



Superintendencia de
Industria y Comercio



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 03 de diciembre de 2020 con el No. NC2020/0015228, por INCYTE CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “SALES DE UN INHIBIDOR DE FGFR”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/030578 del 03 de mayo de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 915 el 18 de enero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 19334 de 22 de noviembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el No. NC2020/0015228 de 05 de abril de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 12 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 12 incluidas en el radicado bajo el No. NC2020/0015228 de 05 de abril de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

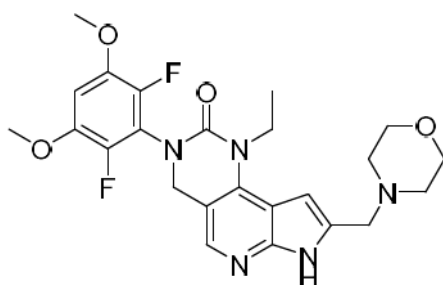


Ref. Expediente N° NC2020/0015228

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:



Descripción (Art. 28 Decisión 486)

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala: “La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información (...).”

La descripción presenta las siguientes observaciones:

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, específicamente 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

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-pirrólo[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 sales 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.

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.

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”	2006

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).

Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486).

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: *“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-pirroló [3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, que tiene la estructura: (...)”* (Radicado No. NC2020/0015228 de 05 de abril de 2024).

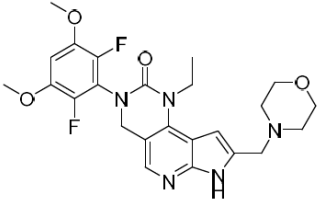
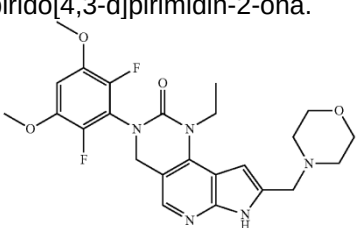
La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3 que representan el estado de la técnica:

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>

Resolución N° 65906

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-pirrolo[3',2':5,6]pirido [4,3-d]pirimidin-2-ona  La sal es cristalina y se selecciona: L-(+)-tartrato, tiene tres o más 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. DSC a 211 °C D-(+)-tartrato, tiene tres o más 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 - DSC a 276 °C Salicilato, tiene tres o más 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 - DSC a 212 °C Fumarato, tiene tres o más picos 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 - DSC a 214 °C Besilato, tiene tres o más picos 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 - DSC a 190 °C Esilato, tiene tres o más 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 - DSC a 227 °C Clorhidrato, tiene tres o más 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 DSC a 189 °C Bromhidrato, tiene tres o más 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 - DSC a 235 °C Fosfato, tres o más picos 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 - DSC a 215 °C.	Sales farmacéuticamente aceptables de: 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.  - Reiv. 1, col. 186, ejemplo 126 Sales farmacéuticamente aceptables Reiv. 1, col. 186, ejemplo 126	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 Entre los ácidos 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.



Resolución N° 65906

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-pirrolo[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 y picos endotérmicos.

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 y los picos endotérmicos, 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-pirrolo[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 y los picos endotérmicos reclamados, es ampliamente 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

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

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 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 10 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 (col. 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, col. 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.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta respecto a la descripción lo siguiente: “(...) En este caso, reitero mi desacuerdo con el examinador pues en la descripción se muestran debidamente los ensayos biológicos realizados sobre FGFR y se presentan los valores de IC50 que evidencian la **actividad superior del compuesto discutido frente al objetivo**. Además, de las divulgaciones se puede concluir que los ensayos biológicos claramente se realizaron con **una de las formas cristalinas del compuesto**, donde se observó su buen rendimiento y actividad efectiva.”

Esta Oficina aclara que, la información contenida en la descripción está relacionada específicamente con el Ensayo A, un estudio enzimático de FGFR que evaluó la potencia inhibitoria del Compuesto 1. El protocolo detallado de este ensayo se encuentra descrito en el documento. Los resultados evidencian que el Compuesto 1 de la presente invención actúa como un inhibidor de uno o más de los receptores FGFR1, FGFR2 y FGFR3. Los

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

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

valores de IC₅₀ correspondientes se encuentran detallados en la Tabla 12 (pág. 79 y 80 de la descripción).

