

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

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

Señores
VITAE PHARMACEUTICALS, LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “INHIBIDORES DE ROR GAMMA”
NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/043463
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de julio de 2018.
PRIORIDAD: 24/07/2017, CN (CHINA), PCT/CN2017/094043

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:

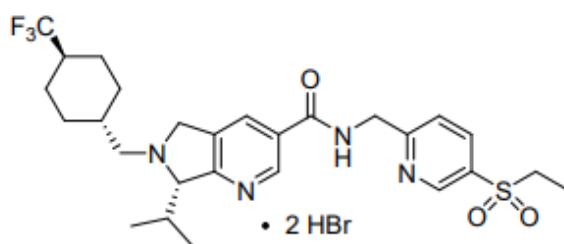
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el bajo el número NC2020/0001861 del 20 de abril de 2023, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de generar formas cristalinas alternativas del inhibidor de ROR γ que eviten la oxidación en solución.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio provee la forma cristalina D de la sal de bis-bromuro de hidrogeno del (S)-N-((5-(etilsulfonil) piridin-2-il) metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida.



3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el número NC2020/0001861 del 20 de abril de 2023.

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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° NC2020/0001861 del 20 de abril de 2023 se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título:

“FORMA CRISTALINA D DE LA SAL DE BIS BROMURO DE HIDROGENO DEL (S)-N-((5-(ETILSULFONIL) PIRIDIN-2-IL)METIL)-7-ISOPROPIL-6- ((TRANS-4-TRIFLUORO METIL) CICLOHEXIL)METIL) -6,7-DIHIDRO-5H- PIRROLO[3,4-b] PIRIDINA-3-CARBOXAMIDA – VIMIROGANT”

4.2. 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 cumple con el requisito de claridad debido a que para una correcta caracterización de un polimorfo no basta mencionar que el compuesto es un cristal y definir algunos picos obtenidos por difracción de rayos X, aún más cuando esos picos no son distintivos, nótese que en este caso se presentan picos coincidentes con los picos que se presentan como característicos para la forma B y A, por ejemplo, 14,24; 15,24; 20,70 [no se reporta incertidumbre de la medida], lo cual se traduce en una posible mezcla de formas cristalinas indicando esto que los valores de DRX reclamados no son característicos. Se aclara que una caracterización completa se debe presentar el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando suficientes picos característicos para distinguirlos de otras formas polimórficas, las reivindicaciones deberían incluir otras características tales como, los picos de espectroscopías Raman e IR, datos de espectroscopía RMN-C13 y el resultado del análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

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

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de julio de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015116904	“DIHYDROPYRROLOPYRIDINE INHIBITORS OF ROR-GAMMA”	06 de agosto de 2015
D2	Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford,	“POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS”	2009

D1¹ divulga compuestos de formula (I), sus sales y composiciones farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR-gamma (resumen).

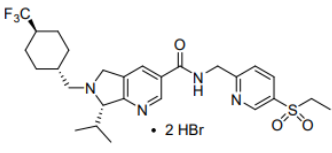
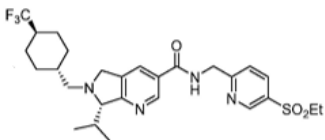
D2² divulga información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico y polimorfismo, también divulga metodologías de caracterización de cristales: DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, presenta métodos de cribado de alto rendimiento (todo el documento).

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. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0001861 del 20 de abril de 2023) refiere a: “Una sal de bis(bromuro de hidrógeno) de Forma cristalina D de la fórmula...” 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 (todo el texto)
Forma cristalina D de la sal de bis bromuro de hidrogeno del (s)-n-((5- (etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7- isopropil-6-((trans-4-trifluorometil) ciclohexil) metil) -6,7-dihidro-5h- pirrolo[3,4-b]piridina-3-carboxamida picos característicos 	(Página 40-41) El sólido fue filtrado y secado en alto vacío por 3 horas para dar la sal de HBr [00132] Cristalización en acetonitrilo párrafo [00133-134] 	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico, polimorfismo y solvatomorfismo.
Presenta Patrón de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 7,58°, 9,02°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14°, 20,70°, 21,02°, 21,70°, 22,46°, 24,36°, 25,66°, 25,82°, 26,82°, and 33,70°.	-	Divulga metodologías de preparación de caracterización en cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, presenta métodos de cribado de alto rendimiento.

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015116904&altUrl=http%3A%2F%2Fv3.espacenet.com%2Ftextdoc%3FDB%3FDEPODOC%26IDX%3DWO2015116904%26CY%3Dep>
² <http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el proceso para obtener sales cristalinas de bromuro de hidrógeno del compuesto (S)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida [00132]-[00134].

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y compuesto divulgado en D1, consiste en que el compuesto se reclama como la forma cristalina D de la sal de di-bromuro de (S)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que presenta los picos característicos en 7,58°, 9,02°, 14,24°, 15,24°, 15,90°, 17,16°, 18,54°, 18,82°, 20,14°, 20,70°, 21,02°, 21,70°, 22,46°, 24,36°, 25,66°, 25,82°, 26,82°, and 33,70°.

No hay evidencia que la sal de di-bromuro en su forma cristalina D de di-bromuro de (S)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto de D1, puesto que allí ya se había reportado dicho compuesto como una sal cristalina de HBr y como base, así como su actividad de inhibidora ROR γ para este último [00177].

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener una sal cristalina de di-bromuro del compuesto (S)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida conocido en D1 con el fin de obtener un cristal alternativo?

Sin embargo, el mismo documento 1 da a conocer un proceso para la obtención de una sal cristalina de HBr [00133]-[00134] del compuesto (S)-N-((5-(etilsulfonil)piridin-2-il)metil)-7-isopropil-6-((trans-4-(trifluorometil)ciclohexil) metil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina-3-carboxamida y la sal cristalina de HBr, lo cual es información determinante que motiva al técnico medio hacía las sales cristalinas de bromuro. Además, es una práctica común en la industria farmacéutica la obtención de formas polimórficas y cristales. Tal como lo muestra el documento 2 es bien conocido que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, provocan cambios en sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, en lo relacionado con higroscopicidad, estabilidad, entalpia, entropía, actividad termodinámica, solubilidad, entre otras (Tabla 2, Pág. 3). El técnico medio reconoce que dichas variaciones en las propiedades fisicoquímicas son eventos esperados en formas polimórficas. Téngase en cuenta nuevamente, que en este caso, el documento 1 presenta información técnica importante [00133]-[00134] que le sugiere al técnico medio dirigir su atención a la formación de sales de bromuro cristalinos para ese compuesto, por lo que la obtención de una sal cristalina de di-bromuro puede ser vista como un resultado del trabajo rutinario del técnico medio en la materia y ante la ausencia de una efecto técnico inesperado o sorprendente se concluye que no es inventiva. El documento 1 también había indicado el desarrollo de composiciones farmacéuticas utilizando los compuestos inhibidores allí descritos.

Por lo cual, las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015116904	1-3	Nivel inventivo
D2	Harry G. Brittain Center for <i>Pharmaceutical Physics</i> Milford, USA, 2009	1-3	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante explica que ha modificado el capítulo reivindicatorio y ha incluido todos los picos de difracción de rayos X cuya intensidad relativa es mayor al 30%, con lo cual asegura que la materia reclamada está claramente definida.

Esta Oficina mantiene el requerimiento en cuanto a la falta de la claridad de la materia reclamada porque como ya explico para una caracterización completa de un polimorfo se requieren datos adicionales de otras técnicas analíticas. Además, en este caso, los picos de DRX no parecen ser característicos de la forma polimórfica, porque algunos de ellos coinciden con picos de, por ejemplo, la forma cristalina A o la forma cristalina B, incluso se encuentra otros picos con valores muy cercanos, por lo tanto, no hay certeza de que esos valores realmente sean característicos de la forma D.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001861		1°		2°		4°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2018/043463		24 de julio de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
24/07/2017					X				
Solicitante									
VITAE PHARMACEUTICALS, LLC									
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	1-3
Palabras clave utilizadas	ROR AND GAMMA AND INH Patbase: InChIKey: XUYMIRYNRKXKOR-HMHJJOSWSA-N Gamma AND inhibidor* AND ROR (S)-N-((5-(ethylsulfonyl)pyridin-2-yl)methyl)-7-isopropyl-6-(((1r,4S)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl)methyl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide Vimirogant [INN] Polymorphism or crystal*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 29/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	Nº de solicitud de patente / Nº 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	NC2016/0000740	10/03/2017	-	-	A
	NC2017/0004525	02/08/2017	-	-	T
ISA	WO2015116904	06/08/2015	1-3	Página 40-41 Párrafo [00132] y párrafo [00133-134].	Y
Patbase	WO16145298	15/09/2016	-	-	A
	WO16061160	21/04/2016	-	-	A
	US2016122345	05/05/2016	-	-	A
Google	Harry G. Brittain	2009	1-3	Todo el documento	Y
Orbit	WO2013/000994	03-01-2013	-	-	A
STNext	WO2013/178362	05-12-2013	-	-	A
	WO2013/064231	10-05-2013			A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Harry G. Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		N. Blagden, M. de Matas, P.T. Gavan, P. York, Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, Advanced Drug Delivery Reviews, Volume 59, Issue 7, 2007, Pages 617-630, ISSN 0169-409X, https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.011 .			
O		Vijaykumar K. Parmar & Shailesh A. Shah (2013) Hydrochloride salt co-crystals: preparation, characterization and physicochemical studies, Pharmaceutical Development and Technology, 18:2, 443-453, DOI: 10.3109/10837450.2012.696270			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .					



Oficio N° 12471 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0001861

	Bhatia, A., Chopra, S., Nagpal, K., Deb, P. K., Tekade, M., & Tekade, R. K. (2018). Polymorphism and its Implications in Pharmaceutical Product Development. Dosage Form Design Parameters, 31–65. doi:10.1016/b978-0-12-814421-3.00002-6 Thakuria, R., & Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. Comprehensive Supramolecular Chemistry II, 283–309. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.12570-3 Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejski, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. Advanced Drug Delivery Reviews, 117, 111–146. doi:10.1016/j.addr.2017.09.014
(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: (30-06-2023)	

