

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 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 COMO INHIBIDOR DE FGFR**". - Clase **C07D 471/14**.-Expediente número **NC2020/0015226**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 20 de noviembre del 2024 y a la extensión de plazo con fecha del 13 de febrero del 2025.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **20242** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. TÍTULO

El Examinador asegura que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y en las reivindicaciones. Por lo tanto, sugiere el siguiente título:

"FORMA CRISTALINA DEL COMPUESTO 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 COMO INHIBIDOR DE FGFR"

Al respecto, me permito señalar que el Solicitante ha decidido modificar el título de la solicitud por el sugerido por el Examinador. De manera que, la objeción en este aspecto puede darse por superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, el nuevo capítulo reivindicatorio se resume a continuación:

- ♦ **Nueva reivindicación 1:** Se basa en la reivindicación 1 actualmente presentada, con incorporación de la materia de las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas.
- ♦ **Nuevas reivindicaciones 2 y 3:** Corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas con ajustes en las dependencias.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio comprende **3 reivindicaciones** que cuentan con pleno sustento en la materia originalmente presentada y en la descripción de la solicitud.

5. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio el Examinador afirma lo siguiente:

- ♦ *“Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, teniendo en cuenta que la reivindicación de la forma cristalina incluya todas sus características esenciales”.*

Al respecto, me permito señalar que el **capítulo reivindicatorio se modificó** según la sugerencia del Examinador para que la nueva reivindicación 1 mencione todos los elementos esenciales de la invención. Debido a esto, la nueva reivindicación 2 corresponde a una realización más específica de la materia reclamada en la nueva reivindicación 1, y la nueva reivindicación 3 corresponde a la composición farmacéutica de la reivindicación 5 actualmente presentada. Por lo tanto, la objeción en este aspecto puede darse por superada.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con el requisito de claridad establecido.

6. NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de la **reivindicación 1** a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*SUBSTITUTED TRICYCLIC COMPOUNDS AS FGFR INHIBITORS*" (WO2014007951) y **D3** "*POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS*" (Brittain, H.G.).

En este aspecto, el Examinador considera que **D1** es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos tricíclicos y composiciones farmacéuticas que los incluyen, que son inhibidores de una o más enzimas FGFR y son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a FGFR tales como cáncer. De forma particular describe el ejemplo 126 (Resumen, Ejemplo 126).

Adicionalmente el Examinador señala que:

- (i) La única diferencia entre **D1** y la reivindicación 1 de esta solicitud consiste en que en **D1** no se menciona de forma específica la forma cristalina sólida I 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 caracterizada con los picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) mencionados.
- (ii) No se evidencia un efecto asociado al mencionar la forma cristalina I del compuesto en cuestión.
- (iii) **D3** divulga los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico.

En consecuencia, el Examinador afirma que una persona versada en la materia podría aplicar las enseñanzas divulgadas en **D3** en el compuesto de **D1** para así llegar al objeto de la presente invención.

Frente a lo anterior, me permito aclarar que las enseñanzas divulgadas en los documentos **D1 y D3**, no permiten que un experto en el estado del arte llegue a la materia reclamada en esta solicitud junto con todas las características que la componen. Tal y como me permito sustentar a continuación:

♦ **Características esenciales divulgadas en la reivindicación 1 de la solicitud de patente**

Inicialmente, me permito señalar que **la reivindicación 1 modificada** se lee como sigue: *"Una forma sólida del Compuesto 1 que tiene la fórmula: (...) en donde la forma sólida está en la Forma I, que tiene picos de difracción de rayos X en polvo (XRPD) característicos, en términos de 2-theta grados ($\pm 0,2$ grados), en 6,8, 9,6, 12,9, 18,6, 19,4, 22,6, 25,4, 25,8, 26,2 y 27,5; y tiene un pico endotérmico a una temperatura de $276\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC)".* Esto quiere decir la nueva reivindicación 1 no solo está dirigida el compuesto 1 en cuestión, también está dirigida a la forma cristalina de dicho compuesto junto con sus picos XRPD característicos. De manera que, estas características técnicas estructurales deben tenerse muy presentes al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud.

♦ **Diferencias técnicas entre lo revelado en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud frente a las enseñanzas del documento D1**

Ahora, si bien es cierto que el documento **D1** divulga el Compuesto 1 de la presente solicitud (Ejemplo 126 de **D1**), me permito resaltar que dicho documento no menciona la forma cristalina específica reclamada junto con todos los picos XRPD que la caracterizan. Es más, el documento **D1** menciona que el compuesto preparado en cuestión (Compuesto 1 de la solicitud – Ejemplo 126 de **D1**) se obtiene como un sólido blanco.

- “Paso 4: (...) El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluida con 0 a 10 % de MeOH en DCM para dar **el producto deseado como un sólido blanco**, que se purificó aún más mediante (...)” (Página 202 de **D1**).

En vista de esto, y considerando que una persona versada en la materia tiene el conocimiento de que no todos los compuestos presentan polimorfismo, no es posible asumir a partir de **D1** que el Compuesto 1 de la presente solicitud tiene formas cristalinas aislables, **y mucho menos se podría deducir que el compuesto en cuestión tiene la Forma I reclamada en la solicitud.**

Por lo tanto, **D1** no enseña ni sugiere la Forma sólida I del Compuesto 1. Tal y como se reclama en esta solicitud.

♦ La diferencia de **D1** con la solicitud no es obvia a partir de las enseñanzas de **D3**

A continuación, para explicar por qué a partir de **D1** y **D3** no es posible llegar a la materia divulgada en esta solicitud, me permito señalar que el documento **D3** enseña que el polimorfismo es complejo y depende de parámetros termodinámicos - cinéticos que difieren para cada compuesto y sistema cristalino potencial. Es decir, si bien el documento **D3** divulga cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto

farmacéutico, no se puede considerar como una guía para cualquier forma cristalina de un compuesto, ya que los parámetros termodinámicos y cinéticos de cada sistema determinan etapas específicas como la nucleación, crecimiento cristalino, las propiedades fisicoquímicas de los sólidos resultantes y su comportamiento en diferentes condiciones.

Dicho de otra forma, **el proceso de obtener una forma cristalina de un compuesto en específico implica una amplia experimentación y análisis, por lo que no es posible asumir el polimorfismo de dicho compuesto sin tener en cuenta sus parámetros y sus propiedades.**

En vista de esto, no es correcto afirmar que el descubrimiento de formas polimórficas de compuestos es algo obvio y rutinario.

♦ Ventajas

Ahora, en relación con las ventajas, me permito señalar que la descripción de la solicitud menciona:

- *"El Compuesto 1 se puede aislar como una o más formas sólidas. Las formas sólidas (por ejemplo, formas cristalinas) descritas en la presente pueden tener determinadas ventajas, por ejemplo, pueden tener propiedades deseables, tales como facilidad de manejo, facilidad de procesamiento, estabilidad durante el almacenamiento y facilidad de purificación. Además, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico, tal como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad" (Páginas 6 y 7 de la descripción).*

Adicionalmente, el ejemplo 7 de la solicitud demuestra que:

- (i) La Forma I es estable en varios disolventes durante al menos 3 días en ciclos continuos de calentamiento y enfriamiento (es estable al menos en acetonitrilo, 2-metoxietanol, THF, formiato de etilo y una mezcla de alcohol isopropílico y agua en ciclos continuos de calentamiento a 50 °C durante 2 horas y posterior enfriamiento a 5 °C durante 2 horas, durante al menos 3 días).
- (ii) En experimentos de suspensión competitivos entre la Forma I y más de veinticinco formas sólidas adicionales del Compuesto 1 (Formas II a Forma XXVI), la Forma I fue la forma sólida más estable en alcohol isopropílico, etanol y acetonitrilo.

Además, los resultados de estabilidad térmica realizados por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) evidencian que la forma I reclamada exhibe una estabilidad térmica excepcional, ya que, de acuerdo con el DSC, la forma sólida es estable por encima de 200 °C (véase la Figura 2, que no muestra eventos endotérmicos hasta aproximadamente 200 °C) y, de acuerdo con el TGA, la forma sólida reclamada muestra una pérdida de masa inferior al 1 % por debajo de 200 °C (véase la Figura 3).

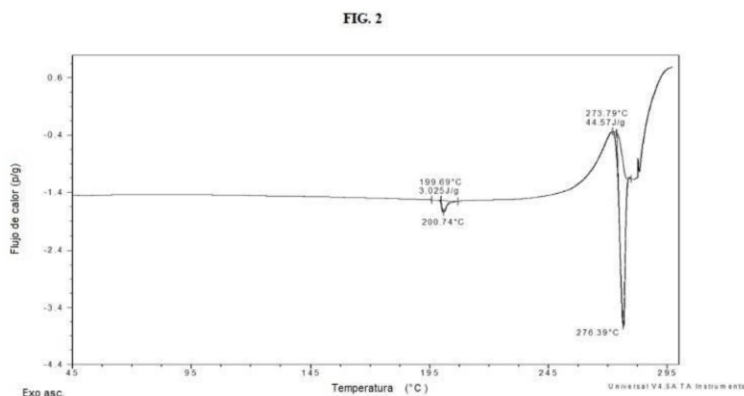


Figura 2 de la solicitud.

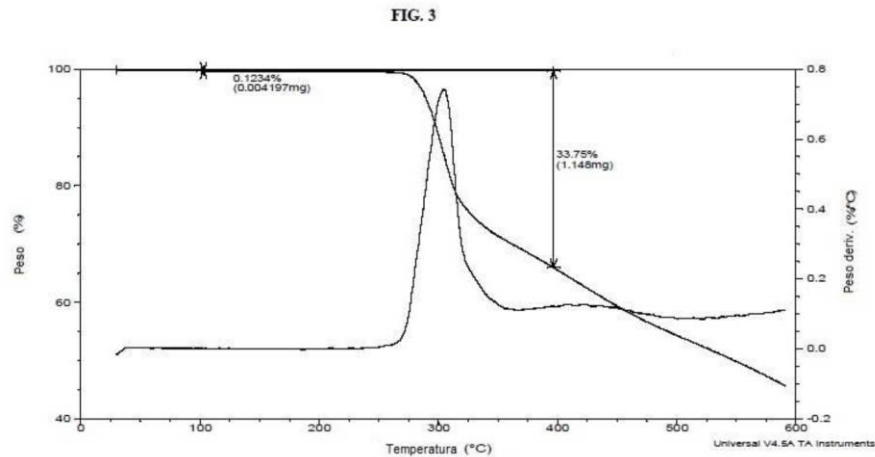


Figura 3 de la solicitud.

Por lo tanto, una persona versada en la materia reconocería que una forma sólida cristalina de un medicamento presenta muchas ventajas sobre las formas no cristalinas y determinaría que la estabilidad térmica obtenida por la Forma I tampoco podría haberse previsto.

En vista de esto, me permito resaltar que ni **D1** ni **D3** divulgan la información necesaria para que una persona versada en el arte pueda tomar sus enseñanzas y obtener la Forma sólida del Compuesto 1 con todas las características que esta comprende, teniendo en cuenta que el compuesto podría no presentar polimorfismo dada la complejidad que el polimorfismo presenta y podría no presentar las ventajas que la Forma I del Compuesto 1 presenta.

De manera que, con todo lo mencionado anteriormente se ha demostrado que la materia reclamada cumple con el requisito de nivel inventivo tal como se establece en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de la página **170** correspondiente al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **3 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por la modificación mencionada se efectuó a través de la plataforma SIPI.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de la modificación y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionespatentes@lloredacamacho.com