Tabla 12

	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
Compuesto 1	+	+	+

Además, se menciona el Ensayo B, que consiste en ensayos de proliferación/supervivencia celular de FGFR. Estos ensayos evaluaron la capacidad de los compuestos de ejemplo para inhibir el crecimiento de células dependientes de la señalización de FGFR para la supervivencia, utilizando ensayos de viabilidad. Se detalla el procedimiento completo de este ensayo. Asimismo, se hace referencia al Ejemplo C, que comprende ensayos de fosforilación de FGFR basados en células. Estos ensayos evaluaron el efecto inhibitor de los compuestos en la fosforilación de FGFR en líneas celulares relevantes. Se presenta una descripción detallada del procedimiento empleado. El Ensayo D, por otro lado, consistió en ensayos de señalización basados en células de FGFR. Este ensayo evaluó cómo la activación de FGFR conduce a la fosforilación de proteínas Erk. Se describe una explicación completa del método utilizado. Finalmente, se presenta el Ensayo E, que es el Ensayo de cinasa VEGFR2 junto con la descripción del procedimiento (pág. 80 a 84 de la descripción). Es importante señalar que ninguno de estos ensayos biológicos proporcionó resultados específicos con respecto a las sales cristalinas reclamadas en esta solicitud.

Por lo tanto, a diferencia de la opinión del solicitante, no está claro que estos ensayos biológicos se hayan realizado con las sales cristalinas reclamadas. En el ensayo A, por ejemplo, no se mencionó una sal específica, y en los demás ensayos no se presentaron resultados que respalden un rendimiento o actividad efectiva de las sales cristalinas reclamadas. Por lo tanto, este Despacho sostiene que NO se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea la base libre del 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.

El solicitante sigue argumentando con relación a la descripción y sostiene: “Por otro lado, en las páginas 193 y 194 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se explica debidamente que el criterio de suficiencia para un polimorfo se cumple de la siguiente manera:

“Para que un polimorfo se considere suficientemente descrito, la solicitud deberá contener la siguiente información:

a. **Al menos un proceso para obtener el cristal semilla o primer polimorfo** con el detalle suficiente de todas las etapas esenciales y las condiciones experimentales para que la persona normalmente versada en la materia pueda, poniéndolos en práctica, llegar al polimorfo reivindicado; y

b. **La descripción del polimorfo**, mediante técnicas disponibles para tal fin, tales como: (...)

• Los **valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)** y la figura respectiva; y otra data técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar un determinado polimorfo, tales como:

– Métodos de análisis térmico:

(a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), ó



Ref. Expediente N° NC2020/0015228

(b) Análisis térmico diferencial (DTA), ó
(c) Análisis termogravimétrico (TGA), (...)” (énfasis añadido)

*De lo anterior se entiende que no se deben considerar los resultados de pruebas técnicas ni los ejemplos que evidencien el efecto técnico asociado a la forma cristalina que se reclama, en vista de que **precisamente no se menciona tal requerimiento para que se considere que la descripción divulga con suficiencia la invención**. De igual forma, se ratifica que la descripción realmente **sí cumple** con los requisitos de suficiencia pues en los ejemplos se enseña la síntesis del compuesto solo, la preparación de las diferentes sales y su caracterización mediante XRPD, DSC y TGA. Además, en las figuras se aprecian los difractograma y termogramas obtenidos de las caracterizaciones correspondientes.”*

Este Despacho concuerda con la posición del solicitante en relación con que la descripción de la solicitud aborda de manera clara el proceso de obtención de las sales cristalinas del compuesto 1 reclamadas, así como su correspondiente caracterización. Se aclara que durante el proceso administrativo de la solicitud, esta Oficina no ha desconocido esta información. Por el contrario, se sostiene que la descripción aborda de manera exhaustiva estos aspectos fundamentales. Sin embargo, el solicitante afirma que esta Oficina ha señalado que la descripción no divulga con suficiencia la invención; no obstante, esto no es correcto. Es importante aclarar que en ningún momento se ha cuestionado la suficiencia de la descripción durante el curso de este trámite. Cabe destacar que tanto el Oficio No. 10380 de 16 de junio de 2023 como el Oficio No. 19334 de 22 de noviembre de 2023 han requerido el artículo 28 de la Decisión 486 específicamente el literal (c), debido a la falta de información farmacológica de las sales cristalinas específicas. La ausencia de datos farmacológicos impide establecer una correlación directa entre las sales reclamadas y el efecto terapéutico señalado por el solicitante. Se reitera que no es posible extrapolar el efecto terapéutico de la base libre del compuesto (I) a las sales reclamadas. En consecuencia, no es correcto asumir que las sales cristalinas en cuestión poseen las propiedades terapéuticas sin respaldo de datos experimentales.

Continúa el solicitante y presenta argumentos a favor de la descripción y expone: “De la misma forma, en la página 120 de la misma guía se explica que la descripción debe incluir información sobre la invención con la suficiente claridad para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda realizarla, así como comprender el problema técnico y la solución aportada por tal invención. De lo anterior se destaca, además, que la descripción debe exponer “las diferencias y eventuales ventajas [de la invención] con respecto a la tecnología anterior.”

*En este sentido, le indico al examinador que la expresión “eventuales ventajas” **no implica que éstas necesariamente existan**, sino que pueden o no existir, según la definición proporcionada para la palabra eventual, por el Diccionario Panhispánico de dudas de la Real Academia Española:*

“eventual: Normalmente antepuesto al sustantivo, ‘que puede darse o suceder, o no’ (...)”¹
*Así pues, se observa que el examinador entiende de manera equivocada que la descripción de la invención reclamada **obligatoriamente** debe divulgar evidencias de ventajas técnicas existentes y, con base en ello, asegura que la descripción no enseña la invención con la suficiencia requerida, cuando en verdad no es así.*

*En vista de los argumentos anteriores, se concluye que **la descripción enseña la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona versada en la materia pueda reproducirla**, por lo que se cumple a cabalidad con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión Andina 486/2000.*

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Esta Oficina señala que la normativa no prescribe la presentación de eventuales ventajas o que estas existan necesariamente. En lugar de ello, la norma establece exponer eventuales ventajas frente a la tecnología anterior (literal (c), Art. 28. 486). Sin embargo, en este punto es crucial subrayar la necesidad de identificar con total claridad el problema técnico que aborda la invención. En este caso, dicho problema se centra en la identificación de sales cristalinas para preparar formas de dosificación y formulaciones farmacéuticamente útiles con propiedades adecuadas, como facilitar la producción de productos farmacéuticos seguros, eficaces y de alta calidad (pág. 3, líneas 1 a 3 de la descripción). Las sales son moléculas inhibidoras de FGFR, en particular sales 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 (compuesto 1), ya conocido en el estado de la técnica, particularmente en D1.

En este sentido, dado que el problema técnico consiste en la búsqueda sales cristalinas del compuesto 1 con propiedades adecuadas, resulta esencial, dada la naturaleza del problema técnico, demostrar de manera efectiva que estas sales cristalinas cumplen con las expectativas establecidas. Sin embargo, en la presente invención no se ha demostrado propiedades mejoradas de las sales cristalinas, ni se han proporcionado datos farmacológicos que las respalden. Aunque existen indicios de que las sales cristalinas pueden tener propiedades mejoradas, estas suposiciones no son suficientes para confirmar inequívocamente tales propiedades. Cabe mencionar que esto no implica que el solicitante esté obligado a exponer diferencias o posibles ventajas, ya que no lo está. Sin embargo, el requisito de exponer diferencias y posibles ventajas con respecto a la tecnología anterior se vuelve aún más determinante en el momento de establecer el nivel inventivo de la invención. Es esencial que la presentación de la invención destaque de manera clara y convincente cómo aborda y supera las limitaciones de la tecnología anterior.

Respecto al nivel inventivo el solicitante argumenta lo siguiente: *“En primer lugar, es importante recordar que la invención reclamada corresponde a sales cristalinas de ácidos 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 (Compuesto 1), que cuentan con sus picos de XRPD característicos y eventos endotérmicos de DSC. De igual forma, se reclama una composición farmacéutica que contiene cualquiera de las sales y la misma composición en forma de dosificación oral sólida.*

*De las enseñanzas de la descripción, una persona versada en la materia podría reconocer que **estas formas son ventajosas sobre aquellas no cristalinas**, pues en la página 7 se divulga que “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” (énfasis añadido).”*

Esta Oficina aclara que, en la descripción se evidencia lo siguiente:

“(…) El Compuesto 1 y sus sales se pueden aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en la presente tienen muchas ventajas, por ejemplo, tienen propiedades deseables, tales como la facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad en almacenamiento y facilidad de purificación. Asimismo, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de 5 rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad. (…)” (pág. 7, líneas 1 a 6 de la descripción).



