

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

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 62/038069 15/08/2014.

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:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

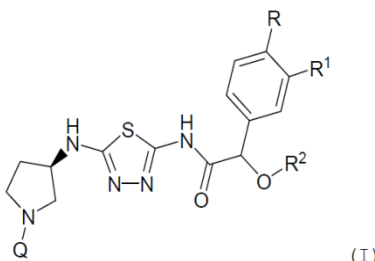
Se aceptan las modificaciones radicadas el 25 de julio de 2019, bajo el número NC2017/0001884, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 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 27 del radicado N NC2017/0001884 del 25 de julio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar, inhibidores de glutaminasa GLS1 que sean útiles solos o en combinación para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto, de Fórmula (I)



2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1, no es clara al caracterizarla por el cristal del compuesto de esta manera: “...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° , 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° ”, que al escoger



Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

cualquier trio de ángulos 2θ no se caracteriza inequívocamente al cristal A ya pueden existir picos que pertenezcan a los otros cristales como el B;C o D. Además, dado que la técnica de difracción de rayos X en polvo no define inequívocamente un cristal se deben incluir las intensidades correspondientes y adicionalmente, este patrón de difracción, debe complementarse con otras técnicas como: La espectroscopia Raman e IR, la espectroscopia RMN- C^{13} , los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC acorde a lo divulgado en la descripción; por lo tanto, se sugiere la inclusión de estas técnicas complementarias según se divulga en la descripción.

La reivindicación 11 y sus dependientes 12-14, no son claras porque el solvato de acetonitrilo de la Forma D se caracteriza de esta manera: “...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° ”, que al escoger cualquier trio de ángulos 2θ no se caracteriza inequívocamente al cristal solvatado D porque pueden existir picos que pertenezcan a los otros cristales como el B;C o A. Además, dado que la técnica de difracción de rayos X en polvo no define inequívocamente un cristal se deben incluir las intensidades correspondientes y adicionalmente, este patrón de difracción, debe complementarse con otras técnicas como: La espectroscopia Raman e IR, la espectroscopia RMN- C^{13} , los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC acorde a lo divulgado en la descripción; por lo tanto, se sugiere la inclusión de estas técnicas complementarias según se divulga en la descripción.

La reivindicación 21 no es clara al mencionar “...y agua es de a1)”, al parecer falta una cifra de la relación isopropanol y agua según los métodos sintéticos de la descripción.

La reivindicación 26 no es clara al mencionar “por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ” ya que escoger cualquier trio de ángulos 2θ no caracteriza inequívocamente al cristal solvatado D porque pueden existir picos que pertenezcan a los otros cristales como el B; C o A. Además, dado que la técnica de difracción de rayos X en polvo no define inequívocamente un cristal se deben incluir las intensidades correspondientes y adicionalmente, este patrón de difracción, debe complementarse con otras técnicas como: La espectroscopia Raman e IR, la espectroscopia RMN- C^{13} , los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC acorde a lo divulgado en la descripción; por lo tanto, se sugiere la inclusión de estas técnicas complementarias según se divulga en la descripción.

La reivindicación 26 no es concisa porque menciona las expresiones “más del 20% en volumen de acetonitrilo”, “sistema solvente”, “por debajo de $50^\circ C$ ”; lo cual se refiere a cualquier porcentaje por encima del 20%, a una mezcla de cualquier tipo de solventes no solo el acetonitrilo y a cualquier temperatura por debajo de $50^\circ C$, respectivamente; es decir, no se limita el alcance de la reivindicación.

3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

A lo largo de la descripción (ejemplos 3, 4, 6, 7, evaluación de solubilidad y ejemplo 9), se escribe selinexor unido tres veces así: selinexorselinexorselinexor; por favor aclarar o corregirla.

4. 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.



Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

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

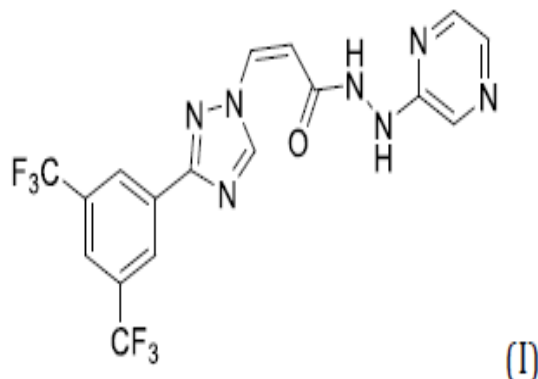
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013019548	“Hydrazide containing nuclear transport modulators and uses thereof”	7 de febrero de 2013
D3	Sherry L. Morissette ^{a,*} , et al., elsevier	“High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”	2004

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. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

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



donde la forma cristalina 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°, 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 25 de julio de 2019).

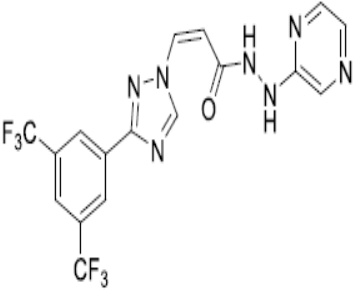
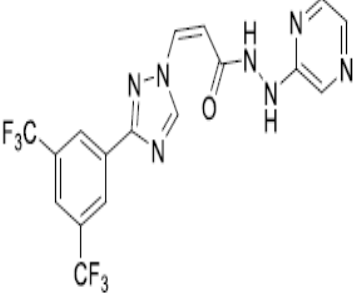
¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130207&CC=WO&NR=2013019548A1&KC=A1#

²Sherry L. Morissette^{a,*}, Örn Almarsson^a, Matthew L. Peterson^a, Julius F. Remenara^a, Michael J. Read^a, Anthony V. Lemmo^a, Steve Ellis^a, Michael J. Cimab^a, 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=

Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Composición Partículas de la forma cristalina A del compuesto  (I)	Composición  (I)	Composición Con 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.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 una 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.

No hay efecto asociado a la diferencia, porque no se proporciona algún efecto técnico distinto al que se lograba con las composiciones conocidas de D1 destinadas a tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer, al igual que la composición reivindicada. Además, al analizar lo mencionado en el ejemplo 7 de la descripción de la solicitud respecto a que “la Forma A es una forma altamente cristalina, de fusión elevada, con una temperatura de fusión de 177 °C, y se observó que era estable desde el punto de vista fisicoquímico cuando se expuso durante 4 semanas

Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

a 25 °C/97% de humedad relativa (HR) y a 40 °C/75% de HR”; se resalta que para evaluar la estabilidad de una nueva molécula en condiciones aceleradas es conocido que se requiere de mínimo tres puntos de muestreo 0, 3 y 6 meses, según las normas internacionales ICH³ (pág. 4,9,10-11;diapositivas 8,18,19-21); por lo tanto, con lo mencionado en la descripción respecto a la estabilidad de la forma cristalina A no es posible concluir un efecto técnico inesperado obtenido por la composición reclamada que comprende dicha forma cristalina.

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 con una forma sólida alternativa del compuesto de D1?

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. Además, los autores sugieren que este proceso puede ofrecer una estrategia potencial para el control del tamaño de las partículas y de la morfología de las mismas (pág. 291, cl. izquierda). Así mismo, menciona que el descubrimiento tardío de nuevas formas o conversión de formas puede tener serias implicaciones competitivas y regulatorias (por ejemplo, control de procesos), especialmente en los casos en que las nuevas formas no son bioequivalentes (pág. 291, cl. izquierda), de ahí la importancia de esta herramienta a nivel de laboratorio.

