denominada forma B.

Argumentos respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que: “En respuesta a esta objeción, el Solicitante afirma que el descubrimiento de varias formas co-cristalinas, como el Material A y la Forma B, fue el resultado de un intenso esfuerzo inventivo y que las formas están completamente caracterizadas y descritas mediante datos fisicoquímicos. Estos datos deberían ser todo lo que se necesita para respaldar completamente cada forma de cocrystal.

(...)

En el momento de presentar la solicitud, el Solicitante identificó y caracterizó completamente las formas co-cristalinas, incluidos datos farmacocinéticos preliminares sobre el Material A, como reconoció el Sr. Examinador. Desde el momento de la presentación, el Solicitante invirtió recursos para elaborar las formas adicionales, incluida la Forma B, que dieron como resultado datos farmacocinéticos que confirman plenamente la declaración citada anteriormente de la especificación. Estos datos en detalle se discuten a continuación, en relación con la superioridad de la Forma B sobre la técnica anterior citada.”

Esta Oficina concuerda con el argumento del solicitante respecto a que la solicitud caracteriza todas las formas cristalinas reclamadas. Sin embargo, es importante señalar que la memoria descriptiva solo proporciona datos farmacológicos para el 'material A'. Es importante destacar que, dado el amplio alcance de la materia reclamada, las modalidades preferidas o realizaciones alternativas no son suficientes para cubrir la materia abarcada dentro del alcance de las reivindicaciones. Ahora bien, el solicitante ha anexado bajo el Radicado No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023, nuevos ensayos que presentan datos farmacocinéticos de la forma B reclamada. Con estos anexos, se subsana la objeción de que la invención no se describe de manera suficientemente clara y completa. Por lo tanto, dicha objeción queda superada.

Argumentos respecto al nivel inventivo.

Respecto a D1 el solicitante argumenta que: “(D1) US 9422320. D1 describe la síntesis del compuesto *N*-(2-(5-(((3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2*H*-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida, que se designa como compuesto 4 en toda la solicitud. D1 también describe alguna caracterización físico-química del compuesto 4, pero omite la asignación definitiva de estereoquímica en la posición 2. Por tanto, D1 no describe claramente ni un posible anómero del compuesto, ni en qué medida podría existir como una mezcla de anómeros, que se designan como compuestos 4a y

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

4b, respectivamente, a lo largo de la solicitud. Además, D1 no divulga co-cristales o incluso co-formadores como L- o D-prolina que podrían usarse para formar co-cristales. Por el contrario, las presentes reivindicaciones están dirigidas a un co-cristal del compuesto 4a con L-prolina. Debido a que D1 no revela ni sugiere nada de esto, las presentes reivindicaciones poseen actividad inventiva sobre D1.”

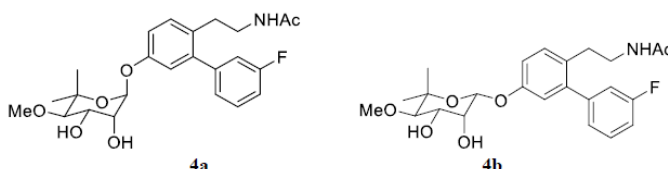
Esta Oficina discrepa de la opinión expresada por el solicitante, ya que en la descripción de la solicitud se establece que mediante el proceso publicado en la patente Estadounidense N° 9.422.320 es decir, el documento D1, se obtiene 4a amorfo al 95% de pureza (HPLC) (pág. 48, línea 4 a 6 de la descripción). Esto implica que el compuesto amorfo 4a sí está divulgado en D1. Ahora bien, en el escenario remoto de que no haya una asignación directa de estereoquímica en la posición 2, considerando que se trata de un diastereómero, sería fácil prever la presencia de ambas configuraciones. En este sentido, la elección, por parte de la presente invención, de uno de los anómeros existentes no constituye una actividad inventiva significativa.

Respecto a D2 el solicitante argumenta que: “D2) M. Liu et al., Revista europea de farmacia y biofarmacia 107 (2016) 151-159. D2 describe el uso de prolina para formar un co-cristal con el compuesto miricetina. El propósito declarado y el resultado obtenido de la formación de co-cristales fue la mejora de la muy pobre solubilidad en agua de la miricetina. Como resultado adicional, también mejoró la biodisponibilidad oral de miricetina. Ver “Conclusión” en la página 158. D2 no describe ni sugiere el compuesto 4, sus anómeros o cualquier materia objeto de las presentes reivindicaciones, especialmente un co-cristal del compuesto 4a y L- o D prolina. Aunque D2 describe el uso de prolina como co-formador, el propósito de hacerlo es abordar medicamentos con baja solubilidad en agua, como se discute con más detalle en la sección siguiente.”

Se aclara que el documento D2 se empleó para evaluar el nivel inventivo en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 10349 de 16 de junio de 2023. Tras la modificación al capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2020/0009761 de 24 de octubre de 2023), y para realizar el actual examen de patentabilidad, no se emplea dicho documento. No obstante, se encuentra pertinente el traslado de los documentos D1 y D3 los cuales afectan la patentabilidad de la solicitud.

El solicitante argumenta que: “D1 no contiene ninguna evidencia que sugiera una necesidad o razón para que el experto en la técnica fabrique, o incluso intente hacer, un co-cristal del compuesto 4a según se reivindica. D1 divulga el compuesto amorfo 4, pero el compuesto no tiene una estereoquímica totalmente asignada, como se describe en la presente solicitud (página 2 de la solicitud en español):

Se informa que la síntesis de novologue 4 sigue un procedimiento que da como resultado un sólido amorfo, y su caracterización físico-química omite la asignación definitiva de estereoquímica en la posición 2 (Kusuma (2012); Patente de EE. UU. No. 9,422,320), lo que permite en principio la existencia de dos posibles anómeros 4a y 4b como se muestra a continuación:



Específicamente, D1 no sugiere que el compuesto amorfo 4 necesite o incluso pueda experimentar una mejora al formar un co-cristal. Por ejemplo, no se conoce a partir de D1 que el compuesto amorfo 4 sufra problemas que podrían ser resueltos mediante la formación de un co-cristal, por lo que la persona experta no tendría ninguna razón para hacer un co-cristal del compuesto.”

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

En primer lugar, se reitera que, de acuerdo con lo divulgado en la descripción de la presente solicitud, se establece que mediante el proceso publicado en la patente Estadounidense N° 9.422.320 es decir, el documento D1, se obtiene 4a amorfo al 95% de pureza (HPLC) (pág. 48, línea 4 a 6 de la descripción). Es decir, en contradicción con la opinión de solicitante, el compuesto amorfo 4a está efectivamente divulgado en D1.

En segunda instancia, se hace hincapié que, uno de los pasos importantes en el desarrollo del estado sólido es identificar todos los polimorfos y solvatos relevantes, caracterizándolos y eligiendo la forma óptima para un posterior desarrollo químico y farmacéutico, dado que, en ausencia de disolventes y humedad, el polimorfo termodinámicamente estable es el único que garantiza no convertirse en otra forma polimórfica. Esta es la razón por la que esta forma se elige con mayor frecuencia para productos farmacéuticos (pág. 9 y 10, numeral 1.4.2) ⁽⁴⁾. Nuevamente, a diferencia de la posición del solicitante, uno de los retos con que se encuentra el investigador, es la necesidad de identificar cuál es el polimorfo, solvato o sal que presente mejores propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, una persona versada en la materia podría, con alta probabilidad de éxito y sin la necesidad de numerosos ensayos, buscar las formas óptimas del 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, a partir de su forma amorfa y verificar cuál resulta más estable y farmacológicamente más adecuada. No obstante, a pesar de que estos ensayos pueden demandar un esfuerzo técnico, no se debe confundir, ya que llevar a cabo tales ensayos no necesariamente implica una actividad inventiva.

El solicitante argumenta que: *“Incluso si, por el bien de la argumentación, el experto en la materia estuviera motivado para hacer un co-cristal a partir del compuesto amorfo 4, la evidencia en la presente solicitud demuestra que el experto en la materia no habría tenido ninguna expectativa de éxito. En particular, el Ejemplo 3 de la presente solicitud describe aproximadamente 50 experimentos de cribado de co-cristales en los que se demostró que 26 co-formadores conocidos no forman ningún co-cristal confirmado con el compuesto 4 (páginas 69-89 de la solicitud en español, especialmente Tabla 1). Sólo L- y D-prolina formaron cocrystal de manera impredecible con uno de los dos anómeros, compuesto 4a.*

(...)

La evidencia anterior corrobora la imprevisibilidad de la formación de co-cristales. Aquí, la evidencia en la presente solicitud muestra de manera abrumadora que una persona experta que pudiera querer hacer un cocrystal del compuesto 4, mientras realiza un cribado co-formador, probablemente concluiría que no se podría formar ninguno.”