Ref. Expediente N° NC2020/0015228

(...) 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, líneas 25 a 31 de la descripción)

Al igual que la afirmación del solicitante, se aclara que estas son las únicas consideraciones respecto a que las sales cristalinas reclamadas puedan presentar propiedades fisicoquímicas mejoradas. Es fundamental destacar que hasta el momento solo se ha teorizado sobre estas propiedades mejoradas, sin embargo, no se han presentado resultados que respalden dicha afirmación. Dada la diversidad en las propiedades fisicoquímicas de cada sal, es necesario demostrar estas mejoras, considerando que cada sal cristalina exhibe características únicas. Se reitera que no se han presentado datos que demuestren alguna mejora en las propiedades de las sales cristalinas en comparación con el compuesto base 1, que justifique un nivel inventivo.

El solicitante prosigue su argumento y se refiere a: *“Por otro lado, los datos experimentales de DSC y TGA demuestran que las sales reclamadas poseen una **estabilidad térmica sorprendente**, lo que las hace adecuadas para la preparación de un ingrediente farmacéutico. En este sentido, es importante recalcar que la estabilidad térmica es un factor importante para evaluar la idoneidad de los compuestos para su uso como ingredientes farmacéuticos, ya que una estabilidad deficiente repercutiría negativamente en procesos como la fabricación, la distribución o el almacenamiento de los productos farmacéuticos.*

*Además, vale la pena explicar que los eventos térmicos en DSC se generan por un cambio estructural de la muestra a nivel físico o químico que corresponde a reacciones de descomposición o cambios en la estructura cristalina que, de por sí, representan una poca estabilidad térmica indeseable en la fabricación de un producto farmacéutico. Por ende, el ingrediente farmacéutico ideal es aquel con **una temperatura alta de inicio del evento térmico en el termograma de DSC**.*

*Así pues, en los ejemplos y las figuras de la descripción se observa que las sales reclamadas presentan sus primeros eventos endotérmicos a temperaturas entre 189 y 276 °C, lo que permite concluir que **las sales cristalinas presentan una estabilidad térmica excepcional**.*

*En vista de lo anterior, el experto en la materia indudablemente reconocería de los resultados expuestos que **las sales del Compuesto 1 serían las más idóneas para su uso como ingrediente farmacéutico**.*”

Esta Oficina destaca que la alta temperatura de inicio del evento térmico en el termograma de DSC puede sugerir una mayor estabilidad térmica de un compuesto, indicando que la muestra requiere más energía para iniciar una transición de fase o una descomposición. Esta característica podría interpretarse como beneficiosa para la estabilidad del producto; sin embargo, es crucial señalar que no garantiza necesariamente que dicho compuesto posea las propiedades más adecuadas como ingrediente farmacéutico. Es importante considerar que la estabilidad térmica medida por DSC es solo una faceta de la compleja ecuación de la idoneidad de un compuesto para su uso farmacéutico. Otros factores críticos como la susceptibilidad a la exposición a la humedad, la oxidación, la degradación química, y las interacciones con otros componentes de la formulación pueden influir



Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

significativamente en la conservación de las propiedades del compuesto durante los procesos de fabricación, distribución y almacenamiento de productos farmacéuticos.

Referente al documento D1 el solicitante manifiesta que: *“Al realizar un análisis detallado del documento **D1** se observa que éste realmente no proporciona ninguna información referente a la estabilidad térmica del Compuesto 1 ni de sus sales farmacéuticamente aceptables, sino que se dirige compuestos tricíclicos y sus composiciones farmacéuticas, capaces de inhibir una o más enzimas FGFR. En consecuencia, la persona experta en la materia realmente no esperaría que las sales del compuesto en cuestión muestren una temperatura de inicio del evento térmico alta, correspondiente a una estabilidad térmica sobresaliente.”*

Esta Oficina discrepa de la opinión expresada por el solicitante, dado que el documento 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 menciona el compuesto como base libre, sino que también indica que puede presentarse en forma de cualquier sal farmacéuticamente aceptable (Reiv. 1). Contrario a 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, una persona versada en la materia tendría suficiente motivación para seleccionar este compuesto como materia a proteger.

En relación con el documento D3 el solicitante sustenta que: *“Por otro lado, a pesar de que el documento **D3** proporciona una lista de ácidos comúnmente empleados para la preparación de sales, dentro de los cuales se encuentran la gran mayoría de los empleados en la solicitud, para la persona experta en la materia es bien sabido que el proceso de cristalización es complejo, al ser altamente susceptible a parámetros como temperatura, presión y concentración del soluto a cristalizar. Así mismo, el éxito de esta reacción depende de la naturaleza y estabilidad de los compuestos, su habilidad de presentar polimorfismo y la estabilidad del producto final.”*

Esta Oficina aclara que el análisis de nivel inventivo permite establecer si el conocimiento de artes previos conduce de manera evidente a la invención reclamada, como es el caso en cuestión, donde la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 lleva a una conclusión obvia respecto a la materia reclamada. En este contexto, D3 se presenta como el documento complementario ya que ofrece una amplia información sobre el desarrollo de sales cristalinas y polimorfos mediante diferentes técnicas para mejorar las propiedades fisicoquímicas (12.2. Formación de sales y polimorfismo). En virtud de lo anterior, es plausible que una persona versada en la materia considere la obtención de las sales cristalinas sugeridas en D3 para aplicarlas al compuesto mencionado en D1. Por lo tanto, es cuestión de tener la suficiente experticia en el campo para llevar a cabo el desarrollo de una sal cristalina de un compuesto ya conocido. Un experto en la materia estaría motivado a explorar la búsqueda de sales cristalinas más estables, dado que experimentar con diferentes contraiones y métodos de cristalización para mejorar la estabilidad y las propiedades de los compuestos es una práctica común en el campo científico y técnico. En consecuencia, la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 permite derivar de manera obvia las sales cristalinas del compuesto en cuestión, lo cual no constituye un paso inventivo significativo, sino más bien un proceso predecible y evidente para la persona versada en la materia.

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Este Despacho subraya que, aunque puede ser desafiante identificar la existencia y la naturaleza de las sales cristalinas del compuesto 1, superar estas dificultades no implica necesariamente demostrar actividad inventiva. En el contexto donde la estructura molecular del compuesto es conocida, la eficacia farmacológica o terapéutica generalmente se basa en su forma más estable. Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia, identificar y aislar la forma más estable resulta evidente. Aunque evaluar las características fisicoquímicas esperadas de cada sal, como su estabilidad, puede ser un proceso complejo, estas pruebas son esenciales y forman parte del procedimiento estándar en el campo. Además, aunque realizar estos experimentos puede requerir recursos técnicos y financieros significativos, su ejecución no necesariamente equivale a una actividad inventiva, especialmente cuando ya existe una base previa que sugiere la presencia de sales cristalinas del compuesto con alta probabilidad de éxito en su identificación.

En este sentido, este Despacho reconoce los numerosos ensayos que seguramente llevó a cabo el solicitante para obtener las sales cristalinas del compuesto 1 reclamadas. Sin embargo, es posible que estos ensayos hayan sido dirigidos siguiendo las enseñanzas de D3, que aborda la obtención de sales cristalinas para mejorar las propiedades fisicoquímicas, e incluso proporciona una serie de contraiones para la obtención de sales (12.2. Formación de sales y polimorfismo, Tabla 12.2). Es fundamental destacar que, aunque el solicitante identificó las sales cristalinas, esto por sí solo no constituye una actividad inventiva, ya que la molécula en sí misma ya había sido sintetizada previamente y la capacidad de formar sales cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto. Por lo tanto, la obtención de sales cristalinas es evidente para una persona normalmente versada en la materia, considerando estas enseñanzas. Bajo estos principios, no se considera que exista una ventaja técnica inesperada al obtener las sales cristalinas del compuesto 1, ya que estas mismas enseñanzas eran sugeridas por D3.

El solicitante concluye y señala que: *“En este sentido, incluso si las sales cristalinas reivindicadas se obtuvieran de la combinación de **D1** y **D3**, como lo argumenta el examinador, se deberían realizar análisis fisicoquímicos para evaluar su idoneidad como ingredientes activos en la preparación de productos farmacéuticos. Así pues, es importante mencionar que los ejemplos 2 a 12 de la descripción proporcionan información que **demuestra claramente la estabilidad de las sales preparadas y su potencial idoneidad para su uso farmacéutico.***

*Considerando lo anterior, el experto en la materia no esperaría obtener con certeza sales cristalinas mediante la mezcla de ácidos determinados y la base libre del Compuesto 1 “como actividad rutinaria”, lo que refuerza el hecho de que dicha persona en principio **no tendría ninguna expectativa razonable de obtener las sales cristalinas del Compuesto 1 a partir del estado de la técnica.** Además, dicha persona tampoco esperaría que las sales reclamadas fueran idóneas como compuestos farmacológicamente activos sin haber realizado antes los análisis necesarios.*

*En conclusión, **para un experto en la materia definitivamente no habría motivación alguna para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D3, y si así lo hiciera, no llegaría a las sales ácidas cristalinas del Compuesto 1 de la solicitud bajo estudio ni esperaría que dichas sales fueran apropiadas para su uso farmacéutico.** 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.”*

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

Esta Oficina enfatiza una vez más que la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 conduce a una conclusión obvia respecto a la materia reclamada. D1 no solo divulga de manera clara 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, col. 186, ejemplo 126), sino que también indica explícitamente que dicho compuesto puede presentarse en cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otras palabras, D1 proporciona la motivación necesaria para que un experto en la materia explore variaciones con una expectativa razonable de éxito. Si esto no fuera suficiente, D3 complementa estas enseñanzas al ofrecer información sobre la obtención de sales y formas cristalinas de las mismas para obtener compuestos con propiedades fisicoquímicas mejoradas (12.2. Formación de sales y polimorfismo). Por lo tanto, es la combinación de D1 y D3 lo que hace obvia la invención reclamada. Mientras que D1 motiva a seleccionar las sales del compuesto1, D3 motiva la obtención de sales y formas cristalinas con propiedades mejoradas. En vista de lo anterior, esta Oficina reitera la falta de nivel inventivo de la presente solicitud porque las sales cristalinas reclamadas se pueden derivar de manera obvia, especialmente teniendo en cuenta que la obtención de diferentes sales cristalinas hace parte de las variaciones de diseño de la técnica. Por lo tanto, la presente invención no satisface el requisito de nivel inventivo debido a su evidente obviedad.

Por otro lado, es fundamental señalar que no se han presentado resultados que confirmen que las sales cristalinas exhiban alguna mejora en sus propiedades fisicoquímicas. Las afirmaciones presentadas en la memoria descriptiva son teóricas y carecen de evidencia técnica que demuestre una mejora en las propiedades en comparación a la base libre conocida en D1. Es importante resaltar que, la estabilidad y las propiedades fisicoquímicas de las sales cristalinas de un compuesto son de vital importancia, ya que pueden tener un impacto significativo en su eficacia, seguridad y calidad. Se reitera que el ensayo A presenta resultados para el compuesto 1, es decir, la base libre. No hay una indicación clara de que los resultados obtenidos correspondan específicamente a las sales reclamadas en la solicitud. Por lo tanto, extrapolar estos resultados a todas las sales sería incorrecto. Mencionar la existencia de nuevas sales cristalinas sin proporcionar evidencia experimental que respalde su estabilidad y propiedades es insuficiente. Así las cosas, ante la ausencia de un efecto inesperado, las sales cristalinas reclamadas estarían al alcance de los conocimientos de una persona normalmente versada en la materia y serían consideradas obvias.

En conclusión, no existe mérito para reconocer nivel inventivo en la presente solicitud. Se sostiene que la obtención de sales cristalinas de un compuesto completamente conocido en el estado del arte habría sido una elección obvia, dado que la técnica previa sugiere claramente la posibilidad de obtener sales cristalinas. Además, la ausencia de evidencia que respalde mejoras en las propiedades fisicoquímicas refuerza la idea de que la obtención de las sales cristalinas reclamadas no constituye un avance técnico significativo.

Finalmente el solicitante manifiesta que: *“Por último, en caso de que el examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° 19334, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.”*

Esta Superintendencia advierte, que en lo referente a la solicitud voluntaria de un tercer estudio de patentabilidad, el mismo no resulta procedente, como quiera que no se han presentado nuevos documentos ni elementos de juicio que ameriten realizar el estudio

Resolución N° 65906

Ref. Expediente N° NC2020/0015228

solicitado ni que en suma desvirtúen las objeciones a la patentabilidad de la solicitud conforme lo expuesto en el Oficio No. 19334 de 22 de noviembre de 2023, ni tampoco se realizó el pago de la tasa correspondiente a un nuevo examen de patentabilidad, además de que es posible seguir empleando los documentos citados Oficio No. 19334, ante los cuales el solicitante ya tuvo la oportunidad de exponer sus argumentos.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el No. NC2020/0015228 de 30 de octubre de 2023, y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “SALES CRISTALINAS DE ÁCIDO DEL COMPUESTO 3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETOXFENIL)-1-ETIL-8-(MORFOLIN-4-IL METIL)-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)”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“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)”

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a INCYTE CORPORATION advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de octubre de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.10.29
23:02:05 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.