Adicionalmente, el experto en la materia conoce que el éxito de la siembra para obtener cristales como método usado comúnmente en el control de la cristalización mejora la reproducibilidad y obtención de cristales con mejor calidad; también, que investigaciones recientes la siembra se han centrado por completo en los efectos sobre las distribuciones de tamaño del producto. Así mismo, que la siembra es efectiva si se agrega material suficiente para evitar la nucleación aleatoria, y su éxito se indica mediante una distribución de tamaño unimodal (pág. 96-99)⁴; además, conoce que las muestras de un cristal con tamaño de al menos 100 µM se utilizan para análisis con los instrumentos modernos de laboratorio, aunque en algunos casos se pueden usar cristales más pequeños (pág. 175). también, se sabe 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 cristales⁴ (pág. 175).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada para utilizar las técnicas de cristalización tal como se enseña en D3 y el conocimiento común 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 Curso Internacional de Estabilidad de Medicamentos. Santiago de Chile, abril 2003. Estudios Estabilidad Europa. Recuperado de: <https://www.uv.es/~mbermejo/estabilidadT>

⁴ Classical Methods of Preparation of Polymorphs and Alternative Solid Forms. Brittain (2009) Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids. Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 192. Second edition, edited by Harry G

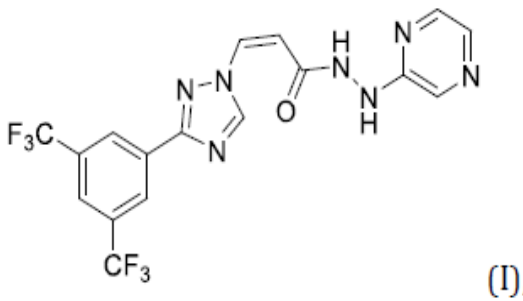


Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

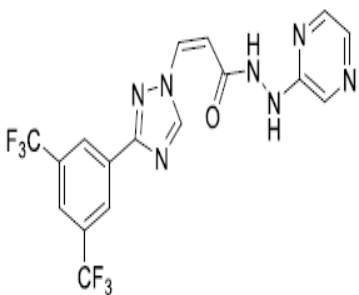
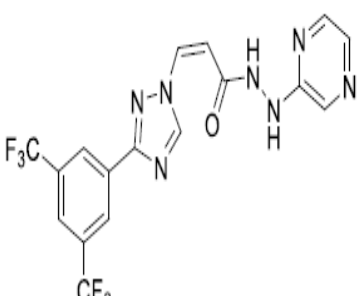
Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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



donde la forma cristalina es un solvato de acetonitrilo de 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°.

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:  (I) que es el solvato de acetonitrilo de la Forma D.	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 11 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, 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. 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).

Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 11 y el compuesto de fórmula I divulgado en D1, consiste en que el compuesto está en forma cristalina solvatada con acetonitrilo 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 a la diferencia, porque no se proporciona algún efecto técnico diferente al que se lograba con el compuesto de D1 destinado a tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer, al igual que el cristal solvatado 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. Además, los autores sugieren que este proceso puede ofrecer una estrategia potencial para el control del tamaño de las partículas y de la morfología de las mismas (pág. 291, cl. izquierda). Así mismo, menciona que el descubrimiento tardío de nuevas formas o conversión de formas puede tener serias implicaciones competitivas y regulatorias (por ejemplo, control de procesos), especialmente en los casos en que las nuevas formas no son bioequivalentes (pág. 291, cl. izquierda), de ahí la importancia de esta herramienta a nivel de laboratorio.

Adicionalmente, el experto en la materia conoce que el éxito de la siembra para obtener cristales como método usado comúnmente en el control de la cristalización mejora la reproducibilidad y obtención de cristales con mejor calidad; también, que investigaciones recientes la siembra se han centrado por completo en los efectos sobre las distribuciones de tamaño del producto. Así mismo, que la siembra es efectiva si se agrega material suficiente para evitar la nucleación aleatoria, y su éxito se indica mediante una distribución de tamaño unimodal (pág. 96-99)⁵; además, conoce que las muestras de un cristal con tamaño de al menos $100\ \mu\text{M}$ se utilizan para análisis con los instrumentos modernos de laboratorio, aunque en algunos casos se pueden usar cristales más pequeños (pág. 175). también, se sabe 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 cristales⁵ (pág. 175).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada para utilizar las técnicas de cristalización tal como se enseña en D3 y el conocimiento común con el objetivo de obtener y caracterizar otra forma cristalina del compuesto activo que se conoce en D1, logrando así la forma cristalina solvatada reivindicada.

Las reivindicaciones dependientes 12 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 11, aporte nivel inventivo a la forma cristalina de la reivindicación 11, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

⁵ Idem (4)



Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Puesto que las reivindicaciones 15 a 27 mencionan métodos que consisten en suspender en solventes, calentar, adicionar agua, enfriar, secar, aislar, recrystalizar, 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 27	Nivel Inventivo
D3	“High-throughput crystallization: polymorphs, salts, cocrystals and solvates of pharmaceutical solids	1 a 27	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante argumenta que las formas cristalinas reclamadas no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 o D1 y D3; además que el documento D1 no enseña ni sugiere ninguna forma cristalina del compuesto I-3 (o compuesto de fórmula 1 en la presente invención) por tal razón este no desvirtúa el nivel inventivo de la presente invención.

Esta Oficina aclara que para el nivel inventivo realizado en el oficio número 986 notificado el 13 de marzo de 2019, se utilizaron los documentos D1 y D3. Además, contrario a lo dicho por el solicitante el documento D1 sí sugiere formas cristalinas del compuesto I al mencionar métodos para preparar el compuesto en sus formas cristalinas, técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la recrystalización, cromatografía, destilación y otros (pág. 53, línea 34 a pág. 54 línea 11).

El solicitante sostiene que no se consideró la distribución de tamaño de partícula unimodal, caracterizada por una d (0.9) de 100 micrones o menos, que es más ventajosa en aplicaciones farmacéuticas.

Esta Oficina reitera que el experto en la materia conoce que el éxito de la siembra para obtener cristales como método usado comúnmente en el control de la cristalización mejora la reproducibilidad y obtención de cristales con mejor calidad; también, que investigaciones recientes la siembra se han centrado por completo en los efectos sobre las distribuciones de tamaño del producto. Así mismo, que la siembra es efectiva si se agrega material suficiente para evitar la nucleación aleatoria, y su éxito se indica mediante una distribución de tamaño unimodal (pág. 96-99)⁶; además, conoce que las muestras de un cristal con tamaño de al menos 100 µM se utilizan para análisis con los instrumentos modernos de laboratorio, aunque en algunos casos se pueden usar cristales más pequeños (pág. 175). también, se sabe que, si no se obtienen los cristales desde la primera cristalización, con el tamaño y calidad requeridos, es deseable realizar recrystalizaciones utilizando el enfriamiento controlado o evaporación lenta de soluciones sin agitación, para reducir las tasas de nucleación y ralentizar el crecimiento de los cristales⁶ (pág. 175).

6 Idem (4)

Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

El solicitante afirma, respecto a las anteriores reivindicaciones 1 y 11, que las formas A y D poseen propiedades inesperadas que no se podrían predecir con base en la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3; adicionalmente dice que la forma A es más estable que la forma amorfa y la forma D tiene una inesperada alta pureza, lo que no se puede predecir a partir de D1 en combinación con lo revelado en los documentos D2 y D3 y es benéfico en aplicaciones farmacéuticas. Continúa afirmando, que la invención definida en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes están basadas en el descubrimiento que la forma cristalina A de selinexor (compuesto de fórmula estructural (I)) es la forma más estable de las cuatro formas cristalinas evaluadas y que de manera sorprendente la forma A es de manera ventajosa más estable que la forma amorfa o las formas B o C.

Esta Oficina se permite aclarar, que no se trata de poder predecir los ángulos 2θ y la intensidad de los picos que conforman el PDRX y los datos que resulten de la determinación del análisis termogravimétrico y de la calorimetría diferencial de barrido mediante de 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 para explorar de una manera rápida y económica los posibles cristales de una molécula; lo que constituye parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado y caracterizado determinando sus propiedades fisicoquímicas particulares; es decir, que la aplicación de estas actividades por la persona versada no implica automáticamente la existencia de nivel inventivo.

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 y 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 al alcance de las habilidades ordinarias de la persona versada en la materia, como lo enseña el documento D3 y el conocimiento común.

Adicionalmente, esta Oficina reitera que realizar cristalización, identificación, y caracterización de las formas cristalinas reivindicadas, para posteriormente determinar mediante ensayos cuál de ellas presenta más estabilidad, es el resultado de las labores de rutina de la persona versada en la materia, 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, pureza 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 (D3, pág. 285-292); de manera que determinar de entre varias formas cristalinas (A, B, C y D) la que presente mejores propiedades no le atribuye automáticamente que presenten nivel inventivo.

El solicitante también señala que el instructivo para examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la SIC enseña que: *“Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su*



Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. 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 obvias, puesto que llegar a métodos de purificación y obtención de estructuras cristalinas no es obvio. En vista de lo anterior, la invención definida por la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes es inventiva en vista de los documentos D1 – D3”.

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

El solicitante afirma que se realizó un examen en retrospectiva, y finalmente sostiene que, las nuevas reivindicaciones 1, 11 y 25 así como las reivindicaciones dependientes son inventivas en vista de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 solos o en combinación porque estos ni siquiera revelan o sugieren estas características o la posible formación de polimorfos de selinexor.

Esta Oficina, contrario a lo afirmado por el solicitante, reitera que los documentos utilizados mediante los cuales se demostró la falta de nivel inventivo son pertinentes porque tienen fecha de publicación anterior a la fecha de determinación del estado de la técnica del 15 de agosto de 2014, además pertenecen al mismo campo técnico. D1 se eligió como el documento más cercano porque revela el compuesto selinexor, sus sales, así como solvatos del mismo y composiciones que los contienen; que son útiles para tratar diversos trastornos asociados con la actividad de las proteínas CRM1, incluido el cáncer; también revela que existen métodos para preparar el compuesto en sus formas cristalinas y técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la recristalización, cromatografía, destilación entre otros. Así mismo, el documento complementario D3 enseña cómo está al alcance de las habilidades ordinarias de la persona versada en la materia la preparación de formas cristalinas o solvatos de compuestos activos buscando mejorar sus propiedades fisicoquímicas para su aplicación en la industria farmacéutica.

Finalmente, en su respuesta el solicitante menciona que:

“Además, de acuerdo con el INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES Y MODELO DE UTILIDAD de su Despacho: “La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso, aunque la mayor parte de las veces es más claro si hay una sola reivindicación independiente de producto y una sola reivindicación independiente de proceso.” (sección 2.6.4.1); en este sentido, si bien, en algunos casos es más claro el uso de una única reivindicación independiente de proceso, no es mandatorio el uso de solo una reivindicación independiente”.

Al respecto esta oficina aclara que:

Una solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, pero sin incurrir en la falta de concisión que, en el presente caso, particularmente para el cristal A se reivindican tres métodos de obtención.

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



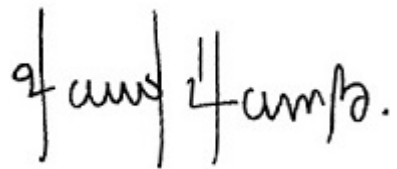
Oficio N° **358** de **13 de enero de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 358 de 13 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad						
NC2017/0001884		1°		2°		3°	X	Revoca
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)						
PCT/US2015/045395		14/08/2015						
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
15/08/2014				X				
Solicitante								
KARYOPHARM THERAPEUTICS 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	1-27
Palabras clave utilizadas	Crystallization and techniques and polymorphs Polymorphs and characterization
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 403/12, A61K 31/497, A61P 35/00, A61P 25/00, A61P 31/00

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⁾
ISA(EPO)	WO2013019548	7/02/2013	-	1-27	Y
Google scholar	Sherry L. Morissette ^{a,*} et al	2004	-	1-27	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx .		Sherry L. Morissette ^{a,*} et al. (2004). High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids". <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i> , 56, 275-300. Brittain (2009) Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids. <i>Drugs and the Pharmaceutical Sciences vol. 192</i> . 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.					
"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 16/11/2019					
Examinador: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER					