

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

Señores
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE PAR4”.
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/067717.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 20 de diciembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/783,223 del 21 de diciembre de 2018.

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:

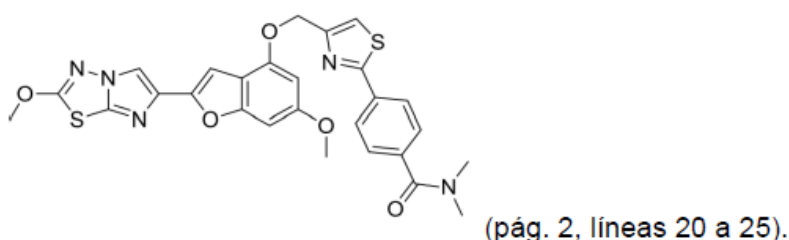
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el bajo el número NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024, 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 co-cristales del antagonista del receptor 4 activado por proteasa (PAR4), (pág. 1, líneas 9 a 11).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona co-cristales de ácido succínico que comprenden el compuesto de la fórmula (I)



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 8 de octubre de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008043 el 21 de junio de 2024, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “CO-CRISTAL DE ÁCIDO SUCCÍNICO DE 4-(4-(((6-METOXI-2-(2-METOXIIMIDAZO[2,1-B][1,3,4]TIADIAZOL-6-IL)BENZOFURAN-4-IL)OXI)METIL)TIAZOL-2-IL)-N,N-DIMETIL BENZAMIDA, ÚTIL COMO INHIBIDOR DE DEL RECEPTOR 4 ACTIVADO POR PROTEASA (PAR4)”.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de diciembre 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	WO2013163279	“Imidazothiadiazole and imidazopyrazine derivatives as protease activated receptor 4 (PAR4) inhibitors for treating platelet aggregation”	31 de octubre de 2013
D3	Thakuria R. Et al., <i>International Journal of Pharmaceutics</i>	“Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs”	2013

D1¹ divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4) activado por proteasa para el tratamiento de la agregación plaquetaria (resumen).

D3² divulga que la formación de co-cristales es una estrategia viable para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles, y demuestra el éxito de numerosos co-cristales farmacéuticos que han mejorado las propiedades fisicoquímicas de principios activos farmacéuticos entre ellos la solubilidad y las tasas de disolución de fármacos poco solubles (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.

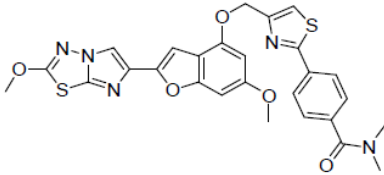
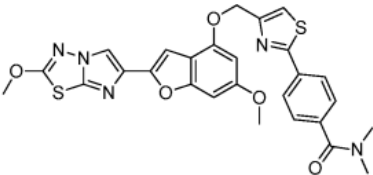
6.1. Nivel Inventivo

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048407806/publication/WO2013163279A1?q=pn%3DWO2013163279>

²Thakuria R. Et al. (2013). Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 453, numero 1, páginas 101-125. Recuperado desde: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312009830>. Fecha de consulta: 29/11/2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

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 (NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024) refiere a: “Un co-cristal del 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	D3
Un co-cristal del compuesto de la fórmula (I)  (I) El co-formador es ácido succínico, caracterizado por:	Un compuesto sólido de fórmula:  La sal se puede seleccionar de un ácido orgánico, como ácido succínico, entre otros; donde el compuesto se puede cristalizar (obtención de formas cristalinas) (Pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110] y pág. 190, ej. 36)	Divulga las ventajas del desarrollo de co-cristales farmacéuticos, donde mejora la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos pocos solubles, y ejemplifica varios co-cristales exitosos de fármacos poco solubles coformados con ácido succínico. Muestra que los co-cristales se caracterizan por difracción de rayos X y espectroscopia. (resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 117 y 118)
(a) estructura monocristalina que tiene parámetros de celda unitaria iguales a sistema cristalino, grupo espacial Triclínico, P-1 dimensiones de la celda unitaria a = 7,5±0,5Å alfa = 103±1 ° b = 9,6±0,5 Å beta = 92±1° c = 20,1±0,5 Å gamma = 98±1 ° volumen 1401±30 Å³ unidades de fórmula por celda unitaria 2 en donde la medición de la estructura monocristalina se realiza a temperatura ambiente;	-----	
b) un patrón PXRD que comprende 4 o más valores 2θ seleccionados de 4,5±0,2, 9,5±0,2, 14,6±0,2, 16,3±0,2, 17,6±0,2, 21,4±0,2, 22,4±0,2, y 25,9±0,2, (obtenido a temperatura ambiente y CuKαλ= 1,5418 Å);	-----	
c) un espectro de infrarrojos (FT-IR) que tiene picos a 1627,9, 1704,4 y 3102,1 cm-1 (± 0,4 cm-1); o	-----	
d) un espectro FT-Raman que tiene picos a 975,3, 1185,0, 1242,9, 1455,6 y 3104,4 cm-1 (± 0,3 cm-1).	-----	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de imidazotiadiazol e imidazopirazina como inhibidores del receptor 4 (PAR4), específicamente muestra el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2- metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,Ndimetil benzamida (pág. 190, ej. 36). Asimismo, indica que estos derivados pueden estar en forma de sales de adición de ácidos orgánicos como el ácido succínico, entre otros (pág. 118, párr. [00110]) y que se pueden recrystalizar (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]).



Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1, consiste en especificar que el compuesto de fórmula (I) forma un co-cristal con ácido succínico y en la caracterización fisicoquímica del co-cristal a través de la estructura monocristalina, el patrón PXRD y los espectros infrarrojo y FT-Raman.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la obtención del co-cristal reclamado, y su caracterización fisicoquímica proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que la formación de un compuesto de fórmula (I) con ácido succínico había sido previsto en dicho documento (Pág. 110, lín. 4; pág. 118, párr. [00110] y pág. 190, ej. 36). Se aclara que, en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, en las páginas 42 y 43, se presentan datos de disolución y solubilidad del co-cristal de ácido succínico del compuesto en comparación con su forma libre. Sin embargo, no se incluyen datos que comparen estas propiedades con la sal de ácido succínico del compuesto en forma amorfa. En consecuencia, esta Oficina concluye que no es posible atribuir un efecto técnico "eventual" relacionado exclusivamente con el co-cristal reclamado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto divulgado en el documento D1, para proporcionar un compuesto alternativo?

Sin embargo, la obtención de co-cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta D3, que divulga que la formación de co-cristales es una estrategia para mejorar la solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad de fármacos poco solubles; y demuestra que los co-cristales de varios principios activos conocidos por su baja solubilidad como carbamazepina, itroconazol, fluoxetina, norfloxacin, lamotrigina, entre otros; co-formados con ácido succínico han mejorado notablemente sus propiedades fisicoquímicas incluyendo la solubilidad y biodisponibilidad, asimismo, da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un co-cristal mediante caracterización de rayos X, espectroscopia, entre otros (resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 112, 117 y 118). Adicionalmente, es importante destacar que es ampliamente conocido en el estado de la técnica que la caracterización de los sólidos incluyendo las formas cristalinas, se realiza mediante cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras, como lo muestra Brittain H.G.³ (pág. 318).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un co-cristal con ácido succínico según lo divulgado en D3, en el compuesto de D1, junto con modificaciones rutinarias en la técnica para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 enseña que composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto (pág. 1, párr. [0002]); D3 muestra que la relación entre el fármaco (carbamazepina) y el ácido succínico es 1:0,5 y que se obtienen co-cristales puros (páginas 104 y 106)

Las reivindicaciones 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo al co-cristal del compuesto de la Fórmula (I) de la reivindicación 1, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

³Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. *Informa healthcare*, Second Edition.

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

De igual manera la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 4 no tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), ya es sugerida en D1 (pág. 1, párr. [0002]).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013163279	1 a 4	Nivel inventivo
D3	Thakuria R.	1 a 4	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a las reivindicaciones:

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas en las reivindicaciones:

“...considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, toda vez que vale la materia allí reclamada se encuentra definida por sus características técnicas esenciales, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia distinguir la invención de otros productos conocidos en el campo técnico, y de esta forma definir de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la protección pretendida.”

Dada la modificación al capítulo reivindicatorio bajo el radicado NC2021/0008043 el 8 de octubre de 2024, esta Oficina manifiesta que se superan las objeciones de claridad, toda vez que, se define de manera adecuada al compuesto sólido.

Frente a la unidad de invención:

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a la unidad de invención:

“... me permito reiterar las modificaciones hechas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde particularmente se eliminaron las Reivindicaciones 3 a 8, de tal manera que las reivindicaciones ahora están dirigidas al grupo inventivo 1 identificado por el Despacho, es decir, un co-cristal del compuesto de Fórmula (I) en donde el co-formador es ácido succínico. Por lo tanto, la presente solicitud reclama un único concepto inventivo definido en la Reivindicación 1 que también cubre las reivindicaciones restantes en vista de su relación de dependencia”.

Debido a que en la modificación al capítulo reivindicatorio se restringió lo reclamado a 1 concepto inventivo, se supera la objeción de falta de unidad de invención.

Frente al nivel inventivo



Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente al nivel inventivo:

“... me permito reiterar que la diferencia entre lo divulgado en D1 y la materia reclamada consiste en la naturaleza de los compuestos (forma libre vs. co-cristal). Aunque D1 describe el compuesto del Ejemplo 36 como un inhibidor de PAR4, dicho documento no divulga el compuesto del Ejemplo 36 como un co-cristal, y aún menos como un co-cristal de ácido succínico que tenga los parámetros fisicoquímicos descritos en la Reivindicación 1.

Además, vale la pena señalar que las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables son solo divulgaciones generales que mencionan que el compuesto original se modifica al obtener sales ácidas o básicas del mismo (véase, por ejemplo, párrafo [00110] de D1). Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere que se pueda formar un co-cristal de dicho compuesto, específicamente con ácido succínico como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente solicitud, y mucho menos uno como se define estructuralmente por los parámetros de la celda unitaria, el patrón PXRD, los espectros infrarrojos y los espectros FT-Raman como se definen en la Reivindicación 1, lo cual no podría haber sido predicho razonablemente (definido desde un punto de vista científico como algo que “se puede saber de antemano”) por una persona medianamente versada en la materia.”

Contrario a los argumentos del Solicitante, esta Oficina considera a D1 como el estado de la técnica más cercano a la presente solicitud, toda vez que divulga derivados de imidazotiadiazol, específicamente al compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetil benzamida (pág. 190, ej. 36). Asimismo, sugiere que los compuestos derivados de imidazotiadiazol pueden formar sales con ácidos orgánicos seleccionados de succínico, entre otros y muestra claramente que estos compuestos cristalizan, es decir se pueden obtener diferentes formas cristalinas (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]). Lo que no enseña D1 es la formación específica de un cocrystal entre el compuesto 1 y el coformador ácido succínico, ni su caracterización, por esta razón D1 no afecta la novedad, si no, el nivel inventivo de lo reclamado.