Tal como lo afirma el solicitante, un experto en la materia en la búsqueda del cribado de polimorfos del compuesto divulgado en D1, tendría la motivación para realizar un número determinado de ensayos empleando diferentes co-formadores. Este experto buscaría determinar con cuál de ellos la molécula exhibe mejores propiedades fisicoquímicas. En otras palabras, el solicitante no llevó a cabo la síntesis específica de 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), sino que identificó que la forma intrínsecamente más estable corresponde a dicho co-cristal. Sin embargo, esta identificación no le otorga nivel inventivo a la solicitud. Se reitera que la búsqueda del cribado de polimorfos es comúnmente conocida. En este desafío de encontrar la forma más estable y farmacológicamente adecuada, el solicitante logró identificarla; sin embargo, esto no implica una actividad inventiva.

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° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

El solicitante argumenta que: *“Presentamos el siguiente resumen de experimentos in vivo con co-cristales adicionales del compuesto 4a/prolina, a saber, la Forma B, la Forma D y el Material A. Los datos farmacocinéticos resultantes arrojaron resultados que muestran una exposición sistémica inesperadamente superior del compuesto 4a en la Forma B, la Forma D y Material A en contraste con el amorfo 4a.*

(...)

Los datos presentados aquí son pruebas convincentes de la actividad inventiva de la Forma B reivindicada, suficiente para superar la objeción establecida basada en D1 y D2. Al menos por estas razones, el Sr. Examinador debería reconocer la actividad inventiva y retirar la objeción.”

Esta Oficina aclara que se reconoce la validez del argumento presentado por el solicitante en cuanto a que la Forma B exhibe datos farmacocinéticos superiores. Se ha reconocido a lo largo del presente oficio que especificar un co-cristal con L-prolina conlleva la obtención de datos farmacocinéticos superiores en comparación con la Forma D y el Material A del mismo compuesto. No obstante, este efecto no puede considerarse sorprendente o algo que una persona versada en la materia no lo hubiese anticipado. Esto se debe, en gran medida, a que el estado del arte ya menciona que la obtención de formas cristalinas permite una mejor caracterización de las propiedades físicas y químicas de un fármaco candidato. También se destaca que es posible alcanzar las propiedades deseadas de un principio activo formando un cocrystal del principio activo y un co-formador. Estas formas cristalinas suelen tener mejores propiedades químicas y físicas que la base libre en su estado amorfo (pág. 3, [011] de D3). Por lo tanto, la presente invención carece de nivel inventivo porque no se observa un efecto técnico distinto al ya conocido en las anterioridades citadas.

Concluye el solicitante y manifiesta que: *“De acuerdo con las correcciones presentadas y las aclaraciones citadas, la presente solicitud de patente de invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial, solicito dar por subsanado dicho examen y ordenar lo pertinente con el fin que el expediente en mención siga su curso normal.*

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de la decisión 486 de la Comunidad Andina que a la letra dice: “(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces (...)” (Subrayado para destacar).”

Este Despacho señala que el documento D1 es claro en indicar el compuesto reivindicado. Asimismo, la obtención de formas cristalinas se considera una modificación “rutinaria” que una persona versada en la materia estaría naturalmente motivada a emprender. En este contexto, D3 se utiliza como documento complementario porque brinda información sobre la posibilidad de obtener formas cristalinas mediante el empleo de co-formadores para lograr compuestos más estables y farmacológicamente más adecuados. Por consiguiente, la invención carece 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.

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

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.



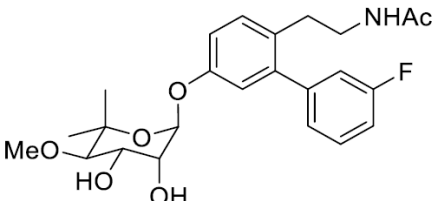
Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0009761		1°		2°	X	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 3
Palabras clave utilizadas	COCRYSTAL, 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 BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA 
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 3	Col. 49	Y
	Liu, M., <i>Et al</i>	06/07/2016	-	-	A
	Bhaskar., R. Kusuma., <i>Et al</i>	28/06/2012	-	-	A
ORBIT	WO2013076659	30/05/2013	1 a 3	Pág. 3, 4 y 5	Y
	WO2012038937	29/03/2013	-	-	A
PATBASE	WO2014152135	25/09/2014	-	-	A
STNext	WO2015200514	12/30/2015	-	-	A
ESPACENET	WO2013119985	15/08/2013	-	-	A
	WO2014152135	25/09/2014	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. 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° 18682 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009761

O	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
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .	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
(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: (14/11/2023)	

