

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

Señor(a)  
AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.  
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

|                                     |                     |                               |   |             |  |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|---|-------------|--|
| Patente de Invención                | PT                  | Patente de Modelo de Utilidad |   |             |  |
| Vía Nacional                        |                     |                               |   |             |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | PCT                 | Capítulo I                    | X | Capítulo II |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2014/049469   |                               |   |             |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 1 de agosto de 2014 |                               |   |             |  |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

**1. Documentos estudiados**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Descripción       | 16050099                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26 de febrero de 2016 |
| Reivindicaciones: | 16050099                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 26 de febrero de 2016 |
|                   | 16050099                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19 de agosto de 2016  |
| Prioridad(es):    | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/861,884<br>Fecha: 2 de agosto de 2013<br><br>País: CN, REPUBLICA POPULAR DE CHINA Número: PCT/CN2013/081170 Fecha: 9 de agosto de 2013<br><br>País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/939,098<br>Fecha: 12 de febrero de 2014<br><br>País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/975,448 |                       |

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

|  |                                                        |
|--|--------------------------------------------------------|
|  | Fecha: 4 de abril de 2014                              |
|  | País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/011,948 |
|  | Fecha: 13 de junio de 2014                             |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

## 3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

## 4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del capítulo reivindicatorio (Bajo el No. 16050099, del 19 de agosto de 2016).

Título de la solicitud: “POLIMORFOS DE 2-METIL-1-[(4-[6-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-2-IL]-6-{[2-(TRIFLUOROMETIL)PIRIDIN-4-IL]AMINO}-1,3,5-TRIAZIN-2-IL)AMINO]PROPAN-2-OL Y SALES DE LOS MISMOS” (Modificado Bajo el No. 16050099, del 19 de agosto de 2016).

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar formas cristalinas de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina aislada del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, en donde la forma cristalina aislada es la forma 1, 2, 3, 7, 8, 9, 16, 17, 18 y 19 con sus diferentes patrones de difracción con polvo por rayos X.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P 35/02, A61K 45/00, C07D 401/12.

## 5. De la solicitud de patente

**Reivindicaciones** (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Las reivindicaciones 1 a 10 no son concisas, porque se pretenden reclamar distintas formas cristalinas del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, dificultando entender el objeto de la invención o la materia de interés. Adicionalmente, cualquier forma cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar **por lo menos 20 picos** correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg  $2\theta$  en el intervalo más representativo comprendido entre  $5^\circ$  hasta  $90^\circ$ .
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

No se señalaron por lo menos 20 picos en cada una de las formas cristalinas reclamadas y por tanto se requiere dejar la forma cristalina de interés, correctamente caracterizada.

## 6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 02 de agosto de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                      | Fecha de Publicación |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US2013190287 | "Therapeutically active compounds and their methods of use" | 25/Julio/2013        |

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

|    |                                                                          |                                            |      |
|----|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
| D2 | H.G. Brittain.<br>Segunda Edición,<br>Informa<br>Healthcare, NY,<br>2009 | "Polymorphism in Pharmaceutical<br>Solids" | 2009 |
|----|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|

El documento D1<sup>1</sup> divulga el compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, como agente adecuado contra neoplasias hematológicas avanzadas.

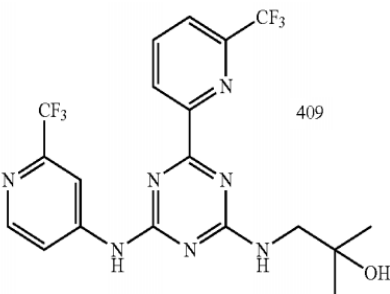
El documento D2 enseña que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

## 7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *"una forma cristalina aislada del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, en donde la forma cristalina aislada es la forma 16, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos en los ángulos 2θ de 6.8, 10.1, 10.6, 13.6, 14.2, 17.2, 18.4, 19.2 y 23.5° ± 0.2"* (Bajo el No. 16050099, del 19 de agosto de 2016).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                               | D1                                                                                                             | D2                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| una forma cristalina aislada del compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol | <br>(pág. 36, ejemplo 409) | Divulga la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y las diferencias en las propiedades fisicoquímicas las cuales poseen aplicaciones en el procesamiento, formulación, y biodisponibilidad del fármaco (Pág. 2) |

1URL:[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2013190287A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130725&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2013190287A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130725&DB=&locale=en_EP)

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

|                                                                                                                                                                                                            |               |                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| en donde la forma cristalina aislada es la forma 16, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos en los ángulos 2Θ de 6.8, 10.1, 10.6, 13.6, 14.2, 17.2, 18.4, 19.2 y 23.5° ± 0.2 | No lo divulga | Da a conocer las diversas técnicas que permiten la caracterización de un polimorfo (Págs. 318) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque enseña el compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, como agente adecuado contra neoplasias hematológicas avanzadas y otras formas de cáncer (pág. 36, ejemplo 409).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y D1 consiste en que la anterioridad no divulga el espectro de difracción de rayos X de los cristales reivindicados en la presente solicitud.

El Efecto Técnico que logran las configuraciones cristalinas reivindicadas no se puede determinar debido a que la solicitud carece de estudios comparativos e información que permita establecer la ventaja de estos polimorfos frente a la materia divulgada en el arte previo que ya enseña de manera explícita el agente 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, para el cual se había evidenciado su actividad terapéutica como anticancerígeno.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud consiste en ¿cómo obtener polimorfos del agente 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, previamente divulgado en el documento D1?

La solicitante no hace una caracterización adecuada y completa de los polimorfos reivindicados y tampoco presenta estudios relacionados con cada una de las formas reclamadas y las composiciones que los contienen. Los resultados presentados por la solicitante corresponden a la caracterización fisicoquímica de los sólidos reclamados mediante el espectro de difracción de rayos X lo cual no se considera un efecto técnico inesperado o sorprendente ya que es una identificación física básica de un sólido cristalino.

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2 divulga que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3) y entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas), y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

Estas diferencias en las propiedades físicas entre las formas cristalinas de un sistema polimórfico son de gran interés para los científicos farmacéuticos debido a que sus manifestaciones pueden algunas veces llevar a diferencias observables que poseen implicaciones para el procesamiento, formulación, y en la disponibilidad. Luego de que las fases espaciales de una sustancia han sido determinadas, y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, se convierte en algo crítico el determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y la manera como estas pueden ser interconvertidas. Por lo menos, se debe determinar cuál forma cristalina es la más estable, y determinar la mejor forma a ser elegida para continuar con los desarrollos (Pág. 2). En consecuencia, estos estudios son ampliamente conocidos y hacen parte de la rutina del desarrollo farmacotécnico.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR, la espectroscopia de terahertz y la espectroscopia Raman (Pág. 318).

En consecuencia, es evidente que se pretende protección para un nuevo estado cristalino del agente 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, que aunque no se encontraba divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud y que se discutió anteriormente.

Por lo anterior, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo revelados en D2, al compuesto 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, con la finalidad de determinar las posibles formas cristalinas del mismo, lo cual hace parte de las tareas básicas de preformulación. Por lo tanto no se cumple el requisito de nivel inventivo.

Las formas cristalinas del mismo compuesto, reveladas en las reivindicaciones 2 a 10 tampoco mencionan características que le otorguen nivel inventivo a la invención, razón por la cual tampoco cumplen dicho requisito.

## 8. Conclusión

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

| Ítem | Documento                                                    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US2013190287                                                 | 1 a 10                     | Nivel inventivo      |
| D2   | H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY, 2009 | 1 a 10                     | Nivel inventivo      |

Oficio N° 9947

Ref. Expediente N° 16050099

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
**DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)**

Elaborado: NELSON RICARDO VELASCO GONZALEZ

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