

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0000086
Solicitud de patente para: SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-
Asunto: [3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-
HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA
Solicitante: EXELIXIS, INC
Fecha de solicitud: 5 de enero de 2018

RESPUESTA A TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN 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 989, notificado por fijación en lista el 2 de febrero de 2021 para el cual pedí una prórroga el 23 de abril de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de septiembre de 2019 en respuesta al primer examen de patentabilidad, en donde se realizan los siguientes cambios:

- la Reivindicación 1 es nueva y encuentra soporte en la página 9, líneas 19 a 24, así como en la antigua Reivindicación 1;
- se especifica en la nueva Reivindicación 2, antigua Reivindicación 1, que el difractograma corresponde a una difracción de rayos X de polvos, tal como se menciona en la página 12, líneas 1 a 9 o en la descripción del estudio de difracción presentado en las páginas 89 a 92;
- se elimina la expresión “aproximadamente” de la Reivindicación 3 modificada;
- la Reivindicación 7 modificada, antigua Reivindicación 6, ahora es dependiente de la Reivindicación 2;

- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al 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.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

En primer lugar, el Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro en tanto no se incluyen por lo menos 20 picos en el difractograma de rayos X de polvos de la forma cristalina reivindicada. A este respecto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, toda vez que es claro para cualquier experto en la materia que la inclusión de diez (10) picos es suficiente para identificar un polimorfo particular sin ambigüedad alguna. De hecho, Brittain et al (también citado en el presente examen como D4) hace referencia a este particular al mencionar que:

“Para fines de identificación, generalmente es conveniente identificar los ángulos de los 10 picos de dispersión más intensos en un patrón de polvo, y luego listar los rangos de tolerancia aceptados de estos basados en el difractómetro utilizado para las determinaciones”¹.

Así las cosas, es evidente que la inclusión de más picos es innecesaria, ya que el compuesto reivindicado podría identificarse perfectamente mediante los diez picos ya incluidos en la reivindicación 2.

Adicionalmente, se incluyó la precisión de la técnica de caracterización de rayos X de polvos dentro de la definición de la Reivindicación 2, tal como lo solicitó el Examinador.

Por otro lado, siguiendo la amable sugerencia del Examinador, se ha eliminado del Capítulo Reivindicatorio la expresión “aproximadamente” de la Reivindicación 2,

¹ Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids (Drugs and the Pharmaceutical Sciences). In Polymorphism in Pharmaceutical Solids (Drugs and the Pharmaceutical Sciences) (2nd ed., p. 334). CRC Press.

correspondiente a la Reivindicación 3 del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por lo tanto, considero esta objeción como superada.

Con base en todo lo anterior, 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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	WO 2007/044515	<i>“Azetidines as MEK inhibitors for the treatment of proliferative diseases”</i>	19 de abril de 2007
D4	Brittain, H.G.	<i>“Polymorphism in pharmaