

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. NC2017/0001884 Solicitud de patente de invención a favor de
KARYOPHARM THERAPEUTICS INC Título: **POLIMORFOS DE SELINEXOR**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 358 del 13 de enero de 2020 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 14 de enero de 2020.

1. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el pliego reivindicatorio ha sido modificado, de manera que junto con este memorial se presenta un total de 12 reivindicaciones que reemplazan las anteriores. En este sentido, es importante resaltar que todas y cada una de estas reivindicaciones cumplen en su totalidad las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486, de manera que definen la invención de manera clara, precisa y concisa.

Las reivindicaciones fueron modificadas de manera tal que se dirigen en su totalidad a la Forma Cristalina A, esto, teniendo en cuenta que los estudios de estabilidad (tanto a largo plazo y acelerados, como se discuten más adelante) indican que el polimorfo A tiene una estabilidad superior y sorprendente que muestra que no tiene tendencia a la degradación bajo condiciones a largo plazo y condiciones de estrés. Adicionalmente, la nueva reivindicación 1 menciona *cinco* picos obtenidos por difracción de rayos X que caracterizan de forma única la forma A aquí reclamada del compuesto representado por la fórmula estructural (I).

En este sentido, dicha caracterización adicional carece de base legal y es superflua en el ámbito científico, puesto que, de todas estas técnicas mencionadas que pueden utilizarse para caracterizar las formas polimórficas de un compuesto, la difracción de rayos X en polvo (DRXP) corresponde al estándar de la industria. De esta manera, la mención de los picos únicos obtenidos por DRXP para el cristal A define de manera completa esta forma cristalina y, en consecuencia, no se requiere una caracterización adicional con otras técnicas. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que se retire la correspondiente objeción.

Ahora bien, es importante indicar que las anteriores reivindicaciones 11 – 27 fueron canceladas del pliego reivindicatorio, de manera que se consideran superadas las objeciones sobre estas. Mientras que se añadieron las nuevas reivindicaciones 11 y 12 que corresponden a la materia reclamada en la solicitud PCT (allí incluidas como reivindicaciones 4 y 5).

2. Descripción

Me permito señalar que, junto con el presente memorial, se incluye la correspondiente corrección tipográfica en la descripción correspondiente a la mención de “selinexorselinexorSelinexor” indicando la palabra correcta “Selinexor”, de manera que se define de manera completamente clara la descripción de la presente solicitud y, en consecuencia, respetuosamente solicitamos que se retire la objeción sobre esta.

3. Nivel inventivo

Ahora bien, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción relacionada con el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud, puesto que, contrario a las afirmaciones del examinador, la forma cristalina que aquí se reclama no habría podido ser derivada de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo y, en específico, las enseñanzas de los documentos D1 y D3 solos o en combinación, como se explica a continuación.

En primera medida, consideramos importante señalar que la invención definida en la reivindicación 1 y en las reivindicaciones dependientes se basa en el descubrimiento de que la forma cristalina A de Selinexor (el compuesto definido por la fórmula (I)) es la forma farmacéutica aceptable más estable (de las tres formas ensayadas). Esto ha sido demostrado por los experimentos descritos en la solicitud PCT WO2016/025904 (página 87). Estos experimentos, en los cuales una mezcla de las formas A y C sembradas con la forma B, se convirtieron en la forma A, demostraron que, de las tres formas (A, B y C), la forma A es la más estable. Por lo tanto, la forma A es, de manera ventajosa, más estable incluso que una forma amorfa o las formas B o C.

Adicionalmente, es importante resaltar que dicho cristal (forma A) es ventajoso para uso farmacológico debido a su estabilidad en la manufactura y condiciones de almacenamiento, así como su incremento en la longevidad en el canal alimentario. Además, es importante considerar que, debido a que la forma D es un solvato de acetonitrilo, este se convierte en la forma A tras el calentamiento y secado, como se describe en la presente solicitud (páginas 83-85, párrafos [0308] – [0310]), el cual incluye la descripción de los estudios de polimorfismo.

La reivindicación 1 también define una composición en la cual las partículas de la Forma A tienen una distribución de tamaño de partícula unimodal. Dicha composición es ventajosa en aplicaciones farmacéutica debido a que la distribución unimodal de los tamaños de partículas simplifica los procesos de manufactura, eliminando las etapas requeridas para asegurar la biodisponibilidad homogénea del ingrediente activo en una dosis oral liberada en una forma sólida (por ejemplo, tamizaje, fresado, etc.).

