

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Señores
ORPHALAN

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMA B CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2019/061441.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 03 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 04 de mayo de 2018, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 18290048.0.

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 09 de enero de 2024, bajo el número NC2020/0013806, 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 desarrollar nuevas formas cristalinas del compuesto tetrahidrocloreuro de trietilentetramina, que exhiba buenas propiedades de manejo, así como buena estabilidad y características de vida útil y por lo tanto beneficiosas en la producción de nuevas formulaciones, por ejemplo comprimidos, para tratar la enfermedad de Wilson.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina de tetracloreuro de trietilentetramina (Forma B), su método de elaboración y composiciones que la comprenden.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de enero de 2024.

4. De la solicitud de patente

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

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0013806 el 09 de enero de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta el siguiente título: "FORMA B CRISTALINA DE TETRACLORURO DE TRIETILENTETRAMINA, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA".

4.2. 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,

Las reivindicaciones 1, 3, 9 y 20, emplean la expresión: "una o ambas", que no es limitativa, 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.

Las reivindicaciones 6 a 8 presentan ambigüedad en cuanto a la formulación de la composición farmacéutica al reclamar: "...en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 5% en peso de la Forma A..."; "...en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 2% en peso de forma A..." y "...en donde la composición farmacéutica contiene de 0 a 1% en peso de forma A...". La redacción sugiere que la composición comprende únicamente la Forma A. Sin embargo, la composición incluye la Forma B, y los porcentajes establecidos para la Forma A hacen referencia a su presencia dentro de la Forma B. Para evitar ambigüedades y mejorar la claridad del texto, se recomienda modificar la redacción y aclarar que los porcentajes mencionados corresponden específicamente a la Forma A dentro de la Forma B.

La reivindicación independiente 9 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 con mayor claridad las etapas que caracterizan el procedimiento.

Las reivindicaciones 9 a 14 no son concisas porque el término: "antisolvente", comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere realizar una razonable generalización de acuerdo con el sustento presente la descripción.

La reivindicación 12 reclama: "reducir la temperatura a la temperatura de". Se sugiere corregir la redacción.

La reivindicación 13 repite el mismo material que se encuentra en la reivindicación independiente 12. Sírvese a eliminar dicha reivindicación.

La reivindicación 19 repite el mismo material que se encuentra en la reivindicación independiente 9. Por lo tanto, se observa redundancia en la información proporcionada. Sírvese a eliminar dicha reivindicación.

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

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

4.3. 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 (e).

e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes

En este sentido, en la memoria descriptiva (Radicado No. NC2020/0013806 de 04 de noviembre de 2020) se divulga:

“En particular, la Forma A se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm 5\text{ cm}^{-1}$, típicamente a 933, 1167, 1513 y 1604 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ (pág. 18, líneas 22 a 24),

Teniendo en cuenta el rango variable de $\pm 5\text{ cm}^{-1}$, los valores del espectro Raman de la forma A se superponen con los valores de la forma B reivindicados:

“un espectro de Raman que tiene dos, tres o cuatro picos seleccionados de los picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y 1612 $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ ”

En vista de esto, se deduce que no está clara la diferenciación entre las dos formas, A y B, de acuerdo con los datos proporcionados del espectro Raman. Los valores se superponen para ambas formas, lo que plantea dudas sobre la capacidad de distinguir una forma de la otra.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo 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	WO2006027705	“SYNTHESIS OF TRIETHYLENETETRAMINES”	16 de marzo de 2006
D3	CN105753719	“TRIENTINE HYDROCHLORIDE COMPOUND”	13 de julio de 2016

D1¹ divulga métodos e intermedios para sintetizar trietilentetramina y sus sales, así como nuevas sales de trietilentetramina y su estructura cristalina, y sales de trietilentetramina de alta pureza (resumen).

