

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

Señor(a)

Alexey Evgenievich REPIK, R-PHARM JOINT STOCK COMPANY (R-PHARM, JSC)

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“SOLVATO DE N-{3-[3-CICLOPROPIL-5-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)-6,8-DIMETIL-2,4,7-TRIOXO-3,4,6,7-TETRAHIDRO-2H-PIRIDO[4,3-D]PIRIMIDIN-1-IL]-FENIL}-CICLOPROPANOCARBOXAMIDA-SULFÓXIDO DE DIMETILO COMO UN INHIBIDOR DE MEK1/2”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/RU2016/000862

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 12 de diciembre de 2016.

PRIORIDAD(ES): 10/10/2016, RU (FEDERACIÓN DE RUSIA), 2016139641

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:

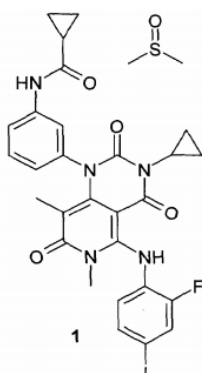
1. Objeto de la invención

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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del radicado N° NC2019/0004688 del 8 de mayo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un compuesto inhibidor de MEK1, MEK2 y MEK1/2 que tenga una toxicidad más baja.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un solvato de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil}-ciclopropanocarboxamida-sulfóxido de dimetilo de fórmula 1.



2. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)



Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

Las reivindicaciones 5 a 7, 9 y 10 caracterizan al compuesto o a la composición por el uso que se le puede dar, lo cual no es aceptable.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 2 no es clara porque caracteriza un compuesto por la preparación de composiciones, lo cual no es aceptable, se recuerda al Solicitante que un compuesto debe caracterizarse por fórmula química, estructural y nombre químico; y una composición farmacéutica por el principio activo y los excipientes que la comprenden y partes de estos. Se requiere modificar.

La frase en donde la “composición farmacéutica exhibe propiedades inhibitorias de MEK1, MEK2 y MEK1/2” de la reivindicación 3 no es aceptable, toda vez que hace referencia al uso de la composición, es decir comprende materia no patentable, se requiere eliminar esta frase.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de octubre de 2016 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:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Abe H. and Col. ACS Medical Chemistry Letters	“Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate)”	28 de febrero de 2011
D2	AU2013234009	“Heterocyclyl compounds as MEK inhibitors”	19 de septiembre de 2013

El documento D1¹ divulga el solvato de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil}carboxamida -sulfóxido de dimetilo, útil como un potente inhibidor selectivo de MEK (Todo el documento).

El documento D2² enseña específicamente el N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5- ((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1 (2H)-il)phenoxi)acetamida (página 19, compuesto 25).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

¹<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ml200004g>
²<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71731334#section=2D-Structure>



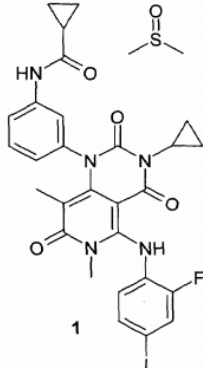
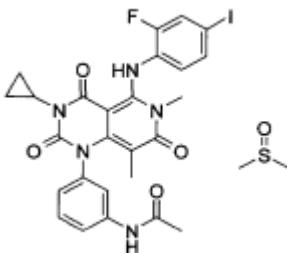
Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un solvato...” (Radicado N° NC2019/0004688 del 8 de mayo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un solvato de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil}-ciclopropano carboxamida-sulfóxido de dimetilo caracterizado porque tiene:	Un solvato del compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil} carboxamida, caracterizado porque tiene:	Compuesto N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)phenoxi) acetamida. (página 19, compuesto 25)
La fórmula 1: 	La fórmula:  (Resumen)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un solvato de dimetilsulfoxido del compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil}carboxamida, útil como inhibidor selectivo de MEK que presenta una ventaja frente al compuesto no solvatado, ya que mejora su potencia y sus propiedades farmacológicas (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el solvato divulgado de D1 consiste en que el compuesto comprende un grupo ciclopropilo en el nitrógeno de la carboxamida en vez de un grupo metilo.

No se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el solvato conocido en D1 con el fin de proporcionar un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir el ciclopropilo en la carboxamida, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere al compuesto N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5- ((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1 (2H)-il)phenoxi)acetamida (página 19, compuesto 25).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el ciclopropilo del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

La reivindicación 3 consiste en: “Una composición farmacéutica...” (Radicado N° NC2019/0004688 del 8 de mayo de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:	-----	Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:
Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenil amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d] pirimidin-1-il]-fenil}-ciclopropano carboxamida-sulfóxido de dimetilo, como ingrediente activo; y	Solvato del compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetra hidro-2H-pirido[4,3-d] pirimidin-1-il]-fenil} carboxamida (Resumen)	El compuesto de fórmula (I) o N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1 (2H)-il)phenoxi)acetamida (pág. 19, compuesto 25 y pág. 31, líneas 7 a 11)
Excipientes farmacéuticamente aceptables.	-----	Excipientes farmacéuticamente aceptables. (pág. 19, compuesto 25 y pág. 31, líneas 7 a 11)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)phenoxi)acetamida y excipientes farmacéuticamente aceptables (pág. 19, compuesto 25 y pág. 31, líneas 7 a 11).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y la composición divulgada de D2 consiste en que el compuesto es un solvato de dimetilsulfóxido.

No se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición en D3 con el fin de proporcionar una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir un solvato en derivados de pirimidina, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al solvato del compuesto N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]-fenil}carboxamida (todo el documento).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el solvato del análogo del compuesto de fórmula 1 del documento D1 en la composición de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D3 menciona que las composiciones están en forma de capsulas, tabletas, inyectables, entre otras (pág. 34)

Las reivindicaciones dependientes 2, 4 y 8 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

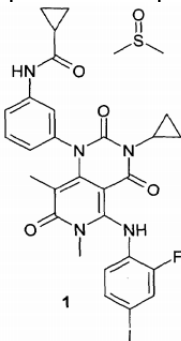
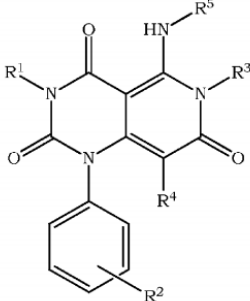
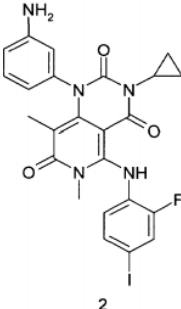


Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

La reivindicación 11 consiste en: “El método para la preparación...” (Radicado N° NC2019/0004688 del 8 de mayo de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
El método para preparar el compuesto  1	Proceso para preparar compuestos de fórmula I:  (resumen)
Caracterizado porque incluye: La interacción del compuesto de fórmula 2 o su sal:  2 con ácido ciclopropanocarboxílico o su derivado activado en un solvente	-----
Enfriar lentamente la solución saturada del compuesto obtenido en el paso anterior en sulfoxido de dimetilo.	-----

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque enseña métodos de síntesis del compuesto de fórmula I (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 11 y el método divulgado de D2 consiste en que se hace reaccionar el compuesto de fórmula 2 que es una amina con ácido ciclopropanocarboxílico que es un ácido carboxílico y posteriormente se hace una solución del compuesto obtenido en dimetilsulfoxido (DMSO).

No se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición en D2 con el fin de proporcionar un método de síntesis alternativo?

Sin embargo, el sintetizar amidas y solvatos es ampliamente conocido en el estado de la técnica, como lo menciona Wikipedia: “el método más simple es la condensación de un ácido carboxílico con una amina”y Saucedo “los métodos en solución consisten en



Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

mezclar cantidades equimolares del IFA y del formador en un disolvente adecuado, con la finalidad de que al evaporarse el disolvente se obtengan los cocristales”³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia tiene motivación suficiente a partir del estado del arte citado para plantearse de forma obvia la obtención del solvato del compuesto N-ciclopropil-2-(3-(3-ciclopropil-5-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il)phenoxi)acetamida, conocido en D1. Por lo tanto, esta Oficina considera que la materia reclamada se deriva de manera evidente, por lo tanto, no representa un salto cualitativo en la técnica y carece de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Abe	1 a 4 y 8	Nivel inventivo
D2	AU2013234009	1 a 4, 8 y 11	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 1.2.5.1. 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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

³http://www.anales.ranf.com/2014/vol2/05_1469.htm

Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0004688		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/RU2016/000862		12 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
10/10/2016				x					
Solicitante									
Alexey Evgenievich REPIK, R-PHARM JOINT STOCK COMPANY (R-PHARM, JSC)									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	5 a 7, 9 y 10	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 4, 8 y 11
Palabras clave utilizadas	Trametinib dimethyl sulfoxide; Mekinist; Structure; solvate
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, A61K 31/519, A61P 35/00
	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⁾
Espacenet	Abe ⁽¹⁾	28/02/2011	1 a 4 y 8	Todo el documento.	Y
Derwent	AU2013234009	19/09/2013	1 a 4, 8 y 11	Resumen; pág. 19, compuesto 25 y pág. 31, líneas 7 a 11.	Y
PubChem	PubChem CID 71731334 ⁽²⁾	17/10/2013	-	-	A
Patbase	US7378423	27/05/2008	-	-	A
	TWI505828	1/11/2015	-	-	A
STN	WO2014066606	1/05/2014	-	-	A
	CN103347876	9/10/2013	-	-	A
Googlepatent	AU2008221263	23/02/2012	-	-	A

⁽¹⁾ Abe H., Kikuchi S., Hayakawa K., Lida T., Nagahashi N.,Maeda K., Sakamoto J., Matsumoto N., Miura T., Matsumura K., Seki N., Inaba T., Kawasaki H., Yamaguchi T., Kakefuda R., Nanayama T., Kurachi H., Hori Y., Yoshida T., Kakegawa J., Watanabe Y., Gilmartin A., Richter M., Moss K. and Laquerre S. (2011). Discovery of a Highly Potent and Selective MEK Inhibitor: GSK1120212 (JTP-74057 DMSO Solvate). *ACS Medicinal Chemistry Letters*. Pp. 320 a 324. Recuperado desde: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ml200004g>.

⁽²⁾ Recuperado desde: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71731334>.

⁽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	“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.



Oficio N° 9572 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0004688

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.	“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: (21/05/2022)	