

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

Señores
ITALFARMACO SPA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROCESO PARA PREPARAR {6-[(DIETILAMINO)METIL]NAFTALEN-2-IL}METIL [4-(HIDROXICARBAMOIL)FENIL]CARBAMATO DE ALTA PUREZA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2020/051907

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de marzo de 2020.

PRIORIDAD: 6/03/2019, IT (ITALIA), 102019000003281

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:

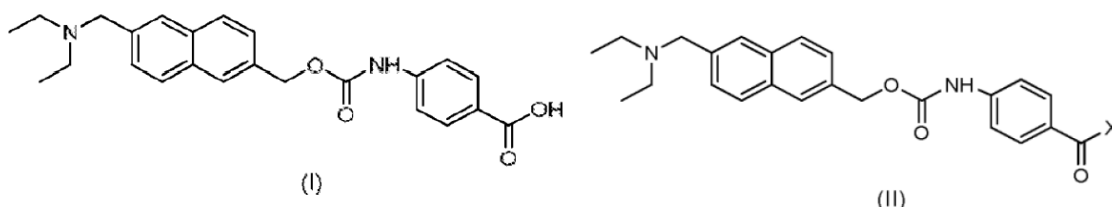
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 30 de mayo de 2024, bajo el número NC2024/0006983, 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 proceso para la producción de Givinostat en el que se reduzca el contenido de impurezas para poder cumplir las directrices en el campo de la farmacéutica con los estándares de calidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un proceso para preparar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato que comprende las etapas de 1) reaccionar con un agente halogenante, el compuesto de formula (I) para formar el compuesto de formula (II) y una etapa 2), donde el compuesto de (II) se suspende en un disolvente orgánico, al que se le añade hidroxilamina formando el {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato con una cantidad de impureza menor al 0.10%.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de mayo de 2024, bajo el radicado N° NC2024/0006983.

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

4. De la solicitud de patente

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 claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. Para el caso de la reivindicación 1 referente a un proceso para preparar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato se reclama de manera general el agente halogenante, el disolvente dipolar aprotico, el disolvente orgánico, y no son especificadas las proporciones de los reactivos. Sin embargo en las reivindicaciones dependientes 2 a 13 se mencionan estas características de manera más precisa. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Los términos *"igual o superior"*, *"igual o inferior"*, *"menor"*, mencionados en las reivindicaciones 1, 5 y 14 a 17, son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.

En las reivindicaciones 1 y 14 a 16, la expresión: *"y/o"*, *"o"* precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

La reivindicación 17 no es clara, debido a que define el producto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato mediante parámetros de tiempos de retención a partir de un método cromatográfico cuando la descripción deja en claro que la invención se puede definir por sus características estructurales. Así las cosas, es necesario incluir dichas características técnicas.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes todas vez que las reivindicaciones 14, 16 y 17 protegen básicamente la misma materia y repiten información relacionada con el producto 6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

En las reivindicaciones 14 a 17, el producto 6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato, se caracteriza solamente por su *"cantidad de cualquier impureza única desconocida"* (reiv. 14, 15 y 17) y *"pureza"* (reiv. 16) no obstante, de acuerdo a la descripción de la presente solicitud, dichos valores dependen de las condiciones del proceso de obtención (Pág. 18 a 29, Tabla 1); de tal manera que se sugiere definir el proceso por sus etapas y las condiciones necesarias en cada una de ellas, para obtener producto 6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato con los valores de *impureza única desconocida* y *pureza*; y posteriormente, reclamar este producto como dependiente del proceso reivindicado.

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

Las reivindicaciones 1, 10, 12 y 13 no son concisas porque las definiciones de “agente halogenante” (reiv. 1 y 10), “disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez” (reiv. 1), “disolvente orgánico” (reiv. 1, 12), “agente clorante” (reiv. 10), “hidrocarburos alifáticos o aromáticos, incluyendo éteres, ésteres, alcoholes” (reiv. 13), comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 10, 12 y 13 no están debidamente sustentadas en la descripción porque las definiciones de “agente halogenante” (reiv. 1 y 10), “halógeno” (reiv. 10) “disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez” (reiv. 1), “disolvente orgánico” (reiv. 1, 12), “agente clorante” (reiv. 10), “hidrocarburos alifáticos o aromáticos, incluyendo éteres, ésteres, alcoholes” (reiv. 13), comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

Tomado de la páginas 17 a 27 de la descripción Ejemplos 1 a 8	
Paso 1: Disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez	Dimetilformamida
Halógeno (X)	Cloro
Agente halogenante / Agente clorante	Cloruro de tionilo (SOCl ₂)
Disolvente orgánico para precipitación	THF
Paso 2: disolvente orgánico	THF

La reivindicación 10 la palabra “agente” se encuentra repetida en la “...el agente halogenante es un agente agente clorante”. Se requiere que se elimine la palabra repetida.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de marzo de 2019, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US7329689	“Monohydrate hydrochloride of the 4-hydroxycarbamoyl-phenyl)-carbamic acid (6-diethylaminomethyl-naphtalen-2-yl) ester”	12 de febrero de 2008

D1¹ divulga un método de preparación del compuesto de formula (I) que comprende las etapas de a) reacción del ácido 4-(6-dietilaminometil-naftalen-2-ilmetoxicarbonilamino) benzoico con cloruro de tionil, b) reacción del cloruro de ácido con una solución acuosa de hidroxilamina en tetrahidrofurano y precipitación del clorhidrato por adición de ácido clorhídrico c) disolución del clorhidrato obtenido en una solución de bicarbonato de sodio

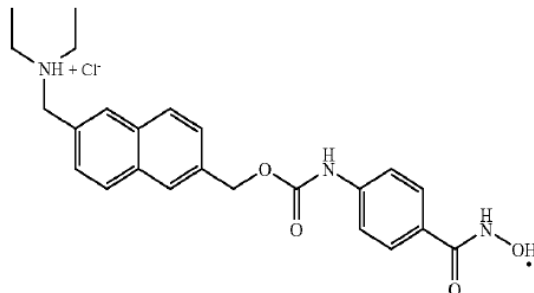
¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/032750475/publication/US7329689B2?q=US7329689>
Página 3 de 14



Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

d) extracción de la solución con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo y e) precipitación del clorhidrato monohidratado por adición de HCl (Col. 1 Lin. 65, Col. 2 Lin. 12).

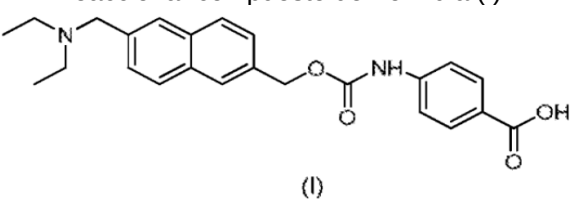


6. Examen de Patentabilidad

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.

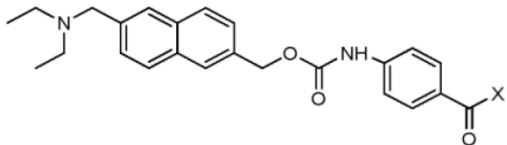
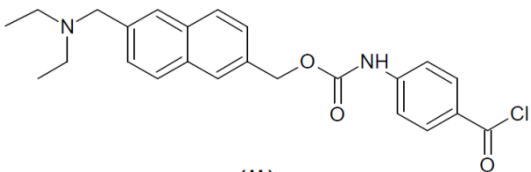
6.1. Nivel Inventivo

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 (NC2024/0006983 del 30 de mayo de 2024) refiere a: “Un proceso para preparar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde dicho proceso comprende los pasos 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
Un proceso para preparar {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo	Un proceso para preparar clorhidrato monohidratado de ácido 6-ietilaminometilnaftalen-2-yl)-metil ester de (4-hidroxicarbamoilfenil)- carbamico (Ejemplo)
PASO 1 reaccionar compuesto de Fórmula (I)  (I) Con un agente halogenante En un disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez para producir un compuesto de Fórmula (II)	a) Reaccionar Acido 4-(-6-dietilaminometil-naftalen-2-il-metoxycarbonilamino)benzoico Cloruro de tionilo (SOCl₂) En tetrahidrofurano (THF) Para producir el correspondiente cloruro de acilo (Ejemplo)

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

 (II)	 (Ejemplo)
PASO 2 i) preparar una solución o suspensión del compuesto de Fórmula (II) en un disolvente orgánico	b) suspender el producto de reacción en THF (Ejemplo)
ii) añadir hidroxilamina a la solución o suspensión	Añadir la suspensión b) en solución de hidroxilamina (Ejemplo)
El producto {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato impureza única desconocida ≤ 0,10 %	El producto {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato ----- (Ejemplo)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método de preparación del compuesto de formula (I) que comprende las etapas de a) reacción del ácido 4-(6-dietilaminometil-naftalen-2-ilmetoxycarbonilamino) benzoico con cloruro de tionil, b) reacción del cloruro de ácido con una solución acuosa de hidroxilamina en tetrahidrofurano y precipitación del clorhidrato por adición de ácido clorhídrico c) disolución del clorhidrato obtenido en una solución de bicarbonato de sodio d) extracción de la solución con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo y e) precipitación del clorhidrato monohidratado por adición de HCl (Col. 1 Lin. 65, Col. 2 Lin. 12).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método de síntesis de {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato divulgado en D1, consiste en el disolvente del paso 1 es dipolar aprótico insensible a la acidez, y que el producto final posee una cantidad de impureza única menor o igual al 0.10%.

No hay evidencia de que las diferencias proporcionen un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 para proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, D1 divulga etapas del proceso de preparación del {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato que se relacionan con la purificación de este compuesto que corresponden a la c) disolución del clorhidrato obtenido en una solución de bicarbonato de sodio, d) extracción de la solución con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo y e) precipitación del clorhidrato monohidratado por adición de HCl (Col. 2 Lin. 5). Asimismo, es importante mencionar que disminuir el porcentaje de impurezas de un compuesto activo farmacéuticamente es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio versada en la materia y los métodos de purificación son ampliamente conocidos². Por otra parte, D1

² Jornitz, Maik W., ed. Filtration and purification in the biopharmaceutical industry. CRC Press, 2019. Recuperado de https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=z0-fDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Purification+of+the+Biopharmaceutical&ots=5jY44jjk_f&sig=f7HZi6AZ3hotAohgvaH_nQm_m4U

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

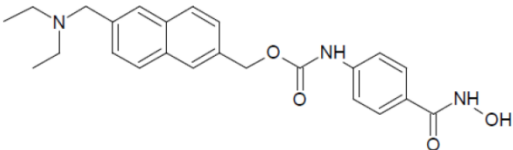
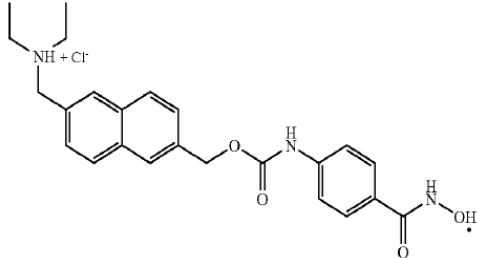
Menciona que la etapa a) el solvente empleado es tetrahidrofurano, pero de igual forma es conocido que las reacciones de conversi3n de 3cidos carbox3licos en cloruros de acilo, se pueden realizar en diferentes tipos de solventes y no se limita solo a THF, entre lo ejemplos conocidos se encuentra dimetilformamida, dimetilacetamida, trietilamina, entre otros³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estar3a motivada a realizar modificaciones rutinarias al proceso para obtener el producto de D1 junto con su conocimiento general para s3 llegar al objeto de la reivindicaci3n 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la segunda etapa se lleva a cabo a temperatura ambiente, el producto de la reacci3n se a3sla en forma de clorhidrato monohidrato por tratamiento con 3cido clorh3drico y la pureza del compuesto es de 99.5% (Ejemplo).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna caracter3stica que, junto con las caracter3sticas de la reivindicaci3n independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicaci3n 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo se3alado en el art3culo 18 de la Decisi3n 486 de 2000 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, la reivindicaci3n independiente 14 (NC2024/0006983 del 30 de mayo de 2024) refiere a: “{6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmac3uticamente aceptables del mismo, que tiene (...)”. A continuaci3n, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la t3cnica:

CARACTER3STICAS ESENCIALES	D1
{6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmac3uticamente aceptables del mismo	Clorhidrato monohidrato de 3ster (6-dietilaminometil-naftalen-2-il)-met3lico del 3cido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carb3mico (Ejemplo Col 3 Lin. 15)
	 (Ejemplo Col 3 Lin. 15)
Impureza 3nica desconocida ≤ 0,10 %	Pureza 99.5% (impureza 0.5%) (Ejemplo Col 3 Lin. 17)

D1 es considerado como el estado de la t3cnica m3s cercano a la invenci3n definida en la reivindicaci3n 14, ya que divulga un producto de {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y su m3todo de preparaci3n (Col. 1 Lin. 65, Col. 2 Lin. 12).

