

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **986** del **13 de marzo de 2019**

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Señor(a)
KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “POLIMORFOS DE SELINEXOR”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/045395
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de agosto de 2015.
PRIORIDAD(ES): US/62/038,069 15 de agosto de 2014.

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:

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	NC2017/0001884	24 de febrero de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0001884 NC2017/0001884 NC2017/0001884	24 de febrero de 2017 5 de julio de 2017 03 de enero de 2019
Dibujos:	NC2017/0001884	24 de febrero de 2017
Respuesta del solicitante:	NC2017/0001884	03 de enero de 2019
Prioridad(es):	Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/038,069 Fecha: 15 de agosto de 2014	

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486T)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 03 de enero de 2019, bajo el número NC2017/0001884, por ajustarse a los requisitos legales.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 30 del radicado N° NC2017/0001884 del 03 de enero de 2019.

El problema técnico se refiere a la necesidad de composiciones para tratar diversos trastornos asociados con la actividad CRM1, tales como el cáncer.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona composiciones que contienen formas cristalinas del compuesto de Fórmula I y métodos para preparar el compuesto sus formas cristalinas.

4. De la solicitud de patente

4.1 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 14 y 15 son imprecisas al mencionar el término *"aproximadamente"*.

Las reivindicaciones 18 a 25, presentan dependencia múltiple, de cualquiera de las reivindicaciones independientes 16 y 17, lo que no es claro y es concordante con el requerimiento por falta de claridad de las reivindicaciones 16, 17, 26.

El término: *"aproximadamente"*, de las reivindicaciones 21 y 22 es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 24 y 25 no son claras ya que el rango de 35°C a 55°C se menciona que es, al mismo tiempo, de calentamiento y enfriamiento.

Las reivindicaciones 26 y 27 son imprecisas al mencionar expresiones como *"más del 20%"*, *"sistema de disolventes"*, *"por debajo de"*, *"cualquier combinación de lo anterior"*.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque contiene muchas reivindicaciones independientes 16, 17, 26, para obtener la forma cristalina A.

4.2 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de agosto de 2014, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica				Estado de la técnica en trámite ante la SIC	
Ítem	Documento	Título	Fecha de	Fecha de	Fecha de

Página 2 de 14



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

			Publicación	presentación	prioridad
D1	WO2013019548	“Hydrazide containing nuclear transport modulators and uses thereof”	7 de febrero de 2013	N/A	N/A
D3	Sherry L. Morissette*, et al., elsevier	“High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”	2004	N/A	N/A

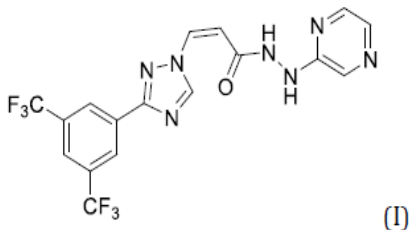
D1¹ enseña moduladores de transporte nuclear, por ejemplo, inhibidores de CRM1, y más particularmente un compuesto representado por fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también incluye la síntesis y el uso del compuesto de fórmula (I), sus sales o sus composiciones, en el tratamiento, modulación y/o prevención de afecciones fisiológicas asociadas con la actividad de CRM1 (resumen).

D3² Se refiere a los conceptos de detección de alta eficacia (HT) por lo que estos usan metodologías de elevada eficacia (highthroughput), permiten una exploración rápida y económica. Además indica que mediante la aplicación de dichos métodos automatizados se simplifica la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos.

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1 Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición, que comprende partículas de una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I*



donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4°, 13.1°, 15.8°, 18.2°,

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130207&CC=WO&NR=2013019548A1&KC=A1#

²Sherry L. Morissette*, Örn Almarssona, Matthew L. Petersona, Julius F. Remenara, Michael J. Reada, Anthony V. Lemmoa, Steve Ellisa, Michael J. Cimab, Colin R. Gardner. (2004). “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”. *Elsevier*, 56, 275-300.

https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Highthroughput+crystallization%3A+polymorphs%2C+salts%2C+co-crystals+and+solvates+of+pharmaceutical+solids&btnG=



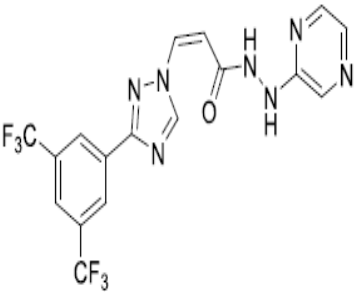
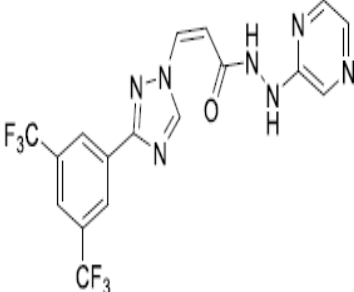
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

19.9°, 20.3°, 21.3°, 22.0°, 23.5°, 23.7°, 25.0°, 27.0°, 28.3°, 28.5°, 12.4°, 14.7°, 23.1°, 25.6°, 31.4° y 37.2°; y las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un d(0.9) de 100 micras o inferior.” (Radicado N° NC2017/0001884 del 03 de enero de 2019).

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Composición Partículas de la forma cristalina A del compuesto  (I)	Composición  (I)	Composición Diversos compuestos activos Cristales puros obtenidos por recristalización. Metodologías de elevada eficacia “highthroughput” para la cristalización de compuestos, condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente. (Pág. 275-300)
PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados de: 4.4°, 13.1°, 15.8°, 18.2°, 19.9°, 20.3°, 21.3°, 22.0°, 23.5°, 23.7°, 25.0°, 27.0°, 28.3°, 28.5°, 12.4°, 14.7°, 23.1°, 25.6°, 31.4° y 37.2°	Cristales puros obtenidos por recristalización (líneas 34 de la Pág. 53 a la línea 11 de la pág. 54)	
Tamaño de partícula d(0.9) de 100 micras o inferior.	---	control del tamaño de las partículas y la morfología (Pág. 291, cl. Iz).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que contienen el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, así como solvatos y excipientes farmacéuticamente aceptables (pág. 6, líneas 16 a 18; pág 39, línea 10; pág. 40, líneas 30 a 36; pág 41, líneas 8 a 18); que están destinadas a tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer (pág. 6 línea 32 a pág.7, línea 2; pág.7 43, líneas 29 a 32); además de revelar métodos para preparar el compuesto en sus formas cristalinas, técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la recristalización, cromatografía, destilación y otros (pág. 53, línea 34 a pág. 54 línea 11).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en D1 consiste en que el compuesto activo está en forma cristalina (cuyo PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados de: 4.4°, 13.1°, 15.8°, 18.2°, 19.9°, 20.3°, 21.3°, 22.0°, 23.5°, 23.7°, 25.0°, 27.0°, 28.3°, 28.5°, 12.4°, 14.7°, 23.1°, 25.6°, 31.4° y 37.2°) y su tamaño de partícula d(0.9) es de 100 micras o inferior.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

No hay efecto asociado porque la composición incluya una forma cristalina del compuesto activo caracterizado por estos picos específicos de difracción de rayos X y por su tamaño de partícula, ya que no se proporciona algún efecto técnico diferente al que se lograba con las composiciones conocidas, puesto que las composiciones de D1 están destinadas a tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer, al igual que la composición reivindicada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar otra composición alternativa?

Sin embargo, el documento D3 enseña el desarrollo de tecnologías de cristalización de alto rendimiento HT (highthroughput) y su aplicación en investigación farmacéutica, las que se han utilizado para identificar de manera más rápida y completa el rango de formas de sales que pueden prepararse para un compuesto dado o series de compuestos, y caracterizar su diversidad de formas cristalinas (polimorfos, solvatos, hidratos) (Pág. 278 -292); es decir, dichas tecnologías permiten una exploración rápida y económica mediante la aplicación de métodos automatizados con los que es posible simplificar la preparación de muchos experimentos de cristalización simultáneamente. Los autores sugieren que el proceso puede ofrecer una estrategia potencial para el control del tamaño de las partículas y la morfología (Pág 291, cl. izquierda). Además, menciona que el descubrimiento tardío de nuevas formas o conversión de formas puede tener serias implicaciones competitivas y reguladoras (por ejemplo, control de procesos), especialmente en los casos en que las nuevas formas no son bioequivalentes (Pág 291, cl. izquierda).

Asimismo, el experto en la materia conoce que el éxito de la siembra como método usado comúnmente en el control de la cristalización (mejora la reproducibilidad y obtención de cristales con mejor calidad), se indica mediante una distribución de tamaño de partícula unimodal (pág 98-99)³, también sabe que las muestras de un cristal de al menos 100 µm suelen ser necesarias para los instrumentos modernos de laboratorio, aunque en algunos casos se pueden usar cristales más pequeños. Además, es conocido que si no se obtienen los cristales desde la primera cristalización, con el tamaño y calidad requeridos, es deseable realizar recristalizaciones utilizando el enfriamiento controlado o evaporación lenta de soluciones sin agitación, para reducir las tasas de nucleación y ralentizar el crecimiento de los cristales³. (pág. 175).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada para utilizar las técnicas de cristalización tal como enseña en D3 con el objetivo de obtener y caracterizar la forma cristalina del compuesto activo de las composiciones que se conocen en D1, logrando así una composición como la que se reivindica.

³ Brittain (2009) Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 192. Second edition, edited by Harry G.

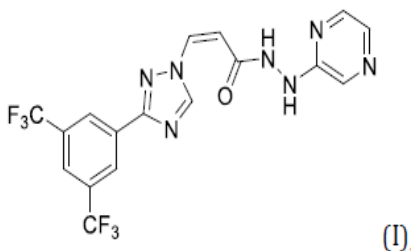
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

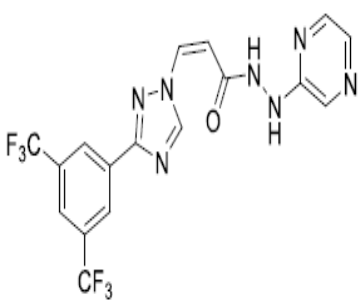
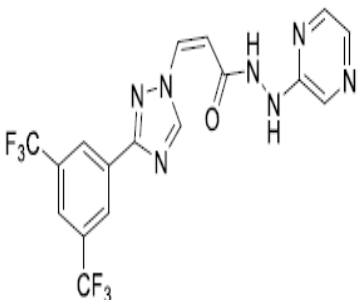
Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 11 se refiere a una forma cristalina de un compuesto representado por la formula estructural I:



donde la forma cristalina es la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 9.7°, 10.9°, 11.1°, 13.1°, 18.3°, 19.2°, 19.5°, 20.4°, 20.6°, 21.9°, 22.3°, 22.5°, 24.4°, 26.8°, 28.9°, 29.3°, 29.5° y 31.9°.

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
forma cristalina D del compuesto de fórmula:  (I)	compuesto  (I)	Compuestos activos Cristales puros obtenidos por recristalización. Metodologías de elevada eficacia “highthroughput” para la cristalización de compuestos, condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente. (Pág. 275-300)
PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7°, 7.3°, 9.7°, 10.9°, 11.1°, 13.1°, 18.3°, 19.2°, 19.5°, 20.4°, 20.6°, 21.9°, 22.3°, 22.5°, 24.4°, 26.8°, 28.9°, 29.3°, 29.5° y 31.9°.	Cristales puros obtenidos por recristalización (líneas 34 de la Pág. 53 a la línea 11 de la pág. 54)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, así como solvatos (pág. 6, líneas 16 a 18; pág 39, línea 10; pág. 40, líneas 30 a 36; pág 41,



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

líneas 8 a 18); que están destinados para tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer (pág. 6 línea 32 a pág.7, línea 2; pág.7 43, líneas 29 a 32); y métodos para preparar el compuesto en sus formas cristalinas, técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la recristalización, cromatografía, destilación y otros (pág. 53, línea 34 a pág. 54 línea 11).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 11 y el compuesto de fórmula I divulgado en D1, consiste en está en forma cristalina cuyo PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados de: 3.7° , 7.3° , 9.7° , 10.9° , 11.1° , 13.1° , 18.3° , 19.2° , 19.5° , 20.4° , 20.6° , 21.9° , 22.3° , 22.5° , 24.4° , 26.8° , 28.9° , 29.3° , 29.5° y 31.9° .

No hay efecto asociado porque la forma cristalina reivindicada, del compuesto de fórmula I conocido este caracterizada por los picos específicos de difracción de rayos X, ya que no se proporciona algún efecto técnico diferente al que ya se lograba con el compuesto conocido en D1 que está destinado a tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer, igual que el del compuesto reivindicado.

Sin embargo, el documento D3 enseña el desarrollo de tecnologías de cristalización de alto rendimiento HT (highthroughput) y su aplicación en investigación farmacéutica, las que se han utilizado para identificar de manera más rápida y completa el rango de formas de sales que pueden prepararse para un compuesto dado o series de compuestos, y caracterizar su diversidad de formas cristalinas (polimorfos, solvatos, hidratos) (Pág.278 - 292); es decir, dichas tecnologías permiten una exploración rápida y económica mediante la aplicación de métodos automatizados con los que es posible simplificar la preparación de muchos experimentos de cristalización simultáneamente. Los autores sugieren que el proceso puede ofrecer una estrategia potencial para el control del tamaño de las partículas y la morfología (Pág 291, cl. izquierda). Además, menciona que el descubrimiento tardío de nuevas formas o conversión de formas puede tener serias implicaciones competitivas y reguladoras (por ejemplo, control de procesos), especialmente en los casos en que las nuevas formas no son bioequivalentes (Pág 291, cl. izquierda).

Asimismo, el experto en la materia conoce que el éxito de la siembra como método usado comúnmente en el control de la cristalización (mejora la reproducibilidad y obtención de cristales con mejor calidad), se indica mediante una distribución de tamaño de partícula unimodal (pág 98-99)³, también sabe que las muestras de un cristal de al menos 100 μm suelen ser necesarias para los instrumentos modernos de laboratorio, aunque en algunos casos se pueden usar cristales más pequeños. Además, es conocido que si no se obtienen los cristales desde la primera cristalización, con el tamaño y calidad requeridos, es deseable realizar recristalizaciones utilizando el enfriamiento controlado o evaporación lenta de soluciones sin agitación, para reducir las tasas de nucleación y ralentizar el crecimiento de los cristales.³ (pág. 175).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada para utilizar las técnicas de cristalización tal como enseña en D3 con el objetivo de obtener y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

caracterizar otra forma cristalina del compuesto activo que se conoce en D1, logrando así la forma cristalina reivindicada.

Las reivindicaciones dependientes 12 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 11, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 11, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 16 a 30 mencionan métodos que consisten en recristalización, calentamiento, enfriamientos, por tanto comprenden el mismo tipo de etapas que se dan a conocer en D1 y D3, y ante la ausencia de algún efecto técnico inesperado para la persona normalmente versada en la materia, se considera que los métodos reivindicados no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013019548	1 a 30	Nivel inventivo
D3	“High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids	1 a 30	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que el capítulo reivindicatorio modificado es completamente claro.

-Esta Oficina aclara que en el capítulo reivindicatorio, presentado con la repuesta al oficio N° 10350, aun se observa falta de claridad como se indica en el numeral 4.1 del presente oficio.

En cuanto a las objeciones por falta de nivel inventivo el solicitante afirma que contrario a las afirmaciones de la Examinadora, las formas cristalinas aquí reclamadas no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 como se explica a continuación.

“En primera medida, considero relevante señalar que, como se conoce ampliamente en el campo técnico de la presente solicitud, las formas cristalinas de un compuesto existente no son posibles de predecir, en consecuencia, existe la necesidad de cierto nivel investigativo e inventivo para su obtención. De hecho, también se conoce que la habilidad de una sustancia química de cristalizar en más de una forma cristalina tiene un “impacto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

profundo en la vida útil, la solubilidad, las propiedades de la formulación y en las propiedades de procesamiento de un fármaco”. Además, es imposible para una persona normalmente versada en la materia predecir que una nueva forma cristalina de un compuesto dado pudiera existir y, mucho menos, que dicha persona experta podría predecir sus propiedades particulares. Por lo tanto, las formas polimórficas de la presente invención no habrían podido ser derivadas del arte previo citado, puesto que dichos documentos NO enseñan las formas cristalinas aquí reclamadas”.

-Esta Oficina se permite aclarar, que no se trata de poder predecir las formas cristalinas, porque se reconoce la novedad de dichos cristales sino que la persona versada en la materia está en capacidad de aplicar la cristalización de compuestos con las metodologías de elevada eficacia (HT), que son métodos automatizados en los que se realizan miles de ensayos de cristalización simultáneos usando un gran número de condiciones experimentales como concentración, temperatura y tipos de disolventes; dichas técnicas se han desarrollado con el objetivo de aportar una herramienta de exploración rápida y económica y son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado y caracterizado determinando sus propiedades fisicoquímicas particulares, que no implica automáticamente la existencia de nivel inventivo por la aplicación de estas actividades.

Adicionalmente afirma que, *“considero importante señalar que la reivindicación independiente 1 se dirige a una composición que comprende partículas de una forma cristalina A del compuesto representado por la fórmula estructural I, en donde las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula unimodal, como se explicó anteriormente. Por otra parte, la reivindicación 11 se dirige a una forma cristalina D del compuesto representado por la fórmula estructural I y, el resto de las reivindicaciones se dirige a métodos de preparación de las composiciones de la materia de las reivindicaciones 1 y 11. Teniendo en cuenta el párrafo anterior, me permito expresar nuestro desacuerdo con la conclusión de que no se puede determinar el efecto técnico de las formas cristalinas de la presente invención, puesto que a lo largo de la descripción se menciona que las formas cristalinas que aquí se reclaman exhiben características y propiedades ventajosas, lo que hace que sea inesperadamente adecuada para usos farmacéuticos, como se expresa a continuación.*

*La invención aquí reclamada se basa en el descubrimiento de cuatro formas cristalinas del compuesto de fórmula estructural I (es decir las formas A, B, C y D), de las cuales, particularmente las formas A y D son aquellas definidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial, y además son las que presentan **propiedades inesperadamente ventajosas en el campo farmacéutico**: la forma A es la forma cristalina más estable termodinámicamente y la forma D puede ser obtenida en el estado de “pureza excepcional”.*

Esta Oficina aclara que cristalizar, identificar, caracterizar las formas cristalinas reivindicadas, y determinar mediante ensayos cuál de ellas es la más estable, es el resultado de las labores de rutina de la persona versada en la materia, tal como enseñan

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

los libros de texto de uso común, según los cuales los protocolos previos al diseño de formulaciones de productos farmacéuticos de todo compuesto son métodos rutinarios de investigación, en los cuales se determina el número de polimorfos que puede formar el compuesto activo, su estabilidad, solubilidad y los diversos métodos de preparación de los productos comerciales finales, a partir de los cuales el formulador debe elegir la forma cristalina de los compuestos activos que mantengan y aseguren la estabilidad física y química, de manera que determinar de entre varias formas cristalinas (A, B, C y D) la que presente mejores propiedades no implica nivel inventivo.

Continua argumentando el solicitante que, *“Así, como se mencionó anteriormente, la forma A es la forma más estable termodinámicamente. Concretamente, de acuerdo con los experimentos de suspensiones (página 87 de la solicitud PCT) se demuestra que la forma A es la más estable termodinámicamente entre las formas A, B y C. Además, debido a que la forma D es un solvato de acetonitrilo, se convierte a la forma A tras calentamiento y secado, como se describe en la descripción de la presente solicitud (páginas 83-85 en los estudios de polimorfismo, en particular los párrafos [0308] – [0310], solicitud PCT) y en la Figura 2 a continuación:*

Figura 2. Conversión de la forma D de la presente solicitud

*Adicionalmente, respecto a la forma D, cuando esta se prepara por métodos sintéticos, por ejemplo, en el ejemplo 6 (párrafos [0007] y [0020]), la composición resultante posee una pureza excepcional y, cuando se prepara la forma A a partir de la forma ultra pura D también posee alta pureza. Por lo tanto, es evidente que **la descripción divulga claramente ventajas técnicas inesperadas de las formas polimórficas aquí reclamadas (formas A y D) y por ende no pueden ser omitidas en el análisis de nivel inventivo de esta solicitud**”.*

Como se indicó anteriormente, esta Oficina reitera que la selección de las formas que presenten mejores propiedades fisicoquímicas entre varias obtenidas por medio de las cristalizaciones, recristalizaciones, calentamientos enfriamiento, etc., es el resultado de las labores de rutina de la persona versada en la materia, tal como enseñan los libros de texto de uso común, según los cuales los protocolos previos al diseño de formulaciones de productos farmacéuticos de todo compuesto son métodos rutinarios de investigación, en los cuales se determina el número de polimorfos que puede formar el compuesto activo lo cual no implica que exista nivel inventivo en la presente solicitud.

El solicitante sostiene ... *“con base en los argumentos presentados a lo largo de este memorial, me permito manifestar que la persona versada en la materia podría notar, basado en sus conocimientos en el campo técnico y en la presente solicitud, que **no es posible predecir la existencia de formas cristalinas de compuestos específicos** y que estos presenten mejores propiedades físicas, puesto que, como enseña el arte previo, **las formas cristalinas específicas** de compuestos farmacéuticos generalmente **son impredecibles**.*

Ahora bien, en resumen, es importante resaltar que los documentos D1 y D2 no brindan ninguna información respecto al número de formas polimórficas del compuesto de



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

fórmula I. Además, ninguno de los documentos citados brinda alguna motivación para seleccionar las formas polimórficas específicas mencionada en las presentes reivindicaciones y mucho menos que éstas tendrían las propiedades físicas mencionadas, como se explicó anteriormente”.

Esta Oficina aclara que, no se pueden predecir las formas cristalinas, tal como se indicó antes, porque dichas formas cristalinas, son nuevas tal como se manifestó en el oficio N° 10350 y en el presente oficio, pero el hecho de obtenerlas y caracterizarlas mediante técnicas conocidas y empleadas de manera rutinaria por la persona versada en la materia, no les atribuye nivel inventivo.

De otra parte, cabe aclarar que los documentos D1 y D2 fueron utilizados para realizar el examen de patentabilidad por falta de nivel inventivo, no por novedad. Y que en el presente examen se utilizó el documento D3 como complementario.

Además, es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante el documento D1 se eligió como el más cercano porque revela el compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, así como solvatos del mismo, las composiciones que lo contienen para tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer; además de revelar métodos para preparar el compuesto en sus formas cristalinas, técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la recristalización, cromatografía, destilación y otros. De manera, que preparar otras formas cristalinas o solvatos de los compuestos activos, buscando mejorar sus propiedades fisicoquímicas, está alcance de las habilidades ordinarias de la persona versada en la materia, como lo enseña el documento D3 y el conocimiento común.”

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual... “Al respecto, también me permito señalar que en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho se enseña que: “Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo.”

Esta Oficina aclara, que es mediante la aplicación de las técnicas experimentales reveladas en D3 al compuesto de D1 como se pudo llegar a varias formas cristalinas de manera que se considera que no tienen nivel inventivo.

Continúa argumentando el solicitante que (...) “por lo que de acuerdo con estas enseñanzas, un versado en la materia entendería que, si bien los métodos para obtener polimorfos son procedimientos de rutina, la selección de la estructura sólida amorfa para evaluar la presencia de polimorfos **no** es obvia, por lo que en general, las condiciones experimentales para obtener dicho polimorfo **NO** son evidentes, puesto que llegar a métodos de purificación y obtención de estructuras cristalinas no es tarea sencilla ni mucho menos predecible a partir de los documentos citados. En resumen, las propiedades fisicoquímicas de las diferentes formas sólidas del Compuesto de fórmula (I) varían con la forma cristalina reclamada, teniendo propiedades inesperadas y ventajosas para la producción de productos farmacéuticos. Por al menos estas razones, las presentes reivindicaciones son patentables en vista del arte previo citado”.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Esta Oficina responde que la selección de la estructura sólida amorfa, utilizando técnicas experimentales conocidas por la persona versada en la materia, para evaluar la presencia de polimorfos con el fin de caracterizarlos y conocer sus propiedades fisicoquímicas, es lo que se hace de rutina en el campo farmacéutico con el propósito de prevenir el riesgo de polimorfismo latente y efectos no deseados sobre el producto final (pág. 291)³.

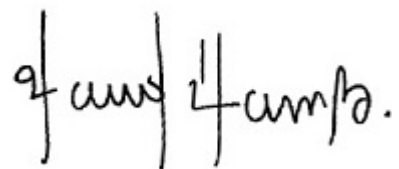
En conclusión, mediante los documentos D1 y D3 es posible obtener las formas cristalinas y sus métodos de preparación, materia aquí reivindicada, por lo tanto la presente invención no posee nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 el recurso de la vía gubernativa.

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 el recurso de la vía gubernativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC20170001884		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
15 de agosto de 2014				X					
Solicitante									
KARYOPHARM TERAPEUTICS INC.									
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	1-30
Palabras clave utilizadas	Crystallization and techniques and polymorphs Polymorphs and characterization
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D403/12, A61K31/497, A61P35/00, A61P25/00, A61P31/00

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	---				
ISA/IPEA (EPO)	WO2013019548			1-30	Y
Google scholar				1-30	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Sherry L. Morissette*, Orn Almarssona, Matthew L. Petersona, Julius F. Remenara, Michael J. Reada, Anthony V. Lemmoa, Steve Ellisa, Michael J. Cimab, Colin R. Gardner. (2004). High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids". Elsevier, 56, 275-300 Brittain (2009) Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 192. Second edition, edited by Harry G.			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			"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.		
"E" Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			"X" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
"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.			"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.		
"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.					

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 986 del 13 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda (21/02/2019)
Examinador LYNA MORDECAY D.