



Señora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
“FORMA AMORFA DEL COMPUESTO 5-FLUORO-2-(6-FLUORO-2-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-N-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]PIRIMIDIN-4,6-DIAMINA, FORMULACIONES Y PROCESO DE ELABORACIÓN”

Asunto: Respuesta al Oficio N° 17812 de 1 de octubre de 2024

Expediente No. NC2021/0011836

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, Robrando en mi calidad de apoderado de **PTC Therapeutics, Inc.** doy respuesta al Oficio N° 17812 de 1 de octubre de 2024, bajo los siguientes términos:

1. Solicitud de patente

1.1. Título

Teniendo en cuenta lo indicado por el Examinador, el solicitante modifica el Título de la presente solicitud de patente, de acuerdo con la sugerencia del Examinador de la siguiente manera: ***“FORMA AMORFA DEL COMPUESTO 5-FLUORO-2-(6-FLUORO-2-***



METIL-1H-BENCIMIDAZOL-1-IL)-N-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]PIRIMIDIN-4,6-DIAMINA, FORMULACIONES Y PROCESO DE ELABORACIÓN".

De acuerdo con la modificación realizada en Título, se da por superada la objeción del Examinador y se cumple con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, ya que, el nombre de la invención refleja el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y es concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud.

1.2. Reivindicaciones

En respuesta a la indicado por el Examinador, el Solicitante adjunta nuevas reivindicaciones.

Las enmiendas no agregan materia nueva y se puede encontrar respaldo en toda la solicitud tal como se presentó. Específicamente, y en base al documento original de la publicación de la solicitud internacional correspondiente WO 2020/185648 A1, se puede encontrar respaldo en los párrafos [0073], [0092] y en la reivindicación original 5 (o lo que es lo mismo en el primer párrafo en la página 7 del texto originalmente presentado en español, y el primer párrafo en la página 11 del texto originalmente presentado en español).

Se cancela también la reivindicación 5 originalmente presentada.

El solicitante desea resaltar que la cancelación/eliminación de cualquier materia se realiza sin perjuicio de continuar con la materia cancelada/eliminada en una solicitud divisional.

Las nuevas reivindicaciones modificadas solventan las objeciones por haberse eliminado los términos objetados.



También se considera que la modificación de la nueva reivindicación 3 solventa la objeción al definirse expresamente en la nueva reivindicación 3 el significado esto es, que sustancialmente significa, que la forma amorfa no contiene ninguna cantidad detectable de forma cristalina.

También se ha eliminado la expresión “uno o más” de las nuevas reivindicaciones 10, 14 y 15. La objeción de la reivindicación 17 se solventa a la vista de la nueva reivindicación 14 modificada.

Con respecto a la objeción de algunos términos empleados en las reivindicaciones consideramos que el Solicitante no debe estar ligado a enumerar todos y cada uno de los posibles componentes en las reivindicaciones que podrían utilizarse como disolvente, excipiente farmacéuticamente aceptable, diluyente, desintegrante, lubricante o tensioactivo. Dirigimos la atención del Examinador a los párrafos [0081], [0084], [0087], [0089], [0092] y [0093] de WO 2020/185648 A1, (o sus equivalentes en el texto presentado en español p. 8, l. 13-22; p. 9, l. 5-13; p. 9, l. 38 a p. 10, l. 5; p. 10, l. 12-20; p. 11, l. 2-19; y p. 11, l. 20-30) que enumeran muchos nombres de varios disolventes, excipientes farmacéuticamente aceptables, diluyentes, desintegrantes, lubricantes o tensioactivos que podrían utilizarse. Por lo tanto, argumentamos que una persona con conocimientos medios en la materia en el campo técnico de la presente invención puede identificar claramente y sin ambigüedad el alcance de las reivindicaciones 4 y 10 modificadas, y las reivindicaciones 14, 15 y 17.

En respuesta a la objeción de las reivindicaciones 9 y 10 dirigimos la atención del examinador a las nuevas reivindicaciones 10 y 11 modificadas que se considera superan las objeciones.

En respuesta a la objeción de la reivindicación 11, la nueva reivindicación 10 modificada define todas las características técnicas esenciales como debe hacerlo una reivindicación independiente, véase por ejemplo como soporte los ejemplos 5, 7-10 y los párrafos [0017], [0059] y [0080], de WO 2020/185648 A1 (o sus equivalentes en el texto presentado en español p.2, l.29-31; p. 5, l. 15-17; p. 8, l. 6-12). Por lo tanto, argumentamos que una persona con conocimientos ordinarios en la materia podría entender claramente los pasos necesarios y esenciales para llevar a cabo el proceso de la reivindicación 10 modificada.



El examinador objetó la anterior reivindicación 17 porque se refiere a “Poloxamer 407” que es una marca comercial. En respuesta, se modifica la anterior reivindicación 17, nueva reivindicación 18 con lo que se considera superada la objeción.

El examinador objetó las anteriores reivindicaciones 11 y 18 alegando que “protegen básicamente la misma materia”.

En respuesta, argumentamos que las nuevas reivindicaciones 10 y 17 no protegen la misma materia. Específicamente, la reivindicación 10 se refiere a un proceso para preparar la dispersión de la reivindicación 4 (es decir, una dispersión sólida amorfa que comprende la forma amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 y un polímero estabilizador seleccionado entre polivinilpirrolidona o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa). Mientras que la reivindicación 17 se refiere a un proceso para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 14 (es decir, una composición farmacéutica que comprende una mezcla de la dispersión de la reivindicación 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable). Por lo tanto, el alcance de las reivindicaciones 10 y 17 es diferente.

Las diferentes modificaciones realizadas en el nuevo Capítulo Reivindicatorio cumplen con lo estipulado con los requisitos establecidos en el Artículo 30 y Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas definen la materia susceptible de protección y no implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. Examen de Patentabilidad

2.1. Novedad

El examinador objetó las reivindicaciones 1-5 y 15-16 por carecer supuestamente de novedad con respecto al documento WO 2014/081906 A2 (“D1”). El examinador alegó que D1 divulga el



compuesto 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4 trifluorometil]fenil]pirimidin-4,6-diamina como un sólido para el tratamiento del cáncer”.

En respuesta, argumentamos que D1 no divulga la forma amorfa del compuesto 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-trifluorometil]fenil]pirimidin-4,6-diamina. Por el contrario, las presentes reivindicaciones requieren que el compuesto actualmente reivindicado sea “[u]na forma amorfa”. En este sentido dirigimos la atención del examinador a la especificación en español de la presente invención en la página 5, l. 36 a página 6, l.2, que distingue claramente entre “amorfo” y “cristalino” al definir “amorfo” como *“una forma de un compuesto en estado sólido que carece de una estructura cristalina regular”*. (énfasis añadido). Por lo tanto, argumentamos que la reivindicación 1 actual es nueva con respecto a D1 porque se reivindica una forma “amorfa” del compuesto, que no se divulga en D1. Por lo tanto, debido a que D1 no enseña todos y cada uno de los elementos de la reivindicación 1 del solicitante, la reivindicación 1 del solicitante es nueva con respecto a D1 y las reivindicaciones dependientes 2 a 5 y 15 a 16 son nuevas por al menos las mismas razones.

Además, desde el más absoluto respeto por las opiniones de cada Oficina dirigimos la atención del Examinador a la Opinión escrita de la Autoridad de búsqueda internacional para PCT/US2020/021648 (“WOISA”) (es decir, la solicitud PCT de esta solicitud de patente colombiana en fase nacional), que establece: “D1 [WO 2014/081906] no contiene información sobre cómo preparar el compuesto 109 [es decir, 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4- (trifluorometil)fenil]pirimidina-4,6-diamina] en una forma amorfa” (véase por favor Opinión escrita, Hoja separada 2). Además, la Autoridad de búsqueda internacional clasificó a D1 como un documento de categoría “A”, es decir, un “documento que define el estado general de la técnica que no se considera de particular relevancia”. Por lo tanto, debido a que D1 no enseña todos y cada uno de los elementos de la reivindicación 1, la reivindicación 1 es nueva con respecto a D1, tal como lo cita el examinador encargado de la opinión escrita. Además, debido a que las reivindicaciones 2 a 4 y 15 a 16 dependen, directa o indirectamente, de la nueva reivindicación 1, las nuevas reivindicaciones 2 a 4 y 14 a 15 también son nuevas con respecto a



D1, tal como lo indica el examinador. Téngase en cuenta también que la reivindicación 5 ha sido eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio, lo que hace que la objeción correspondiente se considere superada.

Por lo tanto, la invención actual se considerará nueva ya que, no se encuentra comprendida en el estado de la técnica, según lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2.2. Nivel Inventivo

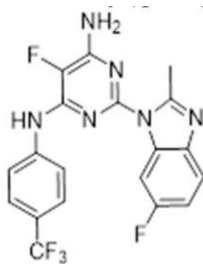
El examinador ha objetado las reivindicaciones 6-14 y 17-18 por carecer supuestamente de una actividad inventiva con respecto a D1 y WO 2017/148837 A1 (“D2”). El examinador afirma que “se considera que D1 es la técnica anterior más cercana a la invención definida en la reivindicación 6, ya que divulga una dispersión sólida que comprende un compuesto de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4- trifluorometil]fenil]pirimidin-4,6-diamina . . . para el tratamiento del cáncer”.

El examinador afirmó además que “[l]a diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y la dispersión sólida divulgada en D1, consiste en incluir acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa como polímero estabilizador”. El examinador alegó además que D2 revela “succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa como polímero estabilizador” en relación con otros compuestos diferentes del compuesto reivindicado actualmente, como “(S)-2-(3'- (hidroximetil)-1-metil-5-((5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)piridin-2- il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2 a]pirazin-1-ona”

En respuesta a esta objeción, dirigimos primero la atención del examinador al argumento anterior que establece la novedad de las reivindicaciones 1 a 5 y 14 a 15 con respecto a D1. Además, argumentamos que las reivindicaciones 5-13 y 16-17, que dependen directa o indirectamente de



la reivindicación 1, son inventivas con respecto a D1 y D2 sin que haya ninguna divulgación o sugerencia en D1 o D2 de “una forma amorfa de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidina-4,6-diamina, que tiene la fórmula:



Compuesto A:

Compuesto A.”

En relación con la actividad inventiva argumentamos que los inventores de la presente invención han llegado a la sorprendente conclusión que la forma amorfa del compuesto A es significativamente más soluble y tiene una mayor capacidad de carga y biodisponibilidad que la forma cristalina. Véase, por ejemplo, desde la página 6, l. 32 a la página 7, l. 5 del texto español. La capacidad de carga de dosis máxima es un factor muy importante para determinar la eficacia terapéutica de una forma de fármaco para fines de tratamiento (por ejemplo, en el Ejemplo 4, página 31, l. 25-27, “*la carga de ingrediente farmacéutico activo (API) [es decir, la forma cristalina del Compuesto A al 7 % p/p de carga] . . . no fue óptima para el tratamiento de pacientes con cáncer*”).

Por lo tanto, en base a lo anterior, argumentamos que las reivindicaciones 6 a 14 y 17 a 18 poseen un nivel inventivo sobre D1 y D2.

Finalmente, teniendo en cuenta lo indicado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que para una persona versada en la materia técnica no resulta obvia ni derivada de manera evidente del estado de la técnica.

Además, y de nuevo desde el respeto por las opiniones de cada Oficina, nos gustaría informar al



examinador que se han concedido o permitido solicitudes equivalentes en Eurasia, Europa, Chile y México. Si bien el examinador no está obligado por lo que hace un examinador de otro país, tales concesiones deberían al menos considerarse como evidencia de lo que es nuevo y de lo que un experto en la materia consideraría inventivo.

Conclusiones

Con la modificación realizada al capítulo reivindicatorio y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador sobre el título, reivindicaciones, novedad y nivel inventivo.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

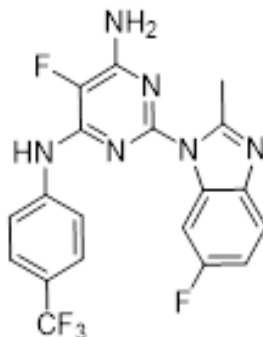
C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
 Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.
 Comprobante de pago por modificación de la solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina, caracterizada porque tiene la fórmula del compuesto A:



Compuesto A.

2. La forma de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma amorfa del Compuesto A es ~~al menos del 90%~~ a 99% amorfa.

3. La forma de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la forma amorfa del Compuesto A es una forma amorfa sustancialmente pura, sin presencia de cantidad detectable de una forma cristalina de Compuesto A.

4. Una dispersión sólida amorfa caracterizada porque comprende, la forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y un polímero estabilizante que se selecciona entre polivinilpirrolidona o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

~~5.—La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el polímero estabilizante se selecciona entre polivinilpirrolidona o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.~~

~~56.~~ La dispersión de conformidad con la reivindicación ~~45~~, caracterizada porque el polímero estabilizante es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

~~67.~~ La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en un intervalo entre ~~aproximadamente 5:95 y aproximadamente 60:40.~~

~~78.~~ La dispersión de conformidad con la reivindicación ~~67~~, caracterizada porque la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en un intervalo de entre ~~aproximadamente 10:90 y aproximadamente 40:60.~~

~~89.~~ La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la dispersión se obtiene mediante es una dispersión de vaciado con solvente ~~de una solución que comprende el Compuesto A y el polímero estabilizante.~~

~~910.~~ La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la dispersión se obtiene secando es una dispersión por atomización ~~una solución que comprende el Compuesto A y el polímero estabilizante.~~

~~1011.~~ Un proceso para preparar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende:

(a) disolver el Compuesto A y ~~un uno-o-más~~ polímeros estabilizantes en un solvente para formar una solución; y,

(b) secar la solución para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4, en donde el polímero estabilizante se selecciona entre polivinilpirrolidona o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

~~1112~~. El proceso de conformidad con la reivindicación ~~1011~~, caracterizado porque el solvente se selecciona entre acetona, metiletilcetona, diclorometano o metanol.

~~1213~~. El proceso de conformidad con la reivindicación ~~1011~~, caracterizado porque la solución se seca mediante vaciado con solvente para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4.

~~1314~~. El proceso de conformidad con la reivindicación ~~1011~~, caracterizado porque la solución se seca mediante secado por atomización para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4.

~~1415~~. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, una mezcla de la dispersión de conformidad con la reivindicación 4 y ~~uno-o-más~~ excipientes farmacéuticamente aceptables.

~~1516~~. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación ~~1415~~, caracterizada porque ~~uno-o-más~~ excipientes farmacéuticamente aceptables se selecciona de un diluyente, un desintegrante, un lubricante o un tensoactivo.

~~1617~~. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación ~~1516~~, caracterizada porque el tensoactivo se selecciona entre laurilsulfato de sodio o ~~un Ppoloxamer-407~~.

~~1718~~. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación ~~1415~~ caracterizado porque comprende,

(a) triturar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4 para formar un polvo de dispersión sólido;

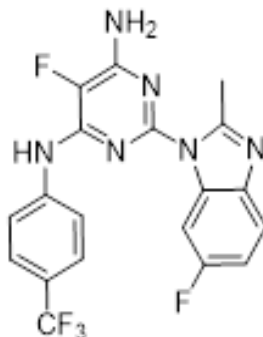
(b) mezclar el polvo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla;

(c) granular la mezcla para formar un granulado; y,

(d) formación de comprimidos o encapsulación del granulado para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina, caracterizada porque tiene la fórmula del compuesto A:



Compuesto A.

2. La forma de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la forma amorfa del Compuesto A es 90% a 99% amorfa.

3. La forma de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la forma amorfa del Compuesto A es una forma amorfa sustancialmente pura, sin presencia de cantidad detectable de una forma cristalina de Compuesto A.

4. Una dispersión sólida amorfa caracterizada porque comprende, la forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y un polímero estabilizante que se selecciona entre polivinilpirrolidona o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

5. La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el polímero estabilizante es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

6. La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en un intervalo entre 5:95 y 60:40.

7. La dispersión de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en un intervalo de entre 10:90 y 40:60.

8. La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la dispersión es una dispersión de vaciado con solvente.

9. La dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque la dispersión es una dispersión por atomización.

10. Un proceso para preparar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque comprende:

(a) disolver el Compuesto A y un polímero estabilizante en un solvente para formar una solución; y,

(b) secar la solución para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4, en donde el polímero estabilizante se selecciona entre polivinilpirrolidona o acetato

succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el solvente se selecciona entre acetona, metiletilcetona, diclorometano o metanol.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la solución se seca mediante vaciado con solvente para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la solución se seca mediante secado por atomización para formar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4.

14. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende, una mezcla de la dispersión de conformidad con la reivindicación 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona de un diluyente, un desintegrante, un lubricante o un tensoactivo.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el tensoactivo se selecciona entre laurilsulfato de sodio o un poloxamer.

17. Un proceso para preparar la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14 caracterizado porque comprende,

(a) triturar la dispersión de conformidad con la reivindicación 4 para formar un polvo de dispersión sólido;

(b) mezclar el polvo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla;

(c) granular la mezcla para formar un granulado; y,

(d) formación de comprimidos o encapsulación del granulado para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0018373
Recibo: 24-106932
Fecha: 31/12/2024

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Consignación No: 1060249

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2021/0011836

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000