La diferencia entre la invenci3n definida en la reivindicaci3n 14 y el producto divulgado en D1, consiste en que el producto posee una cantidad de impureza 3nica menor o igual al 0.10%.

³Leggio, A., Belsito, E. L., De Luca, G., Di Gioia, M. L., Leotta, V., Romio, E., ... & Liguori, A. (2016). One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. *Rsc Advances*, 6(41), 34468-34475. Recuperado de <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c5ra24527c/unauth>

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

No hay evidencia de que el porcentaje de impureza única menor o igual al 0.10% proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el producto conocido en D1 para proporcionar otro producto alternativo?

Sin embargo, D1 ya había dado a conocer el producto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora (Col. 1 Lin. 34) y con un porcentaje de pureza del 99.5%, por lo tanto su impureza es del 0.5% (Col. 3 Lin. 17) por lo que caracterizar el producto con los métodos conocidos para determinar el porcentaje de impureza es una actividad rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio y no se observa un efecto sorprendente asociado a la cantidad de impureza única desconocida.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a determinar la cantidad de impureza presente en el producto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 14. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el producto se encuentra en forma de clorhidrato monohidrato y la pureza del compuesto es de 99.5% (Ejemplo).

Así mismo se indica que el examen de patentabilidad realizado a la reivindicación independiente 14, también aplica para las reivindicación independiente 17, puesto que dicha reivindicacion también se refieren a el producto {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato que tiene una cantidad igual o inferior al 0,10% de una impureza desconocida. En consecuencia, la reivindicación 17 tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo bajo las enseñanzas de D1 (Ejemplo Col 3 Lin. 17).

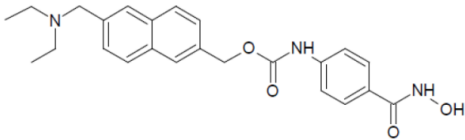
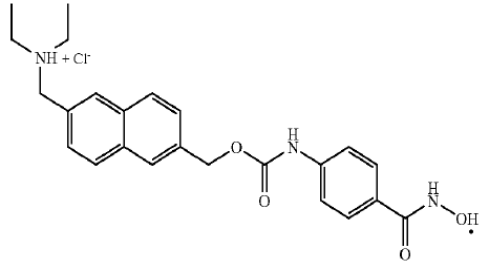
Las reivindicaciones dependientes 15 y 18 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 14, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

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 16 (NC2024/0006983 del 30 de mayo de 2024) refiere a: “{6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que tiene una pureza igual o superior al 99,6 %”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
{6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,	Clorhidrato monohidrato de éster (6-dietilaminometil-naftalen-2-il)-metílico del ácido (4-hidroxicarbamoilfenil)-carbámico (Ejemplo Col 3 Lin. 15)

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

	 (Ejemplo Col 3 Lin. 15) Pureza 99.5% (Ejemplo Col 3 Lin. 17)
Pureza ≥ 99,6 %	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13, ya que divulga un producto de {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y su método de preparación (Col. 1 Lin. 65, Col. 2 Lin. 12).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 16 y el producto divulgado en D1, consiste en el porcentaje de pureza es igual o superior al 99,6%.

No hay evidencia de que el porcentaje de pureza sea igual o superior al 99,6% proporcione un producto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el producto conocido en D1 para proporcionar otro producto alternativo?

Sin embargo, D1 divulga etapas del proceso de preparación del {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato que se relacionan con la purificación de este compuesto que corresponden a la c) disolución del clorhidrato obtenido en una solución de bicarbonato de sodio, d) extracción de la solución con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo y e) precipitación del clorhidrato monohidratado por adición de HCl (Col. 2 Lin. 5). Por lo aumentar la pureza de un compuesto activo farmacéuticamente es una actividad rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio versada en la materia y los métodos de purificación son ampliamente conocidos⁴.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a purificar el producto {6- [(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4- (hidroxicarbamoil) fenil]carbamato de D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 16. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US7329689	1 - 18	Nivel inventivo

⁴Jornitz, Maik W., ed. Filtration and purification in the biopharmaceutical industry. CRC Press, 2019. Recuperado de https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=z0-fDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Purification+of+the+Biopharmaceutical&ots=5jY44jjk_f&sig=f7HZi6AZ3hotAohgvaH_nQm_m4U

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos referentes a la claridad del capítulo reivindicatorio.

El solicitante informa que *“En este mismo sentido, me permito resaltar que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería claramente el significado y alcance de las expresiones “disolvente orgánico”, “agente halogenante”, y “disolvente dipolar aprótico” a través de su conocimiento general y las enseñanzas de las páginas 5 y 9 a 11 del Capítulo Descriptivo, en donde se muestran y definen los solventes orgánicos, agentes halogenantes y solventes dipolares apróticos, de manera que dicha información le permitiría a cualquier persona medianamente versada en la materia reproducir la invención sin acudir a experimentación adicional excesiva.*

Aunado a lo anterior, me permito indicar que las reivindicaciones de una solicitud deben evaluarse como un conjunto y no como una serie de características aisladas independientes. Particularmente, los tipos de disolventes orgánicos, agentes halogenantes y disolventes dipolares apróticos específicos quedan aún más claros una vez se analiza lo reclamado en las Reivindicaciones 2 a 4 y 12, 9 a 10, y 8, respectivamente, las cuales reclaman los compuestos que resultan útiles para efectos de la presente invención, así como las divulgaciones del Capítulo Descriptivo anteriormente resaltadas.”.

Esta oficina informa que como lo afirma el solicitante las particularidades las definiciones de disolventes orgánicos, agentes halogenantes y disolventes dipolares apróticos se encuentran definidos en las Reivindicaciones 2 a 4 y 12, 9 a 10, y 8, sin embargo cabe resaltar que la reivindicación independiente es aquella que posee todas las características técnicas esenciales para llevar a cabo la solicitud. Para la persona versada en la materia la selección de disolventes orgánicos, agentes halogenantes y disolventes dipolares apróticos, no se verá únicamente limitada a los compuesto definidos en las reivindicaciones independientes, si no que tendrá la posibilidad aún más amplia de opciones de cuales elegir, sin la evidencia que todas ellas lleven al mismo objeto de la solicitud. Por esto se sugiere que estas definiciones hagan parte de la reivindicación independiente.

Argumentos referentes a la falta de unidad de invención

El solicitante informa que *“El Examinador ha presentado el argumento de que la invención carece de unidad, y ha propuesto 2 grupos inventivos diferentes. De acuerdo con lo anterior me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio modificado se encuentra conformado por reivindicaciones que reclaman procesos para preparar el compuesto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4-(hidroxicarbamoil)fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y para determinar su pureza, los cuales se encuentran estructuralmente relacionados al establecer una relación de dependencia en las reivindicaciones ahora modificadas, de modo que la invención presenta un solo concepto común inventivo y, por lo tanto, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención exigido en el Artículo 25 de la Decisión 486 y los métodos reclamados comparten las características estructurales necesarias para lograr los efectos técnicos previstos por los procesos que se reclaman.”.*

Se aclara al solicitante que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio (NC2024/0006983 del 30 de mayo de 2024), se supera la objeción respecto a la falta de unidad de invención.

Argumentos referentes a la novedad

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

El solicitante informa que *“Ahora bien, en relación con la Reivindicación 14, me permito señalar que esta ha sido modificada para limitar el valor de la pureza del compuesto {6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil [4-(hidroxicarbamoil) fenil]carbamato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo de igual o superior a 99,6 %, característica que no se encuentra anticipada por D1, en tanto el compuesto allí divulgado se caracteriza por una pureza del 99.5%.*

Así, a la luz de los argumentos expuestos anteriormente, me permito resaltar que, para afectar la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar todas y cada una de las características de la invención¹. Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la “divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”². En el presente caso, considerando las diferencias estructurales de la Reivindicación 14 ya resaltadas, el documento citado no divulga todas las características del compuesto aquí reclamado, por lo que su novedad debe ser reconocida.”.

Se aclara al solicitante que, D1 se empleó para evaluar la novedad en el examen de patentabilidad en el Oficio N° 17544 de 23 de octubre de 2023. Tras la modificación del capítulo reivindicatorio (NC2024/0006983 del 30 de mayo de 2024), se supera la novedad respecto a D1, y se procede a evaluar el nivel inventivo como se observa en el numeral 6 del presente oficio.

Argumentos referentes al nivel inventivo

El solicitante informa que *“Los métodos para preparar Givinostat ({6-[(dietilamino)metil]naftalen-2-il}metil[4- (hidroxicarbamoil)fenil]carbamato) descritos en D1 prevén primero la síntesis del cloruro de acilo (II) a partir del intermediario (I) (PASO 1), que luego se añade como sólido húmedo con THF a una solución de hidroxilamina en agua y THF para generar el producto final (PASO 2).*

Inesperadamente, según la presente invención se ha descubierto que en el PASO 1, es crítico realizar la reacción de halogenación del intermediario (I) en un disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez para reducir los equivalentes de agente halogenante necesarios para completar la reacción deseada, obteniendo al mismo tiempo el intermediario (II) que tiene una cantidad de impurezas inferior a la obtenida aplicando la técnica conocida.

El Capítulo Descriptivo explica además (en la página 10) que un disolvente insensible a la acidez es un disolvente desprovisto de componentes sensibles a los ácidos (por lo tanto, desprovisto de THF, por ejemplo). Esta característica del disolvente permite el uso de cantidades reducidas de agente halogenante en comparación con el estado del arte citado y que, a modo de ejemplo, el THF representa un disolvente sensible a los ácidos, porque en condiciones ácidas puede degradarse y generar especies reactivas que pueden formar subproductos no deseados en la reacción de halogenación.”.

Esta oficina informa que al contrario de lo que informa el solicitante no se considera inesperado, que emplear un disolvente dipolar aprótico insensible a la acidez para reducir los equivalentes de agente halogenante. Es ampliamente conocido en el estado de la técnica que el disolvente tiene un papel importante en los rendimientos de las reacciones de conversión de ácidos carboxílicos en cloruros de acilo, además de que se pueden realizar en diferentes tipos de solventes, entre lo ejemplos conocidos se encuentra dimetilformamida, dimetilacetamida, trietilamina, entre otros⁵.

⁵Leggio, A., Belsito, E. L., De Luca, G., Di Gioia, M. L., Leotta, V., Romio, E., ... & Liguori, A. (2016). One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. *Rsc Advances*, 6(41), 34468-34475. Recuperado de <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c5ra24527c/unauth>

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

El solicitante informa que *“De manera igualmente inesperada, los inventores encontraron que, en el PASO 2, el orden de adición del intermediario (II) y la hidroxilamina es crítico para obtener un producto final que tenga una única impureza desconocida igual o inferior al 0,10 % por área en el cromatograma de análisis de pureza relativa. Del análisis de los datos de pureza en la Tabla 1 se desprende claramente que el orden de adición inverso (hidroxilamina a intermediario (II)) en comparación con el estándar (intermediario (II) a hidroxilamina) permite obtener una reducción de todas las impurezas desconocidas por debajo del 0,10 %, basado en el producto de reacción final.”.*

Esta oficina informa que respecto al orden de adición del intermediario (II) y la hidroxilamina los ejemplos 3 y 4, donde se combina el paso 1 del procedimiento del estado de la técnica D1, con el procedimiento según la solicitud (es decir añadir hidroxilamina a la solución o suspensión), no parecen mostrar una diferencia significativa en la pureza del producto obtenido si el cambio es solo el orden de adición (Tabla 1. Pág. 29). Además no es claro que los ejemplos 3 y 4 estén empleando las mismas condiciones de reacción para el Paso 2 como el ejemplo comparativo 2.

El solicitante informa que *“Por otro lado, D1 no enseña ni sugiere que la adición de hidroxilamina a una solución o suspensión del intermediario de la presente Fórmula (II) proporcionaría un producto de mayor pureza. En la presente invención, en los Ejemplos 6 y 7 se han aplicado ambas innovaciones con respecto al PASO 1 y al PASO 2, por lo que a partir de los valores indicados en la tabla queda en evidencia que Givinostat se obtiene con una pureza igual o superior al 99,6% y que no se detectan impurezas desconocidas.”.*

Esta oficina informa que al emplear el procedimiento divulgado en D1, se observa que el producto obtenido tiene una pureza del 99.5% (Ejemplo), es de esperar que si se emplean métodos de purificación conocidos el porcentaje de pureza aumente por consecuente las impurezas disminuirán.

El solicitante informa que *“Al respecto me permito resaltar que aunque la diferencia en términos de pureza entre el 99,5% y el 99,6% pueda parecer insignificante, basándose en las directrices actuales en el campo farmacéutico, que proporcionan una descripción detallada del perfil de impurezas de los ingredientes activos destinados al uso humano, el desarrollo de nuevos procesos para producir Givinostat de acuerdo con los estándares de calidad actuales son de fundamental importancia (como se analiza ampliamente en la página 3 del Capítulo Descriptivo).*

Por lo tanto, es evidente que incluso una diferencia aparentemente pequeña en términos de pureza es extremadamente significativa desde una perspectiva farmacéutica y así, dado que ninguno de los métodos conocidos en el momento de la presentación de la presente solicitud de patente permitía obtener Givinostat con una pureza igual o superior al 99,6%, las Reivindicaciones 13 y 14 aquí modificadas también cumplen con el requisito de nivel inventivo.”.

Esta oficina informa que al emplear el procedimiento divulgado en D1, se observa que el producto obtenido tiene una pureza del 99.5% (Ejemplo), aumentar el porcentaje de pureza de un compuesto activo farmacéuticamente es una modificación rutinaria que realiza sin mucho esfuerzo la persona del oficio versada en la materia y los métodos de purificación son ampliamente conocidos⁶.

⁶ Jornitz, Maik W., ed. Filtration and purification in the biopharmaceutical industry. CRC Press, 2019. Recuperado de https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=z0-fDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Purification+of+the+Biopharmaceutical&ots=5jY44jjk_f&sig=f7HZi6AZ3hotAohgvaH_nQm_m4U

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0011714		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2020/051907		05/03/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
6/03/2019				X					
Solicitante									
ITALFARMACO SPA									
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 - 18					
Palabras clave utilizadas				method, synthesis, preparation, givinostat (structure search), acil chloride, thionyl chloride, phosphorus trichloride, phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, hydroxylamine, hydrochloride, hydrochloride monohydrate, pharmaceutical salts					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07C 269/06, C07C 269/08, C07C 271/28				
				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	NC2018/0003971	13/04/2018	-	-				A	
	NC2017/0012995	19/12/2017	-	-				A	
ISA	WO20040665355	05/08/2004	-	-				A	
USPTO	US7329689	12/02/2006	1 – 18	Ejemplo Col. 1 Lin. 65, Col. 2 Lin. 12 Reivindicación 1				Y	
	US6034096	07/03/2000	-	-				A	
	US8518988	27/08/2013	-	-				Y	
JPO	JP2013518901	23/05/2013	-	-				A	
	JP2015512869	30/04/2015	-	-				A	
Orbit	US9359365	07/06/2016	-	-				A	
	US10836796	17/11/2020	-	-				A	
	CN105641707	08/06/2016	-	-				A	
Patbase	US2012190700	26/27/2012	-	-				A	
	US9512083	06/12/2016	-	-				A	
	WO08141189	20/11/2008	-	-				A	
	US2016207949	21/07/2016	-	-				A	
STNext	WO9743251	20/11/1997	-	-				A	
	CN102675153	19/09/2012	-	-				A	
	WO2018102261	07/06/2018	-	-				A	



Oficio N° 12164 de 9 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0011714

Google Scholar	Jornitz, M. ¹	2019	-	-	A
	Meyer, V. ²	2013	-	-	A
	Leggio, A., et al. ³	2016	-	-	A
(1) Jornitz, Maik W., ed. <i>Filtration and purification in the biopharmaceutical industry</i> . CRC Press, 2019. Recuperado de https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=z0-fDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Purification+of+the+Biopharmaceutical&ots=5jY44jjk_f&sig=f7HZi6AZ3hotAohgvaH_nQm_m4U					
(2) Meyer, Veronika R. <i>Practical high-performance liquid chromatography</i> . John Wiley & Sons, 2013. Recuperado de https://books.google.com.co/books/about/Practical_High_Performance_Liquid_Chroma.html?id=z6Hb7am9WjwC&redir_esc=y					
(3) Leggio, A., et al. (2016). One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. <i>Rsc Advances</i> , 6(41), 34468-34475. Recuperado de https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/ra/c5ra24527c/unauth					
(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: (12/06/2024)					

