

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

Señores
INCYTE CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR DE FGFR Y PROCESOS PARA PREPARARLAS”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/030633

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: 4/05/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/667,166
8/03/2019, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/815,539.

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 número NC2020/0015226 el 15 de febrero de 2024, 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 nuevas formas sólidas de moléculas inhibidoras de FGFR para preparar formas de dosificación y formulaciones farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas relacionadas, por ejemplo, el facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formas sólidas del compuesto de fórmula 1:

3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo [3',2': 5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 15 de febrero de 2024.

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. (...)"

Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

La reivindicación 5 no se encuentra enteramente sustentada en la descripción. No hay ningún sustento técnico en la descripción que demuestre el desarrollo de alguna composición, se le recomienda al solicitante retirar dicha reivindicación.

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 4 de mayo de 2018, 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014007951	SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FGFR INHIBITORS	9 de enero de 2014
D2	WO2014174307	QUINAZOLINONE DERIVATIVES USEFUL AS FGFR KINASE MODULATORS	30 de octubre de 2014

D1¹ divulga compuestos tricíclicos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son inhibidores de una o más enzimas FGFR (resumen).

D2² divulga compuestos derivados de quinazolinona, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procesos para la preparación de dichos compuestos y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, cáncer (resumen).

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 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0015226 el 15 de febrero de 2024) refiere a:

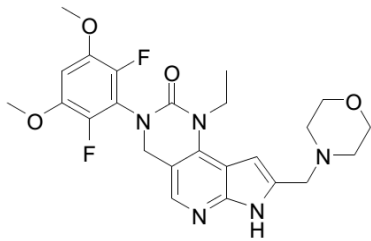
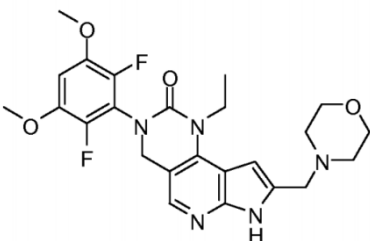
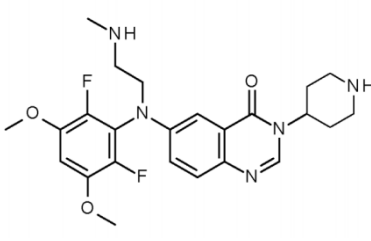
“Una forma sólida del Compuesto 1 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹<https://patents.google.com/patent/WO2014007951A2/en?q=WO2014007951>
²<https://patents.google.com/patent/WO2014174307A1/en?q=WO2014174307>



Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Forma sólida del compuesto 1 	Forma sólida amorfa del compuesto  Ejemplo 126	Cristal del compuesto  Ejemplo 57, Pag 156
tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta grados ($\pm$ 0,2 grados), en 6,8, 12,9, 25,4, 25,8, 26,2 y 27,5	---	Compuesto cristalino Pag 156 Polimorfos cristalinos Pag 85, líneas 4-5

D1 divulga compuestos tricíclicos y composiciones farmacéuticas que los incluyen, que tiene actividad como inhibidores de una o más enzimas FGFR y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a FGFR. De manera particular da a conocer el 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 en su forma amorfa (ejemplo 126).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que se presenta como un cristal que tiene los picos de difracción 2θ de 6,8, 12,9, 25,4, 25,8, 26,2 y 27,5.

No hay evidencia de que obtener el cristal del compuesto 1 y caracterizarlo por dichos picos de difracción proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto divulgado en D1, puesto que desde allí se había divulgado su estructura y su actividad como inhibidor de FGFR.

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

Sin embargo, cristales de compuestos inhibidores de FGFR ya habían sido descritos en el documento 2, el cual divulga de forma particular el compuesto 6-[2,6- difluoro -N- (3-hidroxipropil) -3,5- dimetoxi anilino] -3- piperidin -4- il quinazolin-4-ona y compuestos similares que se presentan como cristales (pág. 156). Además enseñar que dichos compuestos pueden ser obtenidos como polimorfos cristalinos (pág. 85).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener formas polimórficas de compuestos inhibidores de FGFR como en D2 para el compuesto de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Téngase en cuenta que la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en campo farmacológico³ es reconocido que muchos sólidos con actividad

3 Harry G. Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009. <https://doi.org/10.3109/9781420073225>.

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>.

Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia, a menudo produce mejoras en sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, higroscopicidad, estabilidad, entalpia, entropía, actividad termodinámica y solubilidad, esto debido a las diferencias en el empaquetamiento molecular, por lo que cualquier eventual mejora de estas propiedades se considera un resultado esperado producto de un proceso rutinario de optimización que está al alcance del técnico medio. Sin embargo, en este caso, no se observa alguna eventual mejora que pueda entenderse como un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda ser reconocido como un salto cualitativo en la técnica puesto que en los ensayos biológicos presentados se utiliza la forma amorfa.

De manera análoga, la composición de la reivindicación 5 tampoco se considera inventiva porque el documento 1 ya se habían divulgado composiciones farmacéuticas (páginas 73 a 77).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014007951	1-5	Nivel Inventivo
D2	WO2014174307	1-5	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a la falta de claridad

El solicitante explica que ha modificado el capítulo reivindicatorio y que la materia ahora reclamada cumple con el requisito de claridad. No obstante, se aclara que persiste el requerimiento relacionado con la falta de sustento en la descripción de la reivindicación 5, puesto que nada en la descripción divulga información técnica relacionada con el desarrollo de una composición farmacéutica. Nuevamente se le recomienda al solicitante que retire dicha reivindicación.

Frente a la falta de unidad de invención

El solicitante ha modificado el capítulo reivindicatorio y ha retirado los grupos inventivos 1, 3, 4 y 5. Esta Oficina considerada superado este requerimiento.

Frente a la falta de novedad

El solicitante explica que ha retirado el grupo inventivo 1 referido a la forma amorfa del compuesto 1 y que ahora reclama su forma cristalina I, de tal manera que la nueva materia reclamada es novedosa frente al documento 1. Esta Oficina considera superado el requerimiento de falta de novedad, por lo cual la materia ahora reclamada se considera novedosa frente a D1.

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

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

Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

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° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0015226		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2019/030633		3 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad			Presentación		
4-may-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	1-5
Palabras clave utilizadas	3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo [3',2': 5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona CRYSTAL* OR POLYMORPH* FGFR INHIBITORS
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 471/14, 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⁾
SIPI	NC2020/0015228	03-12-2020	-	-	L
EPO	WO2014007951	09-01-2014	1-5	Ejemplo 126	Y
Patbase	US9611267	04-04-2017	-	-	A
	US8183248	22-05-2012			A
	WO2009/148887	10-12-2009			A
	US20110118230	19-05-2011			A
	WO2015/095492	25-06-2015			A
	WO2014174307	30-10-2014	1-5	Pag 85 y 156	Y
Orbit	WO2007134259	22-11-2007	-	-	A
	US7589101	15-09-2009			A
	US7846923	07-12-2010			A
	US8461328	11-06-2013			A
STNext	US7868018	11-01-2011	-	-	A
	US7589101	15-09-2009			A
	US8426411	23-04-2013			A
	US8119655	21-02-2012			A
	US9440976	13-09-2016			A
	US20110178053	21-07-2011			A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Harry G. Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009. 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 . 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 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			



Oficio N° 8969 de 20 de mayo de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0015226

	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., & Kolodziejewski, 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 [Y] - TIMO HEINRICH ET AL, "Fragment-Based Discovery of New Highly Substituted 1 H - Pyrrolo[2,3- b]- and 3 H -Imidazolo[4,5- b]-Pyridines as Focal Adhesion Kinase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, (20130108), vol. 56, no. 3, doi:10.1021/jm3016014, ISSN 0022-2623, pages 1160 - 1170, XP055543295 [Y] 51-56 * see scheme 2, preparation of compound 15 * DOI: http://dx.doi.org/10.1021/jm3016014 [A] - BAZYL' I T ET AL, "The selective ortho-methoxylation of pentafluorobenzoic acid - a new way to tetrafluorosalicilic acid and its derivatives", JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER, NL, (19990211), vol. 94, no. 1, doi:10.1016/S0022-1139(98)00316-9, ISSN 0022-1139, pages 11 - 13, XP004159035 [A] 65,66 * the whole document * DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0022-1139(98)00316-9
(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: (07-May-2024)	

