

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Señor(a)
EXELIXIS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “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”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/040444

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de junio de 2016.

PRIORIDAD: US 62/187,009 del 30 de junio de 2015

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 realizadas al capítulo reivindicatorio radicadas el 27 de septiembre de 2019, bajo el número NC2018/0000086, 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 6 del radicado N° NC2018/0000086 del 27 de septiembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una forma adecuada del (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona que tenga propiedades adecuadas para el procesamiento, la fabricación, la estabilidad en almacenamiento y/o la utilidad como fármaco.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la sal de fumarato cristalina del compuesto (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino) fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2- il)azetidín-1-il]-metanona.

3. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LAFRANCOL S.A.S.

Argumentaciones de LAFRANCOL S.A.S. Dice el opositor que la presente solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad porque el documento US2008166359 (WO2008076415), que hace parte del estado de la técnica, divulga específicamente el compuesto 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-



Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

piperidin-2-il] azetidin-3-ol (ejemplo 22b y sus sales de adición), dentro de las que se encuentra la sal del ácido fumárico. Por otra parte, el opositor cita el artículo científico YU, LIAN. Et al. "Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy", Research Focus, Elsevier Science Ltd., 1998, 01(03). pp. 118-127. Además, el opositor dice que el documento enseña técnicas de caracterización de materiales que no están perfectamente cristalinos, dichas técnicas incluyen difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear en estado sólido.

Finalmente, concluye el opositor afirmando que la presente solicitud carece de nivel inventivo frente a los documentos mencionados y por tanto la solicitud de patente debe ser denegada.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de junio de 2015 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			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008076415	"Methods of using mek inhibitors"	26 de junio de 2008
D2	Yu L et al. <i>Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-127</i>	"Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy"	Junio de 1998

El documento D1¹ divulga el compuesto 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il] azetidin-3-ol (ejemplo 22b pág. 403) y sus sales farmacéuticamente aceptables (pág. 28 párr. [00103]).

El documento D2² divulga la caracterización de polimorfos usando técnicas cristalográficas, espectroscópicas, y térmicas (resumen y pág. 120).

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

5.1. Nivel inventivo (Art 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"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 (CuK α =1.5418 Å) 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..."* (Radicado N° NC2018/0000086 del 27 de septiembre de 2019).

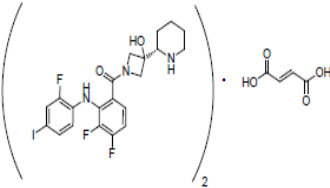
¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008076415A1&KC=A1&FT=D>

²Yu L et al. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy *Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-127*. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1461534798000315>

Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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

Características esenciales	D1	D2
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	1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il] azetidin-3-ol (ejemplo 22b pág. 403) y la sal formada por adición de ácido fumárico (pág. 28 párr. [00103]).	No menciona
caracterizada por un patrón de difracción de rayos X (CuKα=1.5418 Å) 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, ±0.2°2θ, en donde la medición de la forma cristalina es a temperatura ambiente y en donde la sal de fumarato cristalina tiene la fórmula 	No menciona	Caracterización de cristales por Difracción de rayos X (pág. 120)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il] azetidin-3-ol (ejemplo 22b pág. 403) y la sal formada por adición de ácido fumárico (pág. 28 párr. [00103]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que la solicitud provee una sal de fumarato cristalina específica del compuesto mencionado, la cual es caracterizada por sus picos de difracción de rayos X.

El efecto que se logra al proveer la sal de fumarato cristalina del compuesto es mejorar las características farmacotécnicas del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “la necesidad de una forma adecuada del (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona que tenga propiedades adecuadas para el procesamiento, la fabricación, la estabilidad en almacenamiento y/o la utilidad como fármaco”

Sin embargo, proveer sales en formas cristalinas junto con su caracterización mediante DRX ya divulga en el documento D2, que se refiere a estrategias de caracterización física de compuestos cristalinos. Adicionalmente, el documento D2 enseña que los compuestos amorfos son menos estables física y químicamente, menos densos, más solubles, más rápidos de disolver y sublimar, además de ser más higroscópicos que su contraparte cristalina (pág. 125).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a producir la sal cristalina del ácido fumárico del compuesto 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol conocida en D1, y

Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

caracterizarla física y químicamente de acuerdo a las enseñanzas del documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que 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	WO2008076415	1 a 6	Nivel inventivo
D2	Yu L <i>et al. Pharmaceutical Science & Technology Today</i> Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-127	1 a 6	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

Afirma el solicitante que el documento D1 no revela ni sugiere una forma de sal específica de hemifumarato específica del compuesto I. Dice el solicitante que el párrafo [00103] proporciona un número ilimitado de sales y que si bien se menciona el ácido fumárico, este no se destaca de manera especial y por tanto no enseña que una sal sea más deseable que otra. El solicitante afirma que el compuesto I es tan solo uno de los 521 compuestos ejemplificados y como resultado daría miles de posibilidades ácidas. El solicitante afirma entonces que la persona versada en la materia no encontraría enseñanzas o sugerencias que lo motiven a desarrollar la invención tal como se reivindica.

Es oportuno aclarar que el documento D1 enseña que los sus compuestos divulgados, dentro de los cuales se encuentra el compuesto I ejemplo 22b pág. 403), pueden ser obtenidos como sales (pág. 28 párr. [00103]) y nombra claramente la sal de adición del ácido fumárico. Por tanto la persona versada en la materia interesada en obtener nuevas formas del compuesto I, sin hacer ejercicio de su ingenio y solo con la lectura del documento D1 encontraría motivación para generar la sal de fumarato.

Argumentos respecto a D2

Dice el solicitante que el documento D2 únicamente es un documento de investigación que incluye técnicas para evaluar y caracterizar formas cristalinas y no guía a la persona versada en la materia a obtener ningún tipo de sales y mucho menos la presente en la reivindicación 1. Dice el solicitante que el documento D2 no encamina la persona normalmente versada en ninguna ruta de síntesis y mucho menos a la obtención de una sal de hemifumarato en particular de ningún compuesto. Por tanto, el solicitante afirma que el documento D2 no podría solventar las falencias del documento D1 con el fin de llegar a la sal de hemifumarato del compuesto I de la presente solicitud

Es oportuno aclarar que el documento D2 solo por ser un documento de investigación no pierde toda intención de divulgar información técnica importante para la persona versada en la materia. Específicamente el documento D2 enseña que los compuestos amorfos son menos estables física y químicamente, menos densos, más solubles, más rápidos de disolver y sublimar, además de ser más higroscópicos que su contraparte cristalina

Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

(pág. 125), así la persona versada en la materia estaría en todo el interés de desarrollar formas cristalinas de compuestos activos.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo o novedad

El solicitante afirma que el compuesto de la reivindicación 1 es inventivo porque 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.

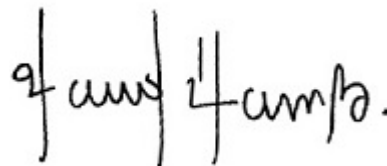
Esta Oficina encuentra que el documento D1 motiva a la persona versada en la materia a proveer nuevas formas del compuesto mencionado, entre otras y de manera explícita, la sal de fumarato. El documento D2 también enseña que principios activos amorfos presentan propiedades menos deseadas en comparación con sus formas cristalinas. Finalmente es oportuno aclarar que la designación hemifumarato corresponde solo a una nomenclatura debida a las proporciones en que se encuentra el compuesto I y el fumarato.

En conclusión, esta Oficina mantiene las objeciones de nivel inventivo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000086		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/040444		30 de junio de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
30/06/2015				X					
Solicitante									
EXELIXIS 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 a 6					
Palabras clave utilizadas									
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07D 401/04, A61K 31/397, A61K 31/4427, A61P 35/00				
				CPC:					
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	WO2008076415	26/07/2008	1 a 6	ejemplo 22b pág. 403, pág. 28 párr. [00103]				Y	
	Yu L., <i>et al.</i>	Junio/1998	1 a 6	Pág. 120				Y	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)			Yu L <i>et al.</i> Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy <i>Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-12.</i>						
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 .									
(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.									

Oficio N° 828 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: 21/10/2019
Examinador: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA