

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Señores
PULMOCIDE LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIMORFOS DEL COMPUESTO ANTIFÚNGICO DE TRIAZOL PC945”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/GB2020/053107

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de diciembre de 2020.

PRIORIDAD: 6/12/2019, GB (REINO UNIDO), 1917867.2

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 bajo el número NC2023/0000498 del 17 de enero de 2023, 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 formas polimórficas del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidro furan-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida para el tratamiento de micosis.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea dos formas cristalinas de compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluoro fenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y las composiciones que los comprenden.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 17 de enero de 2023 bajo radicado NC2023/0000498.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

En consecuencia, la reivindicación 9 no se considera patentable, teniendo en cuenta que reclaman el uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 8 como producto farmacéutico

5. De la solicitud de patente

5.1. 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. (...)"

Las reivindicaciones 1, 3, 5 y 7 no son clara porque para definir el polimorfo que reclama hacen referencia a la figura 1 del capítulo descriptivo de la solicitud. Por lo anterior, se sugiere adicionar todas las características que considere necesarias el solicitante en cada una de las reivindicaciones mencionadas, teniendo en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas y eliminar cualquier referencia a las figuras.

Las reivindicaciones 10, 11 y 13 a 17 no son claras porque mencionan una composición, pero esta no define las proporciones en las que se encuentran cada uno de los componentes. Se sugiere caracterizar las composiciones por sus componentes describiéndolos mediante sus nombres químicos aceptables y las proporciones en las que se encuentran.

Las reivindicaciones 13 y 17 no son claras porque mencionan *"agente de ajuste de la tonicidad cargado"* y *"un segundo ingrediente activo"* sin caracterizar estos componentes por sus nombres químicos y las proporciones en las que se encuentran. Se sugiere caracterizar correctamente los componentes de la composición.

La reivindicación 16 no es clara porque menciona que la composición comprende un tensoactivo que es Lipiod S100, este nombre no es un nombre químico y si una marca registrada que puede cambiar en el tiempo. Se sugiere caracterizar todos los componentes de la composición por sus nombres químicos aceptables.

La reivindicación 17 no se encuentra enteramente sustentada porque si bien se mencionan en la descripción las composiciones con un segundo ingrediente activo, no se evidencia el desarrollo de estas ni el efecto técnico que se logra. Se sugiere restringir la solicitud a las composiciones enteramente sustentadas en la descripción.

Las reivindicaciones 1, 3, 5 y 7 mencionan las expresiones *"sustancialmente"*; 5 y 7 menciona la expresión *"y/o"*; reivindicación 10 menciona *"uno o más"* y *"opcionalmente"*; y 12, 15, 16 mencionan la expresión *"por ejemplo"*. Tales expresiones precediendo características técnicas esenciales hacen la característica opcional y no limitan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente. Por otra parte, la reivindicación 12 menciona la expresión *"al menos alrededor"* la cual es imprecisa y no permite distinguir la invención del estado de la técnica por lo cual, se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos.

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

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

6. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es formas polimórficas del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2016087878 (reiv. 1 y pág. 8 línea 1), la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida como polimorfo 1 con patrón de difracción de rayos X que presenta picos en 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8, 24.7 grados 2-theta (± 0.2) y dimensiones de celda unitaria de 16.80 Å, 23.58 Å y 25.58 Å, y ángulos α , β y γ de 90°. (reivindicaciones 1 a 4 completas y 10 a 17 parcialmente).

Grupo inventivo 2: compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida como polimorfo 2 con patrón de difracción de rayos X que presenta picos en 10.8, 17.0, 20.3, 22.7, 23.9 y 24.3 grados 2-theta (± 0.2); y dimensiones de celda unitaria de 16.81 Å, 5.65 Å y 35.56 Å, y un ángulo α de 90°, un ángulo β de 101.54° y un ángulo γ de 90°. (reivindicaciones 5 a 8 completas y 10 a 17 parcialmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de diciembre de 2019, 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:

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016087878	“Antimycotic compound”	9 de junio de 2016
D2	Brittain <i>et al.</i>	“Polymorphism in pharmaceutical solids”	27 de julio de 2009

D1¹divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3,5)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida con actividad anifungica (revi. 1).

D2² Divulga una revisión extensiva del polimorfismo en la industria farmacéutica, incluye metodologías computacionales, tamizaje de alto rendimiento y caracterización cristalográfica (resumen).

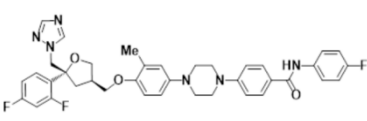
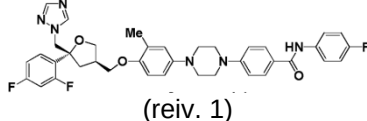
8. Examen de Patentabilidad

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.

Grupo inventivo 1

8.1. 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 (NC2023/0000498 del 17 de enero de 2023) refiere a: “*Un compuesto de la fórmula (I) (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de la fórmula  que es 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4- difluorofenil) tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida forma cristalina es la Forma polimórfica 1	Compuesto de la fórmula  (revi. 1) Describe todos los polimorfos de los compuestos divulgados (pág. 8 línea 1)	Enseña las técnicas para la obtención de polimorfos de productos farmacéuticos, su utilidad, ventajas y la formación de las mismas.
a) un patrón de difracción de rayos X con picos seleccionados de 7.0, 7.4, 7.9, 18.2, 19.7, 20.8, 24.7 grados 2-theta (± 0.2); y/o	No menciona caracterización por difracción de rayos X	Caracterización de polimorfos por difracción de rayos X (Pág 318 a 381).

1 <https://patents.google.com/patent/WO2016087878A1/en?q=WO2016087878>
2 <https://www.taylorfrancis.com/books/edit/10.3109/9781420073225/polymorphism-pharmaceutical-solids-harry-brittain>

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

c) dimensiones de celda unitaria de 16.80 Å, 23.58 Å y 25.58 Å, y ángulos α , β y γ de 90°.	No menciona	Caracterización de polimorfos por difracción de rayos X en monocristal (Pág 318 a 381).
---	-------------	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4- difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y menciona todos los polimorfos del compuesto (reiv. 1 y pág. 8 línea 1). El compuesto de D1 presenta actividad antifúngica potente, larga duración de su acción en pulmones y baja exposición sistémica y perfil aceptable de seguridad administrado de forma nasal (pág. 12 línea 20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el compuesto de la invención es caracterizado por los picos característicos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda.

No se evidencia un efecto técnico diferente por el hecho de caracterizar el compuesto específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda. D1 menciona que 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4- difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil)benzamida y sus polimorfos administrados vía nasal presentó efectos superiores frente a enfermedades pulmonares fúngicas (Pág. 35 a 43).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener formas cristalinas alternativas del compuesto de Fórmula (I) conocido previamente en D1?

Sin embargo, caracterizar el compuesto específicamente por los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda de polimorfos ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña los métodos preparativos (pág. 76 y 139) y de caracterización clásicos de polimorfos (pág. 318 a 381). Adicionalmente D2 divulga los efectos superiores de los polimorfos en las cualidades de un fármaco.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada caracterizar el compuesto, específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda del compuesto D1, siguiendo las enseñanzas de D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

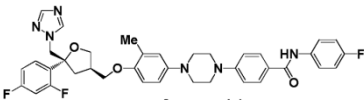
Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 10 (NC2023/0000498 del 17 de enero de 2023) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente combinada con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:



Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1,	Composición del compuesto  Describe todos los polimorfos de los compuestos divulgados, pero no menciona caracterización por difracción de rayos X (reiv. 1, pág. 8 línea 1)	No menciona Caracterización de polimorfos por difracción de rayos X (pág 318 a 381).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 10, ya que divulga composiciones farmacéuticas con uno o más diluyentes o portadores del compuesto 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4- difluorofenil)tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida y menciona todas los polimorfos del compuesto (reiv. 1 y pág. 8). D1 divulga que las composiciones también son preparadas como suspensiones en medios acuosos que comprenden agua y uno o más excipientes seleccionados de reguladores de pH, agentes ajustadores de la tonicidad, reguladore de la viscosidad y surfactantes (pág. 9). El compuesto de D1 presenta actividad antifúngica potente, larga duración de su acción en pulmones y baja exposición sistémica y perfil aceptable de seguridad administrado de forma nasal (pág. 12 línea 20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 10 y las composiciones del compuesto divulgado en D1, consiste en incluir un compuesto caracterizado por los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda.

No se evidencia un efecto técnico diferente por el hecho de caracterizar el compuesto específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda. D1 menciona que 4-(4-(4-(((3R,5R)-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4- difluorofenil) tetrahidrofuran-3-il)metoxi)-3-metilfenil)piperazin-1-il)-N-(4-fluorofenil) benzamida y sus polimorfos administrados vía nasal presentó efectos superiores frente a enfermedades pulmonares fúngicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición divulgada en D1 para proporcionar una composición del compuesto alternativa?

Sin embargo, caracterizar el compuesto específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda de polimorfos ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña los métodos preparativos (pág. 76 y 139) y de caracterización clásicos de polimorfos (pág 318 a 381). Adicionalmente D2 divulga los efectos superiores de los polimorfos en las cualidades de un fármaco.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada caracterizar el compuesto específicamente los picos del patrón de difracción de rayos X y las constantes de celda del compuesto D1, siguiendo las enseñanzas de D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 10. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

Las reivindicaciones dependientes 11 a 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 10, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016087878	1 a 4 y Parcialmente 10 a 17	Nivel inventivo
D2	Brittain <i>et al.</i>	1 a 4 y Parcialmente 10 a 17	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0007808		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/GB2020/053107		04/12/2020							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
06/12/2019				X					
Solicitante									
PULMOCIDE LIMITED									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	9	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	5 a 8 y parcialmente 10 a 17		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 4 y parcialmente 10 a 17
Palabras clave utilizadas	Búsqueda estructural, PC954, opelconazole, xrd, polymorph, crystal,
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 405/06, A61K 31/4196, A61P 31/10
	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	-	-	-	-	-
ISA Patbase Orbit STN Origin	WO2016087878	09/06/2016	1 a 4, 10 a 17	Reiv. 1 pag 8 a 10	X
Scholar	Brittain <i>et al.</i>	27/07/2009	1 a 4, 10 a 17	pág. 76, 139, 318 a 381	X
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Brittain HG. Polymorphism in pharmaceutical solids. Drugs and the pharmaceutical sciences. 1999;95:183-226.			
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.					

⁽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.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

Oficio N° 19587 de 7 de noviembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2022/0007808

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (30/10/2024)