Así pues, teniendo en cuenta las características ventajosas mencionadas previamente, es importante señalar que, de acuerdo con el INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELOS DE UTILIDAD de su Despacho, se considera la presencia de un efecto técnico sorprendente es un indicio de la existencia de nivel inventivo (página 135, Sección 2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo), razón por la cual, los efectos técnicos ventajosos citados anteriormente dan motivos para considerar que la invención de la presente solicitud es inventiva. No obstante, existen varias razones adicionales para demostrar que una persona normalmente versada en la materia no habría obtenido el polimorfo de la presente solicitud de manera obvia o rutinaria, como se explicará más adelante.

En línea con lo anterior, estamos en desacuerdo con la posición de la examinadora respecto a que el documento D1 enseña cómo preparar una forma cristalina del compuesto de fórmula (I), puesto que dicho documento D1 *no* enseña ninguna forma cristalina de ningún compuesto, mucho menos del compuesto I-3 (el compuesto de fórmula estructural (I) en la presente solicitud). De hecho, la descripción proporciona una “lista exhaustiva” de técnicas analíticas utilizadas ampliamente, una de las cuales es la cristalización. En este sentido, no existe ninguna sugerencia en el documento D1 para seleccionar la cristalización como una técnica de elección para el aislamiento de alguno de los compuestos divulgados.

Además, estamos en desacuerdo con la afirmación de la examinadora relacionada con que la presente solicitud resuelve el problema técnico de proporcionar “una forma cristalina alternativa” del “compuesto del documento D1”, puesto que esto es simplemente falso. Como se puede observar en las enseñanzas del documento D1, el compuesto I-3 allí divulgado (es decir, Selinexor) se obtuvo mediante cromatografía en capa delgada preparativa (TLC) (ejemplo 2, página 56-57). En este sentido, respetuosamente me permito recordar que la presente solicitud constituye el *primer reporte* de cualquier forma cristalina de este ingrediente farmacéutico activo.

Adicionalmente, es relevante señalar que una persona normalmente versada en la materia apreciaría que, incluso, la mera existencia de una forma cristalina de cualquier compuesto no dice nada acerca de la presencia o identidad de los polimorfos, ya que, como bien se sabe en el campo técnico, estos no pueden ser predictibles. De hecho, se sabe que la identidad y existencia de una forma cristalina aceptable farmacológicamente más estable de un compuesto es **imposible** de predecir. No hay nada en el documento D1 que sugiera que puede obtenerse una forma cristalina de Selinexor.

En adición, de manera respetuosa me permito señalar que no estamos de acuerdo con la afirmación realizada por la examinadora quien indica que obtener la forma A que aquí se reclama fue resultado de un procedimiento de rutina; en este sentido, el hecho de que se conozcan ciertas *etapas individuales* de un protocolo de cristalización en la información proporcionada por la literatura del campo técnico no significa que el *proceso de cristalización completo de Selinexor*, especialmente aquel que resulta en un polimorfo específico pueda ser alcanzado de forma rutinaria. Así pues, incluso si este *proceso* de cristalización fuera considerado como una actividad de rutina, el cual no es, podría, *en su mayoría*, referirse a una determinación del nivel inventivo de una reivindicación dirigida a un *método de cristalización*. No obstante, tal como se presenta en esta solicitud, la reivindicación está dirigida a una *forma cristalina* cuya mera existencia, por no decir nada acerca de la identidad, era impredecible, la cual se mantiene inventiva. Como tal, las ventajas de la Forma A, que se discuten en detalle más adelante, era impredecible para una persona normalmente versada en la materia basada en el documento D1.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que el documento D1 no es suficiente para afectar el nivel inventivo de la forma cristalina A de Selinexor, puesto que no revela información alguna acerca de la posible existencia de polimorfos ni incluso, que alguno de estos pudiera tener ventajas para la manufactura y estabilidad del sólido obtenido.

Tal como se menciona en el INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELOS DE UTILIDAD de su despacho, debería existir un documento en el estado del arte que, en combinación con las enseñanzas del documento D1 enseñaran o al menos sugirieran la forma de llegar a la invención que aquí se reclama.

Para esto, el examinador se basa en las enseñanzas del documento D3 respecto a varios aspectos de los protocolos de cristalización genéricos, además, considerando que el documento D3 también enseña los beneficios de los estudios de cristalización en la industria farmacéutica.

Sin embargo, el documento D3, de hecho, enseña qué tan impredecible es el campo de la cristalización, como sigue:

“A pesar de más de un siglo de investigación, los mecanismos fundamentales y las propiedades moleculares que llevan a la diversidad de formas cristalina, específicamente, la nucleación de formas polimórficas, no se entiende bien. Como resultado, los métodos predictivos de asegurar el comportamiento polimórfico de compuestos farmacéuticos por un cálculo inicial siguen siendo un desafío formidable. Incluso, en los casos donde se predice la existencia de una forma cristalina, la estabilidad relativa a otros arreglos de empacamiento cristalino ha sido difícil de estimar con exactitud. Además, la predicción de estructuras de empaque para sistemas multicomponentes (por ejemplo, solvatos, hidratos, co-cristales) o sistemas iónicos aún no es posible. Debido a esas limitaciones, el descubrimiento de formas sólidas continúa siendo un ejercicio experimental, donde se emplean métodos de tamizaje manuales para explorar las formas diversas de un compuesto”. (Se omitieron las citas internas).

(Documento D3, párrafo puente entre las páginas 272-273).

Por lo tanto, el documento D3 de hecho *soporta* nuestro argumento: no es conocido ni predecible saber si un compuesto orgánico puede ser cristalizado; el número e identidades de los polimorfos, si en efecto existieran, son impredecibles; en consecuencia, la obtención e identificación de la mayoría de las formas cristalinas polimórficas estables y aceptables farmacéuticamente *no es un ejercicio de rutina*.

Así, como se explicó anteriormente, la existencia de una forma cristalina de Selinexor no habría sido predicha con base en las enseñanzas de los documentos D1 y D3; era incluso menos certero que existieran múltiples polimorfos, algunos siendo aceptables farmacéuticamente (por ejemplo, la forma A es un ingrediente activo de una formulación en tableta, mientras que la forma D es un solvato de acetonitrilo, un solvente nocivo, y por lo tanto no es farmacéuticamente aceptable). Era también inesperado que la forma A fuera la forma más estable. Además, la estabilidad a largo plazo de la forma A y la estabilidad de la forma A y su formulación en tableta bajo condiciones de degradación aceleradas (temperatura y humedad relativa altas) no eran solamente inesperadas sino también sorprendentes para una persona versada en la materia, al ser *inusualmente* altas.

Adicionalmente, Junto con el presente memorial se proporciona el Anexo A, en el que se incluyen los resultados del estudio de estabilidad de 48 meses de cuatro lotes diferentes de la forma cristalina A de Selinexor. Cada lote fue evaluado con múltiples parámetros, entre los más importantes se encuentran la pureza de la Forma A de Selinexor y el contenido total de impurezas (como se observa en los datos de UPLC). Así pues, como la examinadora puede notar, la forma A de Selinexor retuvo la pureza más alta, mostrando tendencia a la no degradación incluso después 48 meses.

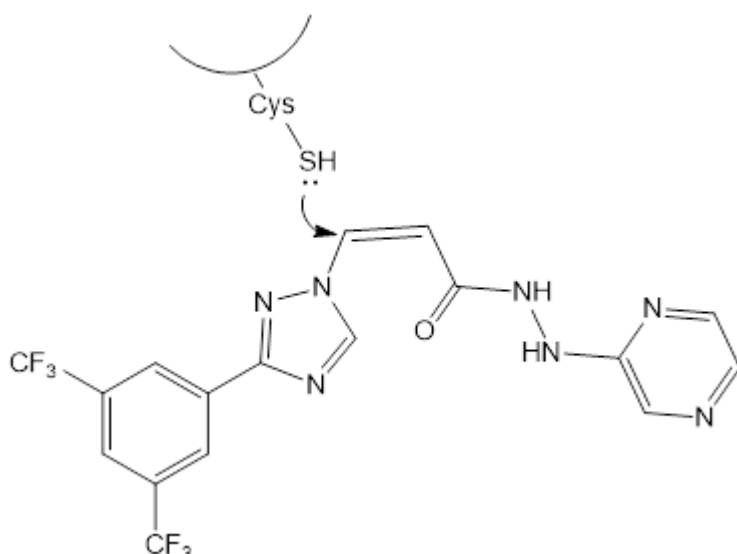
Incluso, son más sorprendentes los resultados de los estudios de estabilidad acelerados, los cuales se anexan a este memorial como el Anexo B; este anexo presenta datos compilados para cuatro lotes de la Forma cristalina A de Selinexor, cada lote fue dividido en dos partes,

cada parte fue sometida a 6 meses de almacenamiento bajo condiciones especificadas. Entonces, la página 1 del Anexo B proporciona los datos para una parte del lote 27001369, almacenada a 25°C bajo una humedad relativa del 60%, mientras que en la página 2 se proporcionan los datos por una parte del mismo lote 27001369 almacenada a 40°C bajo una humedad relativa del 75%. Asimismo, en la página 3 se proporcionan los datos por lote de una parte del lote 27001370 almacenado a 25°C a una humedad relativa del 60%, mientras que en la página 4 se proporcionan los datos para una parte del mismo lote 27001370 almacenado a 40°C y una humedad relativa del 75%. Las páginas 5-6 y 7-8 proporcionan datos similares para los dos diferentes lotes. Cada parte de cada lote se evaluó con diferentes parámetros, los más importantes corresponden a la pureza y el contenido total de impurezas (ver los datos de UPLC). Como la examinadora puede evidenciar, en cada caso, incluso bajo condiciones altas de calor y humedad, la forma cristalina A de Selinexor mantuvo su pureza. Esta estabilidad química de la Forma A no es tan solo benéfica y ventajosa, sino realmente también sorprendente, como se discute en más detalle más adelante.

Incluso son más inusuales y sorprendentes los resultados de un estudio de estabilidad acelerado de 6 meses de una formulación en tableta de 10mg de Selinexor (40°C $\pm$ 2 °C/75% de humedad relativa $\pm$ 5% de humedad relativa), los cuales se presentan junto con este memorial como el Anexo C. Se ensayó la estabilidad por 6 meses de las tabletas, que incluyen la Forma A de Selinexor como el IFA y excipientes adicionales y aditivos, bajo condiciones de alto calor y humedad. Se monitorearon la pureza de la Forma A de Selinexor y los productos de degradación. Como la examinadora puede notar, las tabletas exhibieron una estabilidad notable a pesar de la presencia de los excipientes y aditivos, lo cual podría reducir la estabilidad a largo plazo de las formulaciones farmacéuticas, especialmente en ambientes de alta humedad.

Los datos presentados en los Anexos A, B y C demuestran una estabilidad química excepcional del IFA (Selinexor) bajo una variedad de condiciones, incluyendo alta temperatura y humedad, por un periodo de hasta 6 meses. Esta estabilidad excepcional se atribuye al IFA estando en la Forma Cristalina A, la forma más estable termodinámicamente del compuesto representado mediante la Fórmula Estructural (I) de la reivindicación 1.

La estabilidad excepcional de la Forma A a la degradación química documentada en los Anexos A – C es mucho más sorprendente en vista de la reactividad química de Selinexor. En efecto, el mecanismo de acción del Selinexor involucre una adición de Michael del grupo tiol del residuo Cys528 de la proteína XPO (CRM1) a través del doble enlace exocíclico, como se muestra en el siguiente esquema:



El doble enlace exocíclico de Selinexor es un electrófilo lábil que haría al Selinexor susceptible a degradación química. Aun así, los datos indican estabilidad indefinida, sin tendencia a la degradación.

Además, resaltamos que la naturaleza unimodal de la Forma A definida en la reivindicación 1, también proporciona beneficios. La distribución unimodal simplifica los procesos de manufactura para formulaciones sólidas, eliminando la necesidad de ajustes en los tamaños de partícula (en la molienda y en el fresado). Evitar la molienda/fresado, en cambio, contribuye a la estabilidad de una formulación sólida de la forma A, teniendo en cuenta que estas perturbaciones mecánicas pueden contribuir a la pérdida de la cristalinidad mediante la inducción de una fase de transformación. Adicionalmente, la distribución de partícula unimodal de las partículas también reduce el riesgo de segregación de partículas por el tamaño, un fenómeno que podría resultar en fallas en la manufactura.

Finalmente, me permito señalar que consideramos que durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando. Esto con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”). Esto porque la posición tomada por la examinadora pareciera haber sido subjetiva y sin tener en cuenta los problemas técnicos planteados en cada uno de los documentos estudiados y en la presente solicitud y tomando elementos aislados que no habrían sido considerados por una persona normalmente versada en la materia, como se explicó y argumentó correctamente a lo largo del presente memorial.

Con base en los argumentos previamente mencionados, es evidente que la invención definida en la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes es inventiva sobre las enseñanzas de los documentos D1 y D3 solos o en combinación, puesto que se demuestra que ninguno de dichos documentos incluye información respecto a la forma cristalina aquí reclamada ni a las ventajas y efectos técnicos inesperados derivados de la obtención de esta. Por lo tanto, respetuosamente solicitamos que se retire la objeción relacionada con el nivel inventivo de esta invención, teniendo en cuenta que se demuestra con información detallada que el desarrollo de la forma A de Selinexor no corresponde a una actividad rutinaria, sino que es sorprendente y ventajosa sobre lo conocido hasta la fecha.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.
- Descripción modificada.
- Anexos A, B y C.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 Bis No. 4 – 41