

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

Señores
BETA PHARMA, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE N-(2-(2-(DIMETILAMINO)ETOXI)-4-METOXI-5-((4-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)PIRIMIDIN-2-IL)AMINO)FENIL)ACRILAMIDA Y LAS SALES DE ELLAS"

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/037744

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de junio de 2018.

PRIORIDAD: 16/06/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/521,007

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:

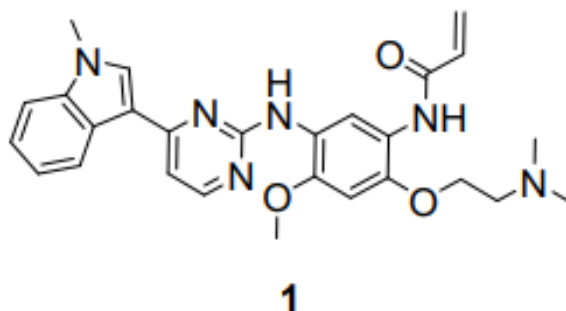
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 19 de octubre de 2020 bajo el número NC2020/0013031, 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 una formulación farmacéutica que comprende una sal cristalina del ácido metanosulfónico del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida, para tratar o prevenir cánceres.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de la sal del ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula 1



Y excipientes seleccionados de rellenos, ligantes, desintegrantes y lubricantes.

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 19 de octubre de 2020.

4. De la solicitud de patente

4.1. 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. (...)"

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que menciona una composición o formulación, pero esta se caracteriza principalmente por una forma cristalina de la sal de ácido metanosulfónico del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1H-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida, se le recuerda al solicitante que una composición o formulación debe caracterizarse por sus componentes (principio activo y excipientes) y proporciones. Se requiere hacer la aclaración.

Los términos *"uno o más"*, *"dos o más"*, *"por lo menos"*, *"tres o menos"* y *"aproximadamente"*, mencionados en las reivindicaciones 1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 15 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.

Las reivindicaciones 3 y 5 hacen referencia a los dibujos, según la expresión *"como se ilustra en la Figura"*. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 a 6 no son claras, ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con datos de: (a) método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM; y (b) al menos uno de los métodos espectroscópicos. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

Las reivindicaciones 1 no es concisa porque las definiciones de rellenos, ligantes, desintegradores y lubricantes son términos generales y comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.

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

5. Determinación del Estado de la Técnica

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de junio de 2017, 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	WO2017/218892	“Pharmaceutical salts of n-(2-(2-(dimethylamino) ethoxy)-4-methoxy-5-((4-(1-methyl-1h-indol-3-yl) pyrimidin-2-yl)amino) phenyl)acrylamide and crystalline forms thereof”	21 de diciembre de 2017
D2	Grupo Aula Médica España, <i>Nutrición Hospitalaria</i> , Vol. 21, núm. 4.	“Para cada principio activo recoge las especialidades farmacéuticas comercializadas que pueden ser utilizadas para la administración por SE, con los excipientes (para detectar posibles alergias) y características fisicoquímicas recogidas en la bibliografía.”	-----

D1¹ divulga sales cristalinas del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1h-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil) acrilamida y composiciones que lo comprenden, útiles para tratar cánceres (Resumen).

D2² divulga un listado de especialidades farmacéuticas con sus excipientes (Todo el documento).

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. Novedad

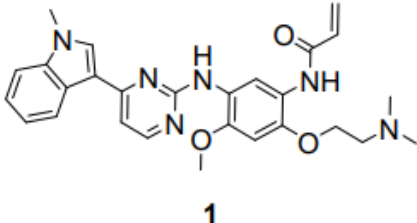
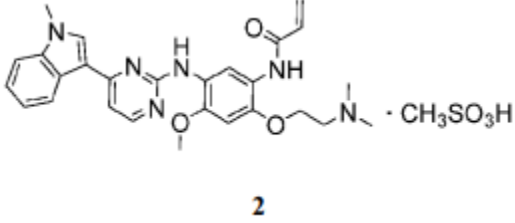
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0013031 del 19 de octubre de 2020) refiere a: “Una composición farmacéutica (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:	Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende: (Página 4, líneas 14 a 16)
Una forma cristalina de la sal del ácido metanosulfónico del compuesto de fórmula 1	Una forma cristalina de la siguiente sal

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/e3/c3/c8/4a8dae1c288487/WO2017218892A1.pdf>
²<https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226712014.pdf>

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

 1	 2
Donde la sal del ácido metanosulfónico comprende el compuesto de fórmula 1 y ácido metanosulfónico en una proporción molar sustancialmente 1:1.	Donde la relación molar entre el compuesto y el ácido sulfónico es 1:1; (Página 3, líneas 3 a 9)
Y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados de rellenos, ligantes, desintegrantes y lubricantes.	Y excipientes farmacéuticamente aceptables como vehículo, adyuvante y diluyentes (rellenos, ligantes, desintegrantes y lubricantes). (Página 4, líneas 13 a 16 y página 13, líneas 17 a 34)

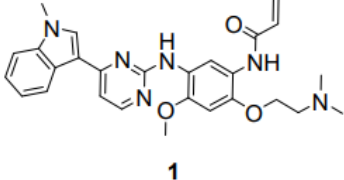
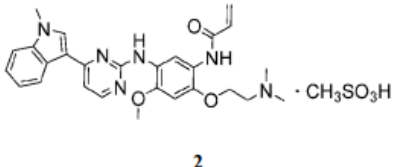
De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D1 enseña las formas cristalinas 2A y 2B de la sal del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1h-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida, que se caracterizan por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X, termogramas calorimétricos de barrido diferencial (pág. 6, líneas 12 a 15; pág. 7, líneas 13 a 15 y página 5, líneas 14 a 20). Y que los excipientes para la composición se seleccionan de lactosa, almidón, azúcar natural, entre otros (Páginas 13 y 14).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. 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 12 (NC2020/0013031 del 19 de octubre de 2020) refiere a: “La formulación farmacéutica (...)”. 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
La formulación farmacéutica caracterizada porque comprende:	Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende (Página 4, líneas 14 a 16)	Composiciones farmacéuticas, caracterizadas porque comprende: (Todo el documento)
La sal de ácido metanosulfónico 1:1 del compuesto de fórmula 1;  1	La sal cristalina  2 Donde la relación molar entre el compuesto y el ácido sulfónico es 1:1; (Página 3, líneas 3 a 9)	-----
Celulosa microcristalina;	-----	Celulosa microcristalina (Página 49, Codeisan)

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

Fosfato dicálcico;	-----	Fosfato dicálcico; (Página 49, Codeisan; página 51, Diazepam y página 90, Neomicina)
Glicolato de almidón de sodio;	-----	Glicolato de almidón de sodio; (Página 49, Codeisan; página 51, Diazepam y página 90, Neomicina)
Dioxido de silicio y	Sílice coloidal (dióxido de silicio); (Página 13, línea 12)	Dioxido de silicio coloidal; (Página 49, Codeisan; página 51, Diazepam y página 90, Neomicina)
Esterarato de magnesio.	Estearato de magnesi. (Página 13, líneas 12 y 13).	Estearato de magnesio. (Página 49, Codeisan; página 51, Diazepam y página 90, Neomicina)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12, ya que divulga una composición que comprende la sal cristalina del ácido metanosulfónico del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1h-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil) acrilamida y excipientes farmacéuticamente aceptables, útil para tratar diversos cánceres (Resumen; página 3, líneas 3 a 9 y página 13, líneas 12 y 13).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 12 y la formulación o composición divulgada en D1, consiste en que los excipientes se seleccionan específicamente de celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio y estearato de magnesio.

No hay evidencia de que el incluir específicamente los excipientes mencionados proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que D1 proporciona sales cristalinas del compuesto N-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-metoxi-5-((4-(1-metil-1h-indol-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil) acrilamida que presentan propiedades físicas y mecánicas mejoradas para el ejercicio de la formulación (Página 2, líneas 13 a 16).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar otra formulación alternativa?

Sin embargo, es ampliamente conocido en el estado de la técnica el incluir específicamente los excipientes celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, glicolato de almidón de sodio, dióxido de silicio y estearato de magnesio en una composición farmacéutica, como lo divulga el D2 que se refiere a especialidades farmacéuticas comercializadas con sus respectivos excipientes (Página 1; página 49, Codeisan; página 51, Diazepam y página 90, Neomicina).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los excipientes del D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 12. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que las composiciones comprenden excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, sulfato de laurilo de sodio, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (Página 61, Ultracetra 40; página 82,

Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

Lovastatina).

Las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 12, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017/218892	1 a 11 12 a 15	Novedad Nivel inventivo
D2	Grupo Aula Médica España	12 a 15	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0014350		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/037744		15/06/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16/06/2017				X					
Solicitante									
BETA PHARMA, INC.									
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 15
Palabras clave utilizadas	Structure, crystalline forms, methanesulfonate salt, composition.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/506, A61K 31/404, C07D 239/42, C07D 401/04
	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⁾
Patbase	WO2017218892	16/06/2017 (Fecha de prioridad)	1 a 15	Todo el documento	X Y
Google	Grupo Aula Médica, Madrid España ⁽¹⁾	2006	12 a 15	Todo el documento	Y
SIPI	NC2018/0013416	12/12/2018 (Fecha de presentación)	1 a 15	Todo el documento	X Y
Derwent	CA2966376	12/05/2016	-	-	A
Patbase	CN107188888	18/03/2016	-	-	A
Orbit	WO2016094821	16/06/2016	-	-	A
Espacenet	US8946235	3/02/2015	-	-	A
Googlepatent	CN103702990	02/04/2014	-	-	A
Invenes	CN105085489	25/11/2015	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O		⁽¹⁾ Grupo Aula Médica, Madrid, España. (2006). Para cada principio activo recoge las especialidades farmacéuticas comercializadas que pueden ser utilizadas para la administración por SE, con los excipientes (para detectar posibles alergias) y características fisicoquímicas recogidas en la bibliografía. <i>Nutrición Hospitalaria</i> . Vol. 21, núm. 4, pp. 11-128. Recuperado desde: https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226712014.pdf			



Oficio N° 10564 de 8 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0014350

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. “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: (23/06/2022)	