D3² divulga un compuesto de clorhidrato de trientina (dihidrocloruro de trietilentetramina (TETA.2HCl)) que se caracteriza por estar en forma cristalina. Además un método de preparación y aplicación del compuesto, y una combinación médica del compuesto. La

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/036036723/publication/WO2006027705A2?q=WO2006027705>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/056340167/publication/CN105753719A?q=CN105753719A>

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

forma cristalina del compuesto de clorhidrato de trientina tiene características de buena estabilidad, baja higroscopicidad, alta pureza y bajo contenido de impurezas (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 (NC2020/0013806 de 09 de enero de 2024) refiere a: “Una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina caracterizada 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	D3
Una forma cristalina B de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada:	Una forma cristalina de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Ejemplo 5 y 17	Formas cristalina de dihidrocloruro trietilentetramina caracterizada Pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]
Una de (i) Patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3 ± 0,1°2θ; longitud de onda de 1,5418 Å.	-	Patrón de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción 2 θ Pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]
La forma cristalina contiene 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a 25,2 y 35,7 ± 0,1 ° 2θ	Una forma cristalina A de tetrahidrocloruro trietilentetramina - Ejemplo 5 y 17	Un compuesto con una reducción significativa en su higroscopicidad y una estabilidad sobresaliente, así como una mejora en el contenido de impurezas Pág. 14, [0014]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina (Forma A) (pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo 17).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la forma cristalina divulgada en D1, consiste en especificar que la forma cristalina tiene un patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3 ± 0,1°2θ; a una longitud de onda de 1,5418 Å.

El efecto que se logra al especificar el patrón de XRPD de la Forma B cristalina, consiste en la obtención de un compuesto con una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con la Forma A.

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la forma cristalina conocida en D1 con el fin de proporcionar una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas?

Sin embargo, la obtención de un compuesto con una estabilidad alta y una baja higroscopicidad ya está divulgado en D3, el cual describe un compuesto de clorhidrato de trientina (dihidrocloruro de trietilentetramina (TETA.2HCl)) en sus formas cristalinas I y II. Estas formas cristalinas son caracterizadas mediante difracción de rayos X en polvo (pág. 4 y 5, [0009] a [0011] – pág. 7, [0031] [0032]). Dichas formas cristalinas presentan una reducción significativa en su higroscopicidad y una estabilidad sobresaliente, así como una mejora en el contenido de impurezas (pág. 14, [0014]). Estos compuestos pueden ser utilizados en composiciones para tratar la enfermedad de Wilson (pág. 7, [0030]). Por lo tanto, basándose en este conocimiento, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto tetrahidrocloruro de trietilentetramina, ya conocido en D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa con propiedades fisicoquímicas mejoradas. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 también se considera obvio.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos para obtener un compuesto con propiedades fisicoquímicas revelados en D3, en el compuesto conocido en D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, 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. 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, 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 ⁽³⁾.

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

Así mismo, se señala que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación independiente 4 no tiene nivel inventivo, porque una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden derivar de manera obvia bajo las anterioridades D1 y D3 (D1: pág. 60 y 61, ejemplo 5 - pág. 81 y 82, ejemplo

³Rolf 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° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

17– D3: pág. 8, [0045] a [0047]), y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Adicionalmente, D1 describe composiciones farmacéuticas, que incluyen tabletas, cápsulas, soluciones y suspensiones para formas y formulaciones de administración parenteral y oral, que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos de trietilentetramina (pág. 48, líneas 22 a 25).

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 5 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 4, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, la reivindicación independiente 9 (NC2020/0013806 de 09 de enero de 2024) refiere a: “Un método para producir una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir una forma cristalina B de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene	Un método para preparar forma cristalina de tetrahidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Un método para preparar una forma cristalina de dihidrocloruro trietilentetramina caracterizada: Pág. 6, [0017] a [0024]
Una de (i) Patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3 ± 0,1°2θ; longitud de onda de 1,5418 Å. La forma cristalina contiene 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a 25,2 y 35,7 ± 0,1 ° 2θ	- Una forma cristalina A de tetrahidrocloruro trietilentetramina Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Patrón de difracción de rayos X en polvo en un ángulo de difracción 2 θ Pág. 4, [0010]
(a) agregar un antisolvente a una solución acuosa de tetrahidrocloruro de trietilentetramina Temperatura de 7 a 15 ° C	Agregar un isopropanol a una solución acuosa de tetrahidrocloruro de Trietilentetramina Temperatura de 18 a 22°C Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Agregar un solvente a una solución acuosa de dihidrocloruro trietilentetramina Temperatura de cristalización entre 0°C a T ambiente Pág. 6, [0017] a [0024]
(b) Recolectar los cristales obtenidos	Recolectar los cristales obtenidos Pág. 81 y 82, ejemplo 17	Recolectar los cristales obtenidos Pág. 6, [0017] a [0024]

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 9, ya que divulga una forma cristalina de tetrahidrocloruro de trietilentetramina (Forma A). El método incluye los siguientes pasos: A una solución acuosa transparente de tetraclorhidrato de trietilentetramina crudo, se añadieron 30 L de éter terc-butilmetílico a una temperatura de 20 °C, la mezcla se agitó durante 10 minutos, formándose una mezcla bifásica. La capa orgánica se descartó. En 1,5 horas se añadieron 89 L de isopropanol a la solución acuosa a una temperatura de 18 a 22 °C. La



Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

suspensión se agitó a 23°C durante 15 minutos. La suspensión se filtró. La torta de filtración se lavó con 30 L de isopropanol, se lavó con 30 L de éter terc-butilmetílico y de nuevo se lavó con 30 L de éter terc-butilmetílico. La torta se secó en un evaporador rotatorio a 40°C. Se produjo tetrahidrocloruro de trietilentetramina, con un rendimiento total de alrededor del 92,3% (pág. 81 y 82, ejemplo 17).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 9 y el método divulgado en D1, consiste en especificar que la forma cristalina tiene un patrón de XRPD que tiene dos, tres, cuatro, cinco o seis picos seleccionados de 22,9, 25,4, 25,8, 26,6, 34,6 y 35,3 $\pm 0,1^\circ 2\theta$; a una longitud de onda de 1,5418 Å y que la etapa (a) se realiza a una temperatura de 7 a 15 °C.

El efecto que se logra al especificar el patrón de XRPD de la Forma B cristalina y emplear una temperatura de 7 a 15 °C, consiste en la obtención de un compuesto con una mejor sensibilidad a la velocidad de deformación, una respuesta a la humedad y una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con la Forma A.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar un método para obtener una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas mejoradas?

Sin embargo, emplear una temperatura de 7 a 15 °C para obtener una forma cristalina ya está divulgado en D3 que divulga un método para preparar clorhidrato de trientina (dihidrocloruro trietilentetramina) que comprende las etapas de: a una cantidad trietilentetramina adicionar una cantidad de agua, mezclar, agregar ácido clorhídrico y ajustar el valor del pH. Luego se agrega un solvente orgánico, se agita uniformemente y se cristaliza a temperatura entre 0°C y T ambiente. Se deja precipitar y se seca a presión reducida obteniendo los cristales de dihidrocloruro de trietilentetramina (pág. 6, [0017] a [0024]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a emplear una temperatura de 7 a 15 °C revelados en D3 junto con modificaciones rutinarias en la técnica en el método conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 9. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 describe que, en 1,5 horas se añadieron 89 L de isopropanol a la solución acuosa a una temperatura de 18 a 22 °C (pág. 81 y 82, ejemplo 17), por lo tanto, la velocidad de cristalización es: $89 \times 103 \text{ mL} / 90 \text{ min} \times 6.73 \times 103 \text{ g} = 0,15 \text{ mL/min/g}$.

Por su parte, D3 menciona que el disolvente orgánico alcohólico se selecciona entre metanol, etanol, etilenglicol, isopropanol y acetona. Además, el secado se realiza a una temperatura de presión reducida de 60°C a 80°C (pág. 6, [0020] y [0022]).

En consecuencia, las reivindicaciones dependientes 10 a 20 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 9, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006027705	1 a 20	Nivel inventivo
D3	CN105753719	1 a 20	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta respecto a claridad.

El solicitante argumenta que:

“4.1 (...) Atendiendo esta observación, se informa que a lo largo de las reivindicaciones se ha añadido el nombre “Forma B” para definir más claramente la invención.

4.5 (...) Al respecto se informa que se ha realizado la corrección para recitar “en donde el método comprende los pasos de:”.

4.6 (...) Al respecto, se ha unificado la expresión a “antisolvente se añade a una velocidad de adición”.

4.7 (...) Al respecto se informa que dichas reivindicaciones no se incluyen en esta oportunidad.

4.8. (...) En este sentido, se considera tener en cuenta que la reivindicación 9 define el método de producción de la Forma B, y la reivindicación 21, que depende de la reivindicación 9, especifica explícitamente que el producto resultante no contiene más del 10 % en peso de Forma A. Se reconoce que, como se explicó anteriormente, el método definido en la presente reivindicación 9 da como resultado la formación de TETA 4HCl Forma B (en lugar de Forma A). Por lo tanto, es de esperar que el método de la reivindicación 9 produzca una forma cristalina de Forma B que tenga bajas cantidades de Forma A, y probablemente de 0 a 10 % en peso de Forma A como se define en la reivindicación 21 anterior. Sin embargo, la característica de 0 a 10 % en peso La Forma A no se define explícitamente en la reivindicación independiente 9, y debería permitirse conservar una reivindicación dependiente dirigida específicamente a esta limitación.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye doce (12) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.”

Esta Oficina desea aclarar que, tras las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio, se han superado las objeciones relacionadas con la incorrecta caracterización del polimorfo, al especificar que corresponde a la Forma B. Además, se eliminó el término no limitativo “opcionalmente”, así como los términos imprecisos. Se corrigieron los errores ortográficos y se unificó la terminología. Por lo tanto, se han subsanado dichas objeciones.

El solicitante argumenta que:

“4.2 (...) Con respecto a esta objeción, se eliminó el término “/o” y se indicó explícitamente que la forma cristalina tiene una o ambas características (i) y (ii). Adicionalmente, las características opcionales de la reivindicación 12 se han convertido en características obligatorias de la reivindicación.

4.3 (...) Al respecto se resalta que esta reivindicación define dos pasos del método muy claros para producir la forma cristalina especificada, (...) Por lo tanto, la reivindicación 9 del método define claramente las características esenciales que caracterizan el método, es decir, cristalización a una temperatura de 15°C o inferior.

4.4 (...) Con respecto a esta objeción, se resalta que la descripción define un “antisolvente” es un disolvente en el que TETA.4HCl es sustancialmente insoluble. El término “antidisolvente” se utiliza habitualmente para referirse a dichos líquidos para su uso en procesos de recristalización.”

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

Esta Oficina aclara que, si bien se eliminó el término “y/o”, se sigue utilizando la expresión “una o ambas”, la cual se considera no limitativa. Esta expresión puede resultar en ambigüedad y falta de precisión, lo que compromete la interpretación exacta de las reivindicaciones. Asimismo, se reitera que, aunque se presenta un método con dos etapas, estas etapas no describen con precisión todas las condiciones necesarias para su ejecución, sino que se plantean de manera general. De igual manera, se resalta que el término “antisolvente”, carece de concisión, ya que, aunque es conocido en el campo, abarca una amplia gama de solventes, entre los cuales no se ha demostrado que se pueda obtener la Forma B reivindicada. Por tanto, se mantienen estas objeciones, como se evidencia en el numeral 4.2 del presente Oficio, junto con nuevas objeciones relacionadas con la claridad.

Respuesta respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que: *“(…) A fin de superar la objeción, las reivindicaciones se han modificado de manera que los picos Raman reivindicados para la Forma B no se superpongan con los de la Forma A (en particular, la forma cristalina de la Forma B se define por tener picos en un desplazamiento Raman de cada uno de 943, 1173, 1527 y 1612). $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$, que no es una característica que se encuentre en el espectro Raman de la Forma A). Por lo tanto, las dos formas cristalinas se distinguen por sus espectros Raman, además de los espectros XRPD.*

En vista de lo anterior, es posible determinar que la Descripción de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486.”

Esta Oficina reitera que en la memoria descriptiva se menciona que:

“En particular, la Forma A se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos a 933, 1167, 1513 y $1604 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, típicamente a 933, 1167, 1513 y $1604 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ (pág. 18, líneas 22 a 24)”

Es decir, los picos Raman para la Forma A oscilan entre 928 a 938 – 1162 a 1172 – 1508 a 1518 y 1599 a 1609 cm^{-1} .

A su vez, la Forma B reclama picos a un desplazamiento de Raman de 943, 1173, 1527 y $1612 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

Es decir, los picos Raman para la Forma B oscilan entre 938 a 948 – 1168 a 1178 – 1522 a 1532 y 1607 a 1617 cm^{-1} .

De acuerdo con lo anterior, los valores del espectro Raman de la Forma A se superponen con los valores de la Forma B reivindicados. Asimismo, se observa que el espectro Raman de la Figura 5a presenta una notable similitud con muchos picos superpuestos, al igual que el espectro XRPD de la Figura 12a. En particular, el solicitante reclama que: “la forma cristalina contiene de 0 a 10% en peso de la Forma A de tetrahidrocloruro de trietilentetramina que tiene un patrón XRPD con picos a $25,2$ y $35,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$ ”, sin embargo, ambas señales se evidencian tanto para la Forma A como la Forma B. Por lo tanto, no se puede determinar de manera indiscutible que se trate de dos formas polimórficas distintas.

Además, el solicitante afirma que la forma cristalina de la Forma B se obtiene mediante recristalización entre 7 y 15 °C. Sin embargo, en el Ejemplo 7 (pág. 50 de la descripción) se describe que la prueba de cristalización para la preparación de la Forma B se lleva a cabo a 20 °C y se obtiene la Forma B. Por lo tanto, de acuerdo con lo descrito en el documento 1 citado, no se podría distinguir de la Forma A y la Forma B según la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, se mantiene la objeción respecto a

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

que la invención no se describe de la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención.

Respuesta respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: *“(…) La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de los inventores de que la formación de TETA.4HCl cristalino mediante la adición de antisolvente a una solución de TETA.4HCl a 15°C o menos da como resultado una forma cristalina de TETA.4HCl de la Forma B, que se mejora con respecto a los productos cristalinos TETA.4HCl previamente conocidos y, en particular, se puede usar para preparar una composición farmacéutica mejorada.*

En particular, el Ejemplo 2 (y el Ejemplo 8) de la solicitud describe un método de cristalización a baja temperatura de TETA.4HCl según la presente invención. Como se describe en el Ejemplo 4, la forma cristalina preparada usando este método es la Forma B sustancialmente pura. En otras palabras, el método conduce a una composición que es mayoritariamente o sólo la Forma B, pero que puede contener pequeñas cantidades (menos del 10% en peso de la Forma A). Por el contrario, el Ejemplo de Referencia 3 describe un método de cristalización a alta temperatura de TETA.4HCl, que implica la adición de antisolvente a más de 30°C. El Ejemplo 4 demuestra que el producto del Ejemplo de Referencia 3 es la Forma A pura.

Como se describe en la página 14 de la solicitud y como señaló el examinador en el la Acción Oficial, la Forma A pura es también el producto que se obtiene de los métodos del Ejemplo 17 de D1. Por su parte, la composición preparada según el método de la invención, que contiene no más del 10 % en peso de Forma A, tiene propiedades distintas y mejoradas en comparación con una composición que consiste en Forma A sustancialmente pura. Específicamente:

- *Una composición preparada usando el método de la invención se puede formar en una tableta compactada que tiene mayor resistencia compacta que una tableta compactada formada a partir del producto de la técnica anterior de la Forma A pura. Como se describe en el Ejemplo 5 de la solicitud (página 31, líneas 6- 12), una tableta compactada hecha a partir de la Forma A (Ejemplo de referencia 3) demostró una resistencia compacta baja (4-6 kilopondios) a velocidades de compactación rápidas, pero una tableta compactada hecha usando la composición que se obtiene del método de la invención (Ejemplo 2) demostró una resistencia a la tracción significativamente mayor con las mismas tasas de compactación (9-11 kilopondios). Esto significa que una tableta que contiene la Forma B y no más del 10% en peso de la Forma A es más fuerte que una tableta hecha de la Forma A pura.”*

Al respecto, se aclara que, de acuerdo con lo divulgado en la descripción, el Ejemplo de referencia 3 muestra una mayor resistencia a la tensión del producto compactado para tasas de compactación rápidas (pág. 49, líneas 5-6 de la descripción). Sin embargo, se destaca que, en la prueba de Heckel, se espera generalmente que los valores más altos sean mejores que los valores más bajos en relación con la resistencia a la tensión. La resistencia a la tensión se refiere a la capacidad del comprimido para mantener su integridad y resistir la deformación y el quiebre bajo carga o estrés. En términos prácticos, esto se traduce en la capacidad de un comprimido para mantener su forma y estructura durante su manipulación, transporte y almacenamiento. Por lo tanto, a diferencia de la opinión del solicitante, la composición preparada que usa la Forma A es la tableta compactada que tiene mayor resistencia compacta.

El solicitante argumenta que: *“Las Tablas 11 y 14 del Ejemplo 5 muestran que la composición de la Forma A del Ejemplo de Referencia 3 tenía una sensibilidad a la velocidad de deformación (SRS) significativamente mayor que el producto de la Forma B sustancialmente pura del Ejemplo 2. La SRS mide los cambios en el comportamiento de compresión a diversas velocidades de compresión. El SRS más alto para un producto*

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

elaborado a partir de la Forma A pura es el resultado de la menor presión de fluencia a velocidades lentas para el producto de la Forma A. (...)

El Ejemplo 4 y las Figuras 11a y 11b de la solicitud presentada muestran que un producto que contiene la Forma B y no más del 10% en peso de la Forma A, elaborado mediante el método de la invención, tiene una respuesta a la humedad significativamente mejorada en comparación con un producto de la Forma pura mediante análisis de absorción dinámica de vapor (DVS). (...)

Finalmente, el Ejemplo 6 de la solicitud muestra que una composición elaborada usando la forma cristalina de la invención usando la cristalización a baja temperatura tiene una estabilidad de almacenamiento mejorada y una decoloración reducida en comparación con una composición de Forma A que se elabora a temperaturas más altas (como la método del Ejemplo 17 de D1). (...).

En vista de lo anterior, no hay ninguna sugerencia en la técnica anterior citada de que el método de cristalización a baja temperatura que ha sido desarrollado por los inventores (que ha permitido la identificación de la forma cristalina pura Forma B que se reivindica actualmente) conduciría a una composición con tales propiedades mejoradas, y en particular con propiedades de formación de comprimidos mejoradas que lo hacen más adecuado para su uso como producto farmacéutico que el producto de la técnica anterior, Forma A. Por lo tanto, el objeto reivindicado tiene una ventaja técnica inesperada sobre la técnica anterior citada. (...)"

Esta Oficina aclara que: el documento D2 se empleó para evaluar el nivel inventivo en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 14415 de 28 de agosto de 2023. Tras la respuesta al examen de fondo, y para realizar el actual examen de patentabilidad, no se emplea dicho documento.

Por otro lado, esta Oficina asiste razón al solicitante en cuanto a los efectos relacionados a la Forma B, y en el presente Oficio se reconoce la validez de los efectos relacionados con la Forma B reivindicada. Sin embargo, se señala que estas mejoras en las propiedades fisicoquímicas son predecibles y evidentes bajo las enseñanzas de los documentos D1 y D3. Para un experto en la materia, resulta claro que es necesario identificar las formas polimórficas más estables, definir sus condiciones de estabilidad y analizar su capacidad de interconversión para lograr un desarrollo óptimo del compuesto. Por lo tanto, se mantiene que la presente solicitud 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.

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.

Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

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° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0013806		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/EP2019/061441		03 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
04/05/2018				X					
Solicitante									
ORPHALAN									
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 20					
Palabras clave utilizadas				BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA TRIETHYLENETETRAMINE TETRAHYDROCHLORIDE, CRYSTALLINE FORM, POLYMORPHS, SOLID FORMS, TRIETHYLENETETRAMINE COMPOUND, WILSON'S DISEASE					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:		C07C 211/14, A61K 31/132, A61P 1/16, A61P 25/00, A61P 43/00			
				CPC:					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISR	WO2006027705	16/03/16	1 a 20	Pág. 7, 48, 60, 61, 81 y 82			Y		
	Fujito, H. <i>Et al</i>	1990	-	-			A		
	Peacock, D. H	1936	-	-			A		
	Thomson, G. <i>Et al</i>	1963	-	-			A		
	Baselt, R.C. <i>Et al.</i>	1977	-	-			A		
	Allen, K. <i>Et al.</i>	1987	-	-			A		
	Bernal, I. <i>Et al</i>	1988	-	-			A		
	May, B.L. <i>Et al</i>	1997	-	-			A		
GOOGLE SCHOLAR	Brittain, H.G.	2009	-	-			A		
ORBIT STNext	CS197093	30/04/1980	-	-			A		
	CN105753719	13/07/2016	9 a 20	Pág. 4, 6, 9 a 13			Y		
PATBASE	WO03077901	25/09/2003	-	-			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.		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 Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430. FUJITO, H. ET AL., (1990). A Study of Efficient Preparation of Triethylenetetramine Dihydrochloride for the Treatment of Wilson's Disease and HygroscoPy of Its Capsule. YAKUZAIGAKU - JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY. Vol. 50, No. 4, pág. 402-408.							



Oficio N° 12638 de 19 de julio de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0013806

	PEACOCK, D.H., (1936). 322. Polyamines. Part II. The preparation of [beta][beta]'-diaminodiethylamine and NN'-bis-([beta]-aminoethyl)ethylenediamine. JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY. Pág. 1518-1520,
	THOMSON, G. ET AL. (1963). A chain model for polyelectrolytes. IX. The effects of chain length and charge on the friction constant. JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. Vol. 85, No. 17, 1963, pág. 2537-2544.
	BASELT, R.C. ET AL. (1977). Comparisons of antidotal efficacy of sodium diethyldithiocarbamate, D-penicillamine and triethylenetetramine upon acute toxicity of nickel carbonyl in rats. RESEARCH COMMUNICATIONS IN CHEMICAL PATHOLOGY AND PHARMACOLOGY. Vol. 18, No. 4. Pág. 677-88.
	ALLEN, K.G.D. ET AL. (1987) Tetramine cuprurctic agents: a comparison in dogs. AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH. Vol. 48, No. 1, pág. 28-30.
	BERNAL, I. ET AL. (1988) The phenomenon of conglomerate crystallization. INORGANICA CHIMICA ACTA, Vol. 144. No. 2. Pág 227-232.
	MAY, B.L. ET AL. (1997) Preparation and characterization of 6A-polyamine-mono-substituted beta-cyclodextrins. JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS. Vol. 1, No. 21. Pág 3157-3160.
(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: (06/06/2024)	

