

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Señores
INCYTE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “SALES CRISTALINAS DE ÁCIDO DEL COMPUESTO 3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETOXFENIL)-1-ETIL-8-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-1,3,4,7-TETRAHIDRO-2H-PIRROLO[3',2':5,6]PIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-2-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFR)”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/030578

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 03 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 04 de mayo de 2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/667,040.

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:

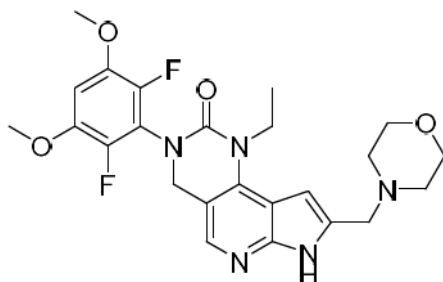
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 30 de octubre de 2023 bajo el número NC2020/0015228, 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 nuevas sales de moléculas inhibitoras de FGFR para preparar formas de dosificación y formulaciones farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas, por ejemplo, facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea sales de ácido de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrólo [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, que tiene la estructura:



Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 30 de octubre de 2023.

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 No. NC2020/0015228 de 30 de octubre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta Oficina acepta el siguiente título: "SALES CRISTALINAS DE ÁCIDO DEL COMPUESTO 3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETOXFENIL)-1-ETIL-8-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-1,3,4,7-TETRA HIDRO-2H-PIRROLO[3',2':5,6]PIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-2-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFR)".

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 es claro ya que cualquier forma sólida 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), este debe caracterizarse por sus ángulos de difracción del espectro XRPD cuyas intensidades relativas sean iguales o mayores a 30%. Adicionalmente, le debe acompañar otra técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar el determinado polimorfo, tales como:

Métodos de análisis térmico:

- (a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), o
- (b) Análisis térmico diferencial (DTA), o
- (c) Análisis termogravimétrico (TGA), o
- (d) Microscopía de fase caliente (HSM);

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Métodos espectroscópicos:

- (a) Raman, o
- (b) Infrarrojo (IR), o
- (c) Resonancia magnética nuclear Carbono-13 (RMN-C¹³).

La reivindicación 1 emplea los términos: “*al menos*” y “*alrededor de*”, que son imprecisos, por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.

La reivindicación 12 es dependiente de la reivindicación 11, toda vez que se refiere a la forma de dosificación de la composición reclamada. Por lo tanto, se hace necesario modificar la redacción y establecer una relación directa entre ambas reivindicaciones.

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

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, particularmente el literal (c).

c) incluye una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada, exponiendo diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior

En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado No. NC2020/0015228 del 03 de diciembre de 2020) no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente las sales de ácido de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, presenten eventuales ventajas respecto al compuesto conocido en el estado de la técnica.

No se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea el compuesto 1, es decir, para 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. Dado que las diferentes sales de un compuesto suelen presentar propiedades distintas, como estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad, no hay fundamento para afirmar que estas propiedades sean iguales en las diversas sales cristalinas reivindicadas. De hecho, sería sorprendente que todas estas formas tuvieran las mismas propiedades. Por lo tanto, realizar una extrapolación de los resultados obtenidos para el compuesto sería impreciso y poco creíble para cualquier otra sal cristalina relacionada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

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	US9611267	"SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FGFR INHIBITORS"	04 de abril de 2017
D3	Rolf Hilfiker WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA	"POLYMORPHISM: IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY"	30 de octubre de 2014

D1¹ divulga compuestos tricíclicos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son inhibidores de una o más enzimas FGFR y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con FGFR tales como el cáncer (resumen)

D3² divulga que cuando un compuesto es ácido o básico, a menudo es posible crear una sal con una base o ácido adecuado y, a su vez, dicha sal a menudo puede cristalizarse. Estas sales cristalinas también pueden existir como diversos polimorfos o solvatos. Obviamente, los solvatos, cocristales y sales tendrán propiedades diferentes a las de los polimorfos de la molécula activa. Dado que las sales generalmente tienen mayor solubilidad en agua y biodisponibilidad que la molécula no cargada correspondiente, son opciones más comunes como sustancias farmacológicas. Aproximadamente la mitad de todas las moléculas activas se comercializan como sales (pág. 2, numeral 1.1. Introducción).

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

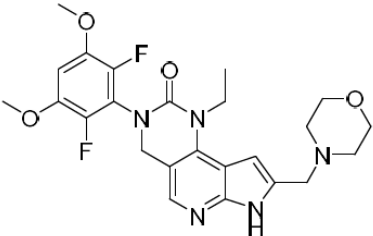
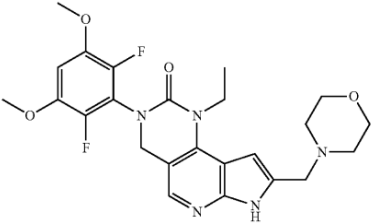
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 1 (NC2020/0015228 del 30 de octubre de 2023) refiere a: *"La sal de la reivindicación 1, en donde la sal es sustancialmente cristalina (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049486650/publication/US9611267B2?q=US9611267>

² Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 12. Salt selection). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527607889.ch12>

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Una sal que es una sal de ácido de: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona 	Una sales farmacéuticamente aceptables de: 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona. 	Enseña la importancia de las sales cristalinas en la industria farmacéutica, así como la manera en que sus características fisicoquímicas, tales como puntos de fusión, dureza y velocidad de disolución, entre otros, experimentan variaciones significativas, las cuales inciden directamente la biodisponibilidad de un polimorfo, generando un impacto en la calidad y eficacia de los activos farmacéuticos
La sal es cristalina y se selecciona de: L-(+)-tartrato, tiene al menos tres picos de XRPD 3,8, 4,5, 8,5, 9,1, 10,3, 12,0, 12,3, 14,3, 15,7, 18,2, 18,8, 20,2, 21,3 y 22,5 +/-0,2 °2θ. D-(+)-tartrato, tiene al menos tres picos de XRPD 7,4, 10,5, 12,9, 13,6, 14,8, 16,4, 18,9, 21,3, 22,1, 22,8, 25,0, 25,8, 26,6 y 27,4 +/-0,2 °2θ Salicilato, tiene al menos tres picos de XRPD 10,4, 11,8, 12,1, 13,4, 13,9, 15,1, 18,2, 20,1, 21,7, 22,6, 23,2, 24,3, 24,8, 27,0 y 27,4 +/-0,2 °2θ Fumarato, tiene al menos un pico de XRPD 6,3, 7,1, 7,8, 12,7, 16,5, 18,8, 21,2, 21,8, 22,6, 23,5, 25,1, 25,5 y 25,9 +/-0,2 °2θ Besilato, tiene al menos un pico de XRPD 3,8, 6,7, 7,4, 9,8, 11,0, 13,0, 13,4, 15,1, 16,0, 16,9, 19,4, 20,6, 21,0, 22,3, 23,6, 25,6, 26,1 30,1 +/-0,2 °2θ Esilato, tiene al menos dos picos de XRPD 4,5, 7,3, 9,0, 14,7, 15,9, 18,0, 18,9, 19,4, 21,4, 22,1, 25,3, 27,7 y 31,6 +/-0,2 °2θ Clorhidrato, tiene al menos tres picos de XRPD 4,2, 6,8, 9,2, 12,9, 15,6, 16,1, 17,2, 21,6, 22,2, 23,4, 24,7, 26,5 y 27,4 +/-0,2 °2θ Bromhidrato, tiene al menos tres picos de XRPD 6,8, 7,3, 9,3, 13,9, 14,5, 16,1, 21,5, 23,3, 23,8, 25,3 y 28,1 +/-0,2 °2θ Fosfato, tiene al menos un pico de XRPD 3,9, 7,7, 10,4, 12,6, 14,3, 16,9, 19,7, 20,8, 23,2, 25,1, 27,2, 28,6 y 30,0 +/-0,2 °2θ	- Reiv. 1, col. 186, ejemplo 126 Sales farmacéuticamente aceptables Reiv. 1, col. 186, ejemplo 126	Entre los ácido empleados para formar sales se encuentran: ácido L-(+)tartárico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la caracterización de un polimorfo 12.2. Formación de sales y polimorfismo – Tabla 12.2 Ácidos utilizados frecuentemente como formadores de sales.



Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto que es 3-(2, 6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido [4,3-d]pirimidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (Reiv. 1, col. 186, ejemplo 126).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en especificar que es una sal cristalina seleccionada entre de L-(+)-tartrato, D-(+)-tartrato, salicilato, fumarato, besilato, esilato, clorhidrato, bromhidrato y fosfato, además de la determinación de los patrones de rayos X.

No hay evidencia de que la especificación de que el compuesto es una sal cristalina seleccionada entre de L-(+)-tartrato, D-(+)-tartrato, salicilato, fumarato, besilato, esilato, clorhidrato, bromhidrato y fosfato, y la determinación del patrón de rayos X, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que compuestos que pueden inhibir la actividad de una o más enzimas FGFR en una célula o en un individuo o paciente, administrando una cantidad específica de dicho compuesto, ya había sido previsto en dicho documento (col. 61, líneas 56 a 62).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la sal del compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otra sal ácida alternativa?

Sin embargo, los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico se abordan de manera explícita en el documento D3. Este documento describe que el polimorfismo implica el potencial de una variedad limitada de manifestaciones de estado sólido inherentes a una sustancia determinada. Las sales de una sustancia farmacológica se caracterizan por su perfil individual de propiedades fisicoquímicas, que generalmente cubren rangos mucho más amplios que el conjunto limitado de polimorfos de la entidad farmacológica pura. Por lo tanto, durante el desarrollo de un fármaco, la formación de sales precede al estudio exhaustivo de los estados y propensiones mórficas. Estas actividades luego convergerán en una evaluación final y la definición de la sustancia química preferida, así como de la forma particular en estado sólido de la sustancia farmacológica. Esta forma final constituye el principio activo del producto farmacéutico a desarrollar y producir para su administración en humanos (12.2. Formación de sales y polimorfismo). Entre los ácidos frecuentemente utilizados como formadores de sales se encuentran el ácido L-(+)tartárico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico (Tabla 12.2 Ácidos utilizados frecuentemente como formadores de sales). En virtud de este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara indicación para explorar la búsqueda de nuevas sales cristalinas del compuesto N 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, que ya es conocido en D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una sal cristalina alternativa. En consecuencia, el efecto técnico resulta previsible, y por lo tanto, no es sorprendente ni inesperado. La mera provisión de sales cristalinas de un compuesto conocido se considera obvia, y en este contexto, la reivindicación 1 también se considera obvia.

Además, es importante resaltar que si bien D1 y D3 no mencionan el patrón de difracción de rayos X reclamado, es bien conocido en el estado de arte existen diferentes métodos útiles en la determinación 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

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

terahertz y la espectroscopia Raman. ⁽³⁾. Por lo tanto, establecer el patrón de difracción de rayos X, no genera ningún salto cualitativo a la técnica.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre la formación de sales cristalinas revelados en el documento D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la sal de ácido del compuesto I de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, D1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto 3-(2, 6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1 -etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente o un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 3). Una forma de dosificación oral puede ser sólida o líquida (pág. 66, líneas 15 a 17).

De igual manera, se resalta que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 11 tampoco tiene nivel inventivo porque una composición farmacéutica que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, se puede derivar de manera obvia bajo las enseñanzas de D1 y D3 (D1: Reiv. 3, pág. 66, líneas 15 a 17 – D3: 12.2. Formación de sales y polimorfismo, Tabla 12.2), y porque no se evidencia algún efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

La reivindicación dependiente 12 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 11, 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	US9611267	1 a 12	Nivel inventivo
D3	Rolf Hilfiker WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA	1 a 12	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones del capítulo reivindicatorio.

El solicitante argumenta que:

“(…) Las modificaciones realizadas son las siguientes:

• Las reivindicaciones 2 a 6, 16 a 24 y 27 a 32 actualmente presentadas fueron eliminadas y la enumeración de las demás reivindicaciones fue debidamente reajustada.

³Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430.

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

- En la reivindicación 1 se incorporó la materia de las reivindicaciones 3 y 7 a 15 anteriormente presentadas, referentes a los compuestos específicos cuyas sales son reclamadas, así como los picos de XRPD de cada una de ellas y la definición de la expresión “alrededor de” (...).
- Las nuevas reivindicaciones 2 a 9 (reivindicaciones 7 a 15 anteriores) ahora son dependientes únicamente de la reivindicación 1.
- La nueva reivindicación 12 (reivindicación 26 anterior) se reescribió para hacerla dependiente de las nuevas reivindicaciones 1 a 10 y referenciar de manera indirecta la composición farmacéutica de la reivindicación 11. (...)

Tras considerar los argumentos presentados por el solicitante con respecto a la claridad de la solicitud en revisión y las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, esta Oficina desea aclarar que, después de analizar detenidamente los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, se aceptan las modificaciones por cumplir con los requisitos legales.

Argumentos respecto a excepción de patentabilidad.

El solicitante argumenta que: “(...) En este sentido, señalo que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio comprenden la eliminación de dichas reivindicaciones, por lo que la materia reclamada es patentable en su totalidad y cumple con lo estipulado en el Art 14 de la Decisión 486.”

Esta Oficina aclara que, como resultado de las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio, se logra superar la objeción relacionada con excepciones de patentabilidad, toda vez que se eliminaron aquellas reivindicaciones que no cumplían con este requisito.

Argumentos respecto a claridad.

El solicitante argumenta que:

“(...) Respecto a estas objeciones, llamo la atención del examinador a las modificaciones mencionadas en el inciso 4, donde se explica que en la reivindicación 1 se incorporó la información correspondiente a los picos de XRPD de cada sal cristalina reclamada, con base en las figuras correspondientes para cada caso. (...)

(...) En este sentido, indico que la modificación al capítulo reivindicatorio comprende la eliminación de las reivindicaciones en cuestión por lo que estas objeciones quedan superadas.

(...) Con el fin de atender la sugerencia del examinador, la nueva reivindicación 12 (reivindicación 26 anterior) se modificó para reclamar lo siguiente: “12. Una forma de dosificación oral sólida que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.” (énfasis añadido)

Por lo que se hace una referencia indirecta a la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 11 (reivindicación 25 anterior) mediante la descripción de su composición en la parte característica de la forma de dosificación reclamada. Así pues, solicito que se considere como superada esta objeción. (...)

Esta Oficina aclara que, gracias a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, se logra superar la objeción relacionada con la falta de claridad en el capítulo reivindicatorio, ya que los elementos esenciales de la invención ahora forman parte de la reivindicación independiente. Además, se eliminaron los términos relativos como las expresiones que hacían alusión a las figuras.

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Sin embargo, es importante señalar que la objeción relacionada con la falta de caracterización de las sales cristalinas reclamadas aún persiste. En el caso de cualquier forma sólida, se requiere una caracterización adicional además de su patrón de rayos X en polvo, mediante técnicas como el análisis térmico o métodos espectroscópicos. Adicionalmente, se reitera que la reivindicación 12 hace referencia a la forma de dosificación de la composición reclamada. Por lo tanto, debería depender de la reivindicación 11, que es la que especifica la composición, en lugar de depender de las reivindicaciones 1 a 10, como actualmente se presenta. Por otra parte, el solicitante expone que se incluye la expresión “*alrededor de*” en el capítulo reivindicatorio, sin embargo, se aclara que este término es impreciso. Si la intención del solicitante es expresar un rango de $\pm 0,2$ 2-theta grados, se sugiere incorporar esta terminología al finalizar cada caracterización XRPD para cada sal. Eso eliminará cualquier ambigüedad al pliego reivindicatorio. En consecuencia, las objeciones se mantienen, junto con otras objeciones de claridad, como se evidencia en el numeral 4.2 del presente Oficio.

Argumentos respecto a la descripción.

El solicitante argumenta que:

*“(…) En este caso, manifiesto mi desacuerdo con los argumentos del examinador y le indico que no es necesario proporcionar evidencia adicional para las ventajas del Compuesto 1 en cualquiera de sus formas, ni mucho menos para las propiedades de las formas cristalinas que se reclaman en el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Los Ejemplos A-E muestran los ensayos biológicos realizados sobre FGFR y en la Tabla 12 se presentan valores de IC50 menores a 100nM, lo que demuestra la **potente actividad del Compuesto 1 frente al objetivo**.*

Ahora bien, llamo la atención del examinador a la siguiente enseñanza de la descripción, donde se resaltan las ventajas de las formas cristalinas de fármacos

*“Se observó que las formas de sales de la invención son muy cristalinas, **una propiedad deseable que puede facilitar, por ejemplo, la purificación del fármaco, tal como mediante cristalización y recristalización, según sea necesario.** Además, una forma cristalina tiende a ser más estable y puede ser más fácil de moler o micronizar cuando se formula un fármaco. Las sales cristalinas también tienden a tener excelentes propiedades con respecto a solubilidad y pueden ser más adecuadas para fabricación reproducible en una relación ácido/base clara, lo cual facilita la preparación de formulaciones líquidas para aplicación oral, así como para aplicaciones intravenosas.” (Pág. 10, énfasis añadido).*

*De lo anterior se concluye que **los ensayos biológicos claramente se realizaron con una de las formas cristalinas del Compuesto 1**, y para esta misma se observó el buen rendimiento y la actividad efectiva frente a FGFR, por lo que se ratifica que los ejemplos divulgados en la descripción soportan lo suficiente las sales ácidas reclamadas en el capítulo reivindicatorio y a su vez se diferencian de lo conocido en el estado de la técnica.”*

En primer lugar, esta Oficina concuerda con el argumento del solicitante respecto a que no es necesario proporcionar evidencia adicional para las ventajas del Compuesto 1 en cualquiera de sus formas, sin embargo, tampoco es menos cierto, que la presente invención sí requiera tal respaldo. Esto se debe a que el compuesto que se busca proteger ya había sido previamente revelado en el documento D1, y, el objetivo es una alternativa con una ventaja adicional. Por consiguiente, para demostrar un avance técnico, es esencial proporcionar esta información de manera completa. Es importante destacar que, dado el amplio alcance de la materia reclamada, las modalidades preferidas o realizaciones alternativas no son suficientes para cubrir la materia abarcada dentro del alcance de las reivindicaciones.

En segunda instancia, se resalta que el ensayo biológico, en particular la Tabla 12 (pág. 80 de la descripción) demuestra que el compuesto 1 actúa como inhibidor de uno o más de FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Es relevante señalar que en este contexto no se menciona

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

ninguna sal específica; se hace referencia únicamente al compuesto 1. Según la información proporcionada en la misma descripción, se advierte que el compuesto 1 corresponde a 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (pág. 6, líneas 19 a 21 de la descripción). Se reitera que no se ofrece información ni explicación explícita que vincule este compuesto con cualquiera de las sales reclamadas. En consecuencia, esta Oficina considera que la descripción no cumple plenamente con los requisitos establecidos en el literal (c) del artículo 28 de la Decisión 486.

Argumentos respecto a unidad de invención.

El solicitante argumenta que: *“(...) Al respecto, llamo la atención del Examinador a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio y presentadas en el inciso 4 del presente memorial, donde se evidencia que la materia reclamada fue restringida a sales cristalinas particulares del ácido mencionado. Además, resalto que dichas sales cristalinas fueron reconocidas por el examinador como novedosas (reivindicación 3 anterior) e inventivas (reivindicaciones 7 a 15 anteriores), por lo que es evidente que el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial se dirige a un único concepto inventivo. (...)”*

Esta Oficina aclara que, tras la modificación del capítulo reivindicatorio bajo el Radicado No. NC2020/0015228 de 30 de octubre de 2023, se subsana la objeción relacionada con unidad de invención. El nuevo pliego reivindicatorio ahora se ajusta a un único grupo inventivo.

Argumentos respecto a novedad.

El solicitante argumenta que: *“(...) En este sentido, manifiesto mi desacuerdo con el examinador en vista de que la reivindicación 1 fue modificada para incorporar materia de las reivindicaciones 3 y 7 a 15, por lo que ahora se reclaman las sales ácidas cristalinas del compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; materia que precisamente fue reconocida como novedosa por el examinador en el examen de patentabilidad realizado. Así mismo, al ser dependientes de la reivindicación 1, las demás reivindicaciones también cumplen con el requisito de novedad, por lo que queda claro que el documento D1 no divulga exactamente las mismas sales ácidas cristalinas del compuesto que se reclaman en la solicitud. En consecuencia, la materia reclamada cumple con el requisito de novedad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.”*

Se aclara que el documento D1 se empleó para evaluar la novedad en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 10380 de 16 de junio de 2023. Tras la modificación al capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2020/0015228 de 30 de octubre de 2023), y para realizar el actual examen de patentabilidad, se reconoce la novedad de la solicitud ya que se reclama formas cristalinas particulares de las sales del Compuesto 1. No obstante, se encuentra pertinente el traslado de los documentos D1 y D3 los cuales afectan la patentabilidad de la solicitud.

Argumentos respecto a nivel inventivo.

El solicitante argumenta que: *“Al realizar un análisis detallado del documento **D1** se observa que realmente no se divulgan específicamente las sales cristalinas reclamadas en la reivindicación independiente, sino que se dirige a múltiples compuestos de Fórmulas I a IV, de los cuales el Ejemplo 126 corresponde al Compuesto 1 de la presente solicitud y si bien es cierto que dicho compuesto se reclama en el capítulo reivindicatorio, únicamente se hace referencia al compuesto en sí junto con una sal*

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

*farmacéuticamente aceptable (reivindicaciones 1 y 2 de **D1**) así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden (reivindicaciones 3 y 4 de **D1**). Además, en las divulgaciones del documento **realmente no hay ninguna sugerencia o motivación para escoger el compuesto del Ejemplo 126** como materia para proteger.”*

Esta Oficina discrepa de la opinión expresada por el solicitante, ya que D1 claramente divulga el compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona (Reiv. 1), el cual corresponde al compuesto reclamado en la presente solicitud. Además, D1 no solo divulga el compuesto como base libre, sino que también indica puede presentarse en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable (Reiv. 1). En contra vía de la opinión del solicitante, D1 sugiere que, entre múltiples compuestos, una modalidad preferida es el compuesto I, ahora reivindicado. Esto implica que este compuesto específico es particularmente relevante o destacado en el contexto de la invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia tendría suficiente motivación para seleccionar este compuesto como materia para proteger.

El solicitante argumenta que: *“De igual forma, a pesar de que el documento **D2** divulga formas cristalinas de los compuestos allí sintetizados, las condiciones bajo las cuales dichos cristales se forman no son las mismas que aquellas bajo las cuales se formaron las sales cristalinas de la presente solicitud. Así pues, un experto en la materia no encontraría motivación o sugerencia en **D2** para obtener específicamente las formas cristalinas del Compuesto 1, y esperar obtener los mismos valores en la caracterización realizada por XRPD, TGA, entre otros.”*

Se aclara que el documento D2 se empleó para evaluar el nivel inventivo en el examen de patentabilidad en el Oficio No. 10380 de 16 de junio de 2023. Tras la modificación al capítulo reivindicatorio (Radicado No. NC2020/0015228 de 30 de octubre de 2023), y para realizar el actual examen de patentabilidad, no se emplea dicho documento. No obstante, se encuentra pertinente el traslado de los documentos D1 y D3 los cuales afectan la patentabilidad de la solicitud.

El solicitante argumenta que: *“Ahora, es importante tener en cuenta que la síntesis de formas cristalinas de un compuesto es una labor impredecible y no tan sencilla, dado que no todos los compuestos sintetizados tienen la capacidad de cristalizarse. Con base en lo anterior, es aún más evidente que un experto en la materia en principio **no tendría ninguna expectativa razonable de obtener una forma cristalina de las sales preparadas del Compuesto 1, ni mucho menos de que hacerlo particularmente con las sales reclamadas en las reivindicaciones.***

Además, dicho experto en la materia también sabría reconocer que las formas sólidas cristalinas de los medicamentos representan múltiples ventajas sobre las formas que no lo son, como se divulga en la descripción de la solicitud bajo estudio:

“Asimismo, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad.” (pág. 7)

*En vista de los argumentos anteriores, **para un experto en la materia definitivamente no habría motivación alguna para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y si así lo hiciera, no llegaría a las sales ácidas cristalinas del Compuesto 1 de la solicitud bajo estudio.** Así pues, se confirma que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio posee carácter inventivo a la luz del estado de la técnica y cumple cabalmente con las provisiones del Art 18 de la Decisión 486.”*

Esta Oficina resalta que, uno de los retos con que se encuentra una persona versada en la materia, es la necesidad de identificar cuál es la sal, polimorfo o solvato que presente mejores propiedades fisicoquímicas. Por lo tanto, una persona versada en la materia

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

podría, con alta probabilidad de éxito y sin la necesidad de numerosos ensayos, buscar las formas óptimas del compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrollo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, a partir de su base y forma amorfa y verificar cuál de ellas presenta mejores propiedades fisicoquímicas y, por ende, resulta ser farmacológicamente más adecuada. No obstante, a pesar de que estos ensayos pueden demandar un esfuerzo técnico, no se debe confundir, ya que llevar a cabo tales ensayos no necesariamente implica una actividad inventiva.

Se reitera que el documento D1 es claro en indicar el compuesto reivindicado. Asimismo, la obtención de sales cristalinas se considera una modificación "rutinaria" que una persona versada en la materia estaría naturalmente motivada a emprender. En este contexto, D3 se utiliza como documento complementario porque brinda información sobre la posibilidad de obtener sales cristalinas mediante el empleo de ácidos para lograr compuestos alternativos y farmacológicamente más adecuados. Por consiguiente, la invención carece de 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.



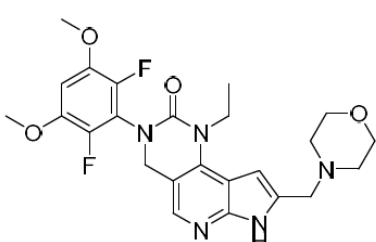
Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015228		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/030578		03 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
04/04/2018				X					
Solicitante									
INCYTE CORPORATION									
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 12
Palabras clave utilizadas	3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETHOXYPHENYL)-1-ETHYL-8-(MORPHOLIN-4-YLMETHYL)-1,3,4,7-TETRAHYDRO-2H-PYRROLO[3',2':5,6] PYRIDO[4,3-D]PYRIMIDIN-2-ONE, ACID SALTS, CRYSTALLINE ACID SALTS, CRYSTALLINE SALTS, HYDRATE, SOLVATE, FGFR INHIBITOR BÚSQUEDA POR ESTRUCTURA 
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/14, A61P 35/00, A61K 31/519
	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	NC2017/0008795	16/01/2018	-	-	A
ISA	US9611267	04/04/2017	1 a 12	Col. 39, 61, 66 y 186. Reiv. 1 y 3	Y
	US2017260168	14/09/2017	-	-	A
PATBASE	US20120245182	30/06/2012	-	-	A
STNext	US20120083511	05/04/2012	-	-	A
ORBIT	WO2017101829	22/06/2017	-	-	A
	WO2014174307	30/10/2014	-	-	A
GOOGLE SCHOLAR	Rolf Hilfiker	2016	1 a 12	12. Salt selection	Y
	Berge, S. M., Et al	1977	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.			Rolf Hilfiker. (2006). Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. (2.7 Crystallization of Polymorphs; 12. Salt selection). https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527607889.ch12 Berge, S. M., Bighley, L. D., & Monkhouse, D. C. (1977). Pharmaceutical Salts. Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(1), 1–19. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/833720/ . Consulta realizada 16/06/2023		



Oficio N° 19334 de 22 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

O	Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Segunda Edición. Informa Healthcare, NY. Pág. 2, 3, 15 a 19, 318 a 430
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: (21/11/2023)	