... me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, específicamente, sobre los ensayos disponibles en las páginas 40 a 43, así como las Figuras 15 y 16 y las Tablas 6 y 7 Capítulo Descriptivo. Estos ensayos evalúan la disolución de los co-cristales de ácido succínico del compuesto de Fórmula (I) frente a la de la forma libre del compuesto de Fórmula (I), así como la capacidad del co-cristal para ser absorbido. Los resultados muestran que la disolución de los co-cristales de ácido succínico fue mejor que la forma libre, en particular los co-cristales de ácido succínico mostraron valores de media para área bajo la curva (AUC), tasa de disolución y solubilidad máxima, de 988.9, 0.584 y 6.358, respectivamente, mientras que todos los valores de forma libre estaban por debajo del límite de detección, es decir, sin señal. Además, el co-cristal de ácido succínico exhibió una absorción sistémica medible en el modelo de perro en las dosis evaluadas (5 mg), con una biodisponibilidad entre 32% y 55% en relación con una formulación de referencia bien absorbida. En conclusión, estos ensayos muestran evidencia de una solubilidad y biodisponibilidad mejoradas del co-cristal reclamado, entonces, contrario a la opinión del Despacho, la presente invención sí tiene un efecto técnico verificado a través de ejemplos concretos.

Así las cosas, partiendo de las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido con facilidad los co-cristales del compuesto de Fórmula I,

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados, ya que D1 no sugiere una forma sólida diferente del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida y aún menos un co-cristal particular con los parámetros mencionados en la Reivindicación 1.

...considero que el problema técnico resuelto por la presente invención debe formularse así: “¿cómo proporcionar el compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo))oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida con solubilidad y biodisponibilidad mejoradas en comparación con la forma libre del mismo?”

Frente a estos argumentos, esta Oficina reitera, que no se observa un efecto técnico inesperado o sorprendente, toda vez, que no existen datos comparativos entre la forma amorfa de la sal de ácido succínico del compuesto con el co-cristal reclamado (compuesto cristalino en forma de sal de ácido succínico). En este sentido, es importante aclarar que es ampliamente conocido que la sola formación de sal de un compuesto mejora su solubilidad, por ende, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad, por esta razón, la materia reclamada resulta obvia, y carece de nivel inventivo.

“...Como se ha mencionado ampliamente a lo largo de este memorial y de la respuesta al primer examen de fondo, la persona medianamente versada en la materia no habría podido predecir los resultados obtenidos con el co-cristal reclamado al momento de presentación de esta solicitud de patente, incluso a partir de la divulgación de D1, sin necesidad de acudir a experimentación adicional exhaustiva.

De hecho, aunque D1 presenta la forma libre del compuesto 4-(4-(((6-metoxi-2-(2-metoxiimidazo[2,1b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-ilo))oxi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzamida, dicho documento no sugiere obtener un co-cristal de dicho compuesto formado con ácido succínico, y como se mencionó antes, las enseñanzas de D1 con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables son solo divulgaciones generales que alejan a la persona medianamente versada en la materia del co-cristal reclamado por la presente invención”.

Se reitera al Solicitante que D1 enseña al compuesto en forma libre, asimismo, sugiere la formación de formas cristalinas y sales de ácido succínico, entre otras (pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]); por lo tanto, esta Oficina considera que a partir de las enseñanzas de D1, una persona normalmente versada en la materia está en la capacidad de formar un co-cristal reclamado, sin recurrir a una experimentación excesiva.

“Ahora bien, las deficiencias de D1 no se subsanan con las enseñanzas de D2, pues la divulgación de este documento es de carácter general y se centra en presentar teorías y principios generales de polimorfos, pero sin hacer referencias a compuestos particulares. Por lo tanto, nada en D2 menciona, enseña o sugiere de manera particular e inequívoca la estructura específica del compuesto reclamado, y por tanto, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para desarrollar de forma obvia e inequívoca el co-cristal aquí reclamado.

De hecho, no resulta claro del análisis realizado por el Despacho por qué la una persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a buscar una solución en

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

D2 a un problema que no es revelado en D1, especialmente cuando D2 ni siquiera está relacionado con el compuesto de interés. Es más, incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiese considerado generar un co-cristal, no habría estado motivada a llegar a alguna solución en particular, toda vez que el arte previo no ofrece alguna guía para seleccionar entre las innumerables posibilidades para la formación de los mismos”.

Dados los argumentos del Solicitante, esta Oficina manifiesta que para dar mayor claridad al examen de patentabilidad, no se tendrá en cuenta las enseñanzas de D2, y se añade D3.

“En este sentido, es relevante resaltar que contrario a la afirmación del Despacho, la obtención y caracterización de formas cristalinas no corresponde a una simple experimentación rutinaria y el co-cristal del compuesto de Fórmula (I) no habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia, ya que como el Despacho lo debe saber, no hay nada obvio sobre las formas cristalinas en general. De hecho, de acuerdo con el conocimiento actual del campo de la química, ninguna forma cristalina es predecible. Pese a que la comunidad científica ha realizado un progreso considerable en el entendimiento de formas cristalinas, todavía no es posible predecir cuáles cristales, hidratos o solvatos se pueden obtener de un compuesto (si los hay) simplemente a partir de su fórmula molecular, ni mucho menos las propiedades fisicoquímicas de los mismos. En este sentido, y contrario a la opinión del Despacho, sigue siendo necesario recurrir a experimentación adicional exhaustiva para no sólo obtener un cristal particular, sino también para identificar sus propiedades funcionales particulares.

*Además, no existe ninguna receta para llevar a cabo dicha experimentación. Actualmente, existe una **gran variedad de técnicas y opciones** que se pueden emplear en la búsqueda de formas cristalinas. Cada compuesto presenta una situación única, con unos retos particulares. Las lecciones derivadas de un compuesto no aplican necesariamente para incluso compuestos estructuralmente cercanos o para compuestos con la misma actividad terapéutica. Específicamente, la estabilidad cinética (un aspecto fundamental en el campo farmacéutico), a diferencia de la estabilidad termodinámica, no puede ser predicha. Es más, ninguna de las propiedades de una forma cristalina que no ha sido sintetizada puede ser predicha, incluyendo la estabilidad de un polimorfo en actividades intermedias de agua y temperaturas altas. En este sentido, vale la pena insistir en que la existencia, naturaleza y propiedades fisicoquímicas de cualquier forma cristalina son inherentemente impredecibles, y por lo tanto no se derivan de manera obvia y evidente de lo conocido en el estado de la técnica5.*

Considerando lo anterior, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría predecir la existencia del co-cristal del Compuesto I, y mucho menos el co-cristal específico mencionado en la Reivindicación 1, que presenta las características analíticas específicas. De hecho, es bien sabido por cualquier persona medianamente versada en la materia que, al seleccionar la forma libre frente a la forma de sal, se deben responder varias preguntas: ¿Se prefiere la forma libre ácida o básica debido a consideraciones biofarmacéuticas? ¿Es más adecuada la forma de sal? ¿Es factible la preparación de formas de sal estables? Entre varias sales potenciales (como las posibles mencionadas en D1) de un candidato a fármaco particular (molécula del Ejemplo 36 en D1), ¿cuál tiene las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas más deseables?”

Frente a estos argumentos, esta Oficina aclara al Solicitante que D1 enseña que el compuesto de fórmula (I) puede existir en forma cristalina pág. 110, lín. 4; pág. 150, párr. [00160]; pág. 440, párr. [00535]), asimismo, es importante mencionar que, es

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

ampliamente conocido que la formación de co-cristales mejoran la solubilidad y la biodisponibilidad de los principios activos, como lo muestra D3 (resumen), por lo tanto, contrario a los argumentos del Solicitante, el técnico medio, a partir de las enseñanzas de D1 y D3, sí se vería motivado a proponer el co-cristal de compuesto de fórmula (I), lo cual hace obvia la materia reclamada (ver ítem de nivel inventivo).

Por otro lado, es necesario reiterar que, al revisar el capítulo descriptivo no se observa un efecto técnico inesperado o sorprendente en el compuesto reclamado, toda vez, que no hay datos comparativos que así lo demuestren.

“Sumado a lo anterior, se debe tener presente que además de la evaluación de la forma química, también es necesario determinar si el compuesto (es decir, la sal formada) existe en forma cristalina o amorfa y si la forma cristalina presenta polimorfismos. También es necesario investigar si el compuesto existe en forma de hidrato o solvato y, de ser así, cómo dicha forma se ve afectada por la temperatura y la humedad y qué tan estable es una forma particular en estado sólido y en solución. La selección final de la “forma óptima” de un nuevo candidato a fármaco depende del equilibrio entre las propiedades fisicoquímicas de sus diversas formas químicas y físicas disponibles. Por lo tanto, los procesos de investigación y desarrollo para seleccionar la forma de sal óptima para un fármaco en particular dependen de muchos factores que son difíciles de predecir y, por tanto, no pueden considerarse bajo ningún punto de vista obvios o carentes de nivel inventivo...”

En vista de lo anterior, me permito insistir en que, a pesar de que la persona medianamente versada en la materia conozca los métodos de investigación y tenga el objetivo de identificar dichos cristales durante el curso del desarrollo investigativo, muchos factores no llevaron a los inventores de D1 a identificar los cristales reclamados. La existencia de este co-cristal y su utilidad eran impredecibles, y no se deriva de D1 individualmente o en combinación con D2. Los esfuerzos inventivos de los inventores fueron necesarios para identificar el co-cristal reclamado que no existía previamente a pesar de la existencia de planes generales de investigación como se describe en D2.

Dados los argumentos anteriores, se aclara al Solicitante que las enseñanzas de D1 son relevantes, toda vez, que no solamente enseñan al compuesto de fórmula (I), si no, que revela que el compuesto puede existir en forma cristalina, es decir, que presenta polimorfismo, adicionalmente, sugiere las sales que se pueden formar con el compuesto, información útil para la persona normalmente versada en la materia para proponer el co-cristal reclamado, sin tener que recurrir a experimentación excesiva.

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

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

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.



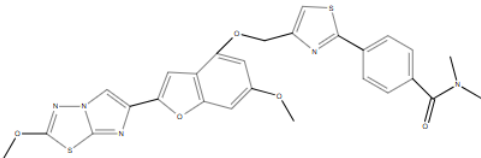
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008043		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/067717		20 de diciembre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
21 de diciembre de 2018				X					
Solicitante									
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY									
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 4
Palabras clave utilizadas	Por estructura: Por palabras claves: Imidazothiadiazole derivatives, Crystalline forms, salts, succinate, succinic, PAR4 Inhibitors
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 513/04, C07C 55/00, C07C 55/10, C07C 55/22
	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	14232423	15/01/2015	-	-	-
ISA Espacenet	WO2013163279	31/10/2013	1 a 4	Páginas 110, 118, 150, 190 y 440	Y
Patbase	US20160274108	22/09/2016	-	-	A
Orbit	CN104583218	29/04/2015	-	-	A
STNext	JP2015514808	21/05/2015	-	-	A
Googlepatent	AU2013251632	15/12/2016	-	-	A
GoogleSchol.	Brittain H.G. ⁽¹⁾	2009	-	-	A
	Thakuria R. ⁽²⁾	2013	1 a 4	Resumen, páginas 106 a 108, 110, 111, 112, 117 y 118.	Y
⁽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.		⁽¹⁾ Brittain H.G. 2009. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. <i>Informa healthcare</i> , Second Edition. ⁽²⁾ Thakuria R. Et al. 2013. Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> . Vol. 453, número 1, páginas 101-125. Recuperado desde: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517312009830 .			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					

Oficio N° 21216 de 4 de diciembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008043

“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: (03/12/2024)	