

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0000086

Asunto: Solicitud de patente para: SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-
[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-
HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA, COMO
INHIBIDORA DE MEK

Solicitante: DOW AGROSCIENCES LLC

Fecha de solicitud: 22 de junio de 2017

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 3230, notificado por fijación en lista el 27 de mayo de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al segundo examen de patentabilidad, apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, conformado por 6 Reivindicaciones, en las que se han hecho las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la Reivindicación 4.
- Se incluye la fórmula estructural de la sal de fumarato cristalina en la Reivindicación 1 y 6. Esta modificación tiene sustento en la página 5 del Capítulo Descriptivo de la presente invención.
- Se eliminan las referencias de las figuras 2, 3 y 10 de la Reivindicación 2 y se incluyen las correspondientes señales del espectro ^1H NMR en d_6 DMSO y ^{13}C NMR en d_6 DMSO para la sal de fumarato cristalina. Esta modificación tiene sustento en la Tabla 4 y las páginas 86 a 88 del Capítulo Descriptivo de la presente invención.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC., 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Se elimina el paso d y e de la Reivindicación 2.
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Respecto de la observación concerniente al título, deseo aclarar que éste ha sido modificado para clarificar únicamente la materia reclamada y éste ahora lee así:

“SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA, COMO INHIBIDORA DE MEK”

Dicho título guarda correspondencia con los términos utilizados en la nueva Reivindicación 1, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con el título.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En cuanto a la objeción elevada por el Examinador respecto a la antigua Reivindicación 2, la cual hace referencia a los dibujos. Respetuosamente llamo la atención del Examinador en cuanto al capítulo reivindicatorio modificado adjunto a este memorial donde estas expresiones han sido remplazadas por sus correspondientes señales de los espectro de ¹H NMR en d₆ DMSO y ¹³C NMR en d₆ DMSO y la expresión “el patrón que muestra la Figura 10”, ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

Así las cosas, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

En el señalado Oficio 3230 el Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

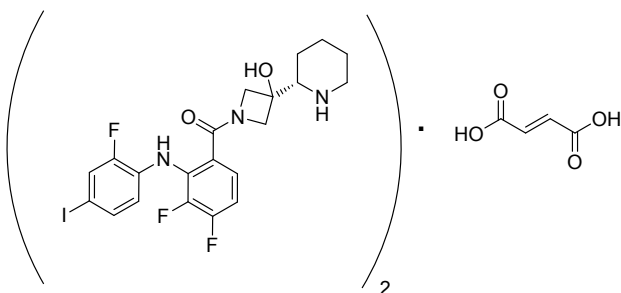
No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO20080764153	<i>"Methods of using mek inhibitors"</i>	26 de junio de 2008
D2	<i>Yu L et al. Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-127</i>	<i>"Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy"</i>	Junio de 1998

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las antiguas Reivindicaciones 1 a 7, carecen de nivel inventivo a la luz de las divulgaciones de los citados documentos D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

En primer lugar, deseo aclarar que la afirmación respecto al problema técnico objetivo a resolver, el cual el Examinador plantea de la siguiente manera: *"¿Cómo especificar los picos de difracción de rayos X de una sal alternativa de fumarato cristalino?"* es incorrecto. Como se menciona en las páginas 1 a 5 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, el problema técnico a resolver es el desarrollo de una nueva forma de sal cristalina del Compuesto I que tiene propiedades apropiadas para el procesamiento, fabricación, estabilidad de almacenamiento y/o utilidad como fármaco en una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como el cáncer. En consecuencia, el Examinador no tuvo en cuenta los efectos logrados por la presente invención en la solución del problema técnico.

En segundo lugar, las presentes reivindicaciones están dirigidas a una sal de fumarato de (S) - [3,4-difluoro-2- (2-fluoro-4-yodofenilamino) fenil] [3-hidroxi-3- (piperidin-2-il) azetidin-1-il] -metanona, denominada en la presente invención como "Compuesto I".



Aunque, D1 está dirigido a métodos para usar inhibidores de MEK, incluido el Compuesto I reivindicado en la presente invención. D1 no revela ni sugiere una forma de sal de hemifumarato específica del Compuesto I. En el párrafo [00103] de D1, se proporciona un número ilimitado de ácidos inorgánicos y orgánicos que puede usarse para formar sales farmacéuticamente aceptables con inhibidores de MEK. La lista incluye más de 40 ácidos específicos y termina con la frase "y similares", que indica que también se podrían usar ácidos no listados. Si bien el ácido fumárico se incluye en la lista, no se destaca de ninguna manera especial. De hecho D1 no proporciona ninguna indicación de que una sal ácida sea más deseable que otra. Además, el Compuesto I es solo uno de los 521 compuestos inhibidores ejemplificados en D1, lo que da como resultado miles de posibles sales ácidas.

Así las cosas y teniendo en cuenta la amplia gama de posibilidades que D1 muestra en su solicitud, no hay ninguna enseñanza o sugerencia específica en este documento que motive a una persona versada en la materia a seleccionar ácido fumárico y desarrollar una sal de hemifumarato del Compuesto I tal como se describe en la Reivindicación 1 de la presente Invención.

Adicionalmente, deseo señalar que D1 no menciona que el hemifumarato del compuesto I es cristalino. De hecho, D1 no revela ninguna forma de sal farmacéutica específica, y mucho menos la forma cristalina de la sal de hemifumarato del Compuesto I. D1 no indica qué ácido puede formar una sal cristalina con ninguno de sus 521 compuestos ejemplificados, ni indica qué sales pueden ser amorfas. En consecuencia, una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 no tendría una expectativa

razonable de una forma cristalina de una sal de hemifumarato del Compuesto I, mucho menos considerando los miles de hipotéticas sales farmacéuticas allí descritas.

Aunque la sal de fumarato del Compuesto I es solo una de las descritas genéricamente en D1, este documento no revela qué formas de sal específicas se formarían y cuáles serían sus características. Así las cosas, sin una expectativa razonable de éxito y ningún indicio concreto deducido a partir de las enseñanzas de D1, la sal de hemifumarato cristalino reivindicada en la presente invención muestra nivel inventivo sobre las posibles numeradas en el arte previo citado.

En tercer lugar, vale la pena resaltar que la nueva Reivindicación 1 limita la forma cristalina del hemifumarato del Compuesto I a una forma única por el patrón de difracción de rayos X en polvo específico. El polimorfismo se define como la existencia de más de una forma cristalina de una sustancia¹. La capacidad de una sustancia química para cristalizar en más de una forma cristalina puede tener un efecto significativo sobre la vida útil, la solubilidad, la formulación y las propiedades de procesamiento de un medicamento. Las formas cristalinas a menudo exhiben diferentes propiedades farmacológicas que pueden explotarse en el proceso de desarrollo del producto farmacológico. Sin embargo, es impredecible conocer si se formará un material cristalino en una reacción ácido-base particular, qué tipo de material cristalino se formará y qué propiedades tendrá el material cristalino.

D1 no enseña ninguna forma cristalina en particular, y mucho menos la sal de hemifumarato de la Reivindicación 1. D2 es únicamente un documento de investigación que incluye algunas técnicas para evaluar y caracterizar formas cristalinas. D2, al igual que D1 no proporciona ninguna orientación específica que pueda hacer que el desarrollo de formas cristalinas sea más predecible. En consecuencia, D2 no es un documento relevante para afectar el nivel inventivo de la presente invención. Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena resaltar que en este caso particular, no debe considerarse suficiente el hecho que el arte previo mencione una sal de hemifumarato para afectar la patentabilidad de la presente invención, menos aún, si en la Reivindicación 1 no se describe cualquier tipo de

¹ Bernal, J. D. y Fowler, R. H. (1933). «A Theory of Water and Ionic Solution, with Particular Reference to Hydrogen and Hydroxyl Ions». *The Journal of Chemical Physics* 1 (8): 515

sal. La Reivindicación 1 describe una sal de hemifumarato cristalina con una estructura definida la cual no se revela en las enseñanzas del arte previo citado.

Por otra parte, D2 provee información general acerca de la caracterización física de fármacos polimórficos, pero no indica o da una guía para que una persona normalmente versada en la materia pueda producir ningún tipo de sales y mucho menos la sal de hemifumarato del compuesto 1. D2 simplemente describe algunas técnicas que pueden ser utilizadas para caracterizar polimorfos incluyendo técnicas cristalográficas, espectroscópicas, microscópicas y térmicas. De esta manera, es claro que D2 tiene un propósito evidente de ilustrar diferentes formas de dilucidar compuestos que puedan presentar polimorfismo y no encaminan a una persona normalmente versada en la materia a una ruta de síntesis en especial y mucho menos a la obtención de una sal de hemifumarato en particular de ningún compuesto. Así pues, aún si se considerase que el D1 pudiera ser medianamente cercano a la presente invención, de ninguna manera el D2 podría solventar las falencias del mismo con el fin de llegar a la sal de hemifumarato del compuesto 1 de la presente solicitud.

Finalmente, a pesar que el Examinador no formuló correctamente el problema técnico que la presente invención soluciona, las páginas 93 a 99 del Capítulo Descriptivo enseña que la a sal de fumarato cristalino de la Reivindicación 1 muestra resultados inesperados sobre las otras sales que fueron evaluadas por el Solicitante. En una evaluación exhaustiva de más de 15 formas diferentes de sal del Compuesto I, se descubrió que la sal de fumarato posee propiedades particularmente deseables. Se identificó una única forma cristalina del fumarato, que se caracterizó como un hemifumarato, y fue la única forma cristalina identificada después de la extensa experimentación. Otras sales que se podían obtener eran sales amorfas o una mezcla de material cristalino y amorfo. Además, se descubrió que esta forma cristalina única no contiene solventes, no es higroscópica y es termodinámicamente estable, y se puede formar de manera consistente en la fabricación. Tablas 5 a 7 del Capítulo Descriptivo.

Así las cosas, las sales de hemifumarato cristalino reivindicadas en la presente invención exhibieron efectos inesperados sobre las otras formas de sal evaluadas, lo cual evidencia que la presente solicitud no es solo novedosa sobre el arte previo citado sino que además posee nivel inventivo respecto a D1 y D2. .

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.²

Adicionalmente, quisiera hacer énfasis en que para la persona medianamente versada en la materia debe ser evidente derivable la invención basándose únicamente en el arte previo citado por el Examinador (D1 y D2, en el presente caso), para hacer de la invención carente de nivel inventivo.

En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. Particularmente, una persona versada en la materia no se vería motivada a tomar las enseñanzas de D1 y usarlas en D2 para llegar a la composición fungicida de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención no solamente es novedosa frente a D1 y D2, sino que también presenta nivel inventivo frente al contenido de dichos documentos del arte previo.

VI. PETICION.

1. Agradezco la opinión favorable del Examinador en tanto aclara que no hay arte previo que afecte la novedad de la presente invención.
2. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

² Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

3. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 6 Reivindicaciones.
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

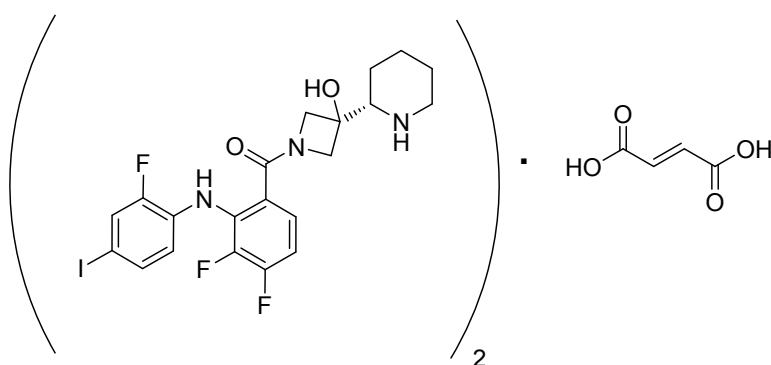
ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Una sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona, designada como Forma A, en donde la sal fumarato está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X ($\text{CuK}\alpha=1.5418 \text{ \AA}$) que comprende 10 o más picos seleccionados de 4.6, 12.1, 13.2, 13.8, 14.5, 16.3, 16.6, 17.8, 18.5, 19.7, 21.1, 22.6, 23.0, 23.3 y 24.5, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, en donde la medición de la forma cristalina es a temperatura ambiente y en donde la sal de fumarato cristalina tiene la fórmula:



2. La sal de fumarato cristalina de la Reivindicación 1, designada como forma A, en donde la sal de fumarato cristalina se caracteriza por al menos uno de lo siguiente:

(i). un espectro ^1H NMR en d_6 DMSO que comprende los picos en δ 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.67 (t, 2H), 6.42 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.62 (m, 6H) y 1.24 (m 6H);

(ii). un espectro ^{13}C NMR en d_6 DMSO que comprende los picos en δ 168.0, 167.5, 152.3, 151.4, 143.6, 135.2, 133.2, 131.3, 130.5, 124.6, 123.7, 123.0, 122.7, 119.8, 119.6, 110.7, 81.6, 81.5, 70.3, 63.0, 61.8, 60.7, 60.6, 59.0, 58.1, 45.5, 24.1, 23.7, 23.1 y 39.5;

(iii). un espectro ^{13}C NMR en estado sólido con tres o más picos seleccionados de 175,3, 173,6, 117,5, 155,5 y $153,5 \pm 0,2$ ppm; y

(iv). un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma en aproximadamente 239.6°C .

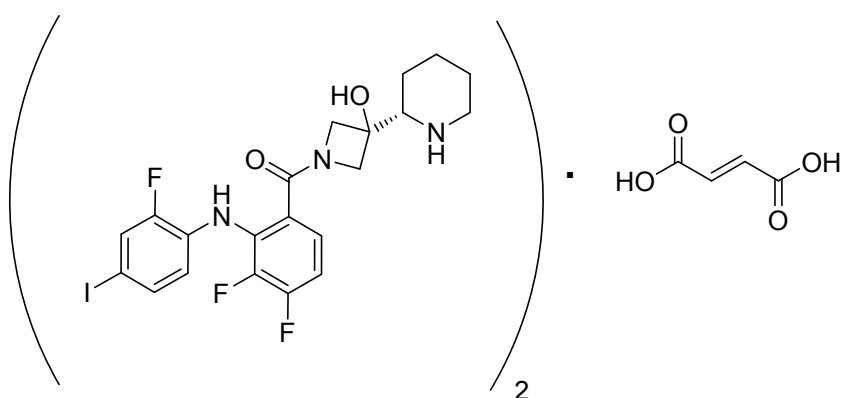
3. La sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona de la Reivindicación 1, designada como forma A, en donde dicha sal se caracteriza por un

espectro ^{13}C NMR en estado sólido con tres o más picos seleccionados de 175,3, 173,6, 117,5, 155,5 y 153,5, $\pm 0,2$ ppm.

4. La sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona de la Reivindicación 1, en donde dicha sal tiene al menos 90 % en peso de la forma A.

5. Una composición farmacéutica que comprende la sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona de la Reivindicación 1 designada como forma A; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A de fórmula



En donde el Compuesto I es (S)- [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]- metanona, el proceso comprende:

- agregar ácido fumárico disuelto en un disolvente a una mezcla del compuesto I disuelto en un disolvente para formar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A; y
- recoger los cristales resultantes de la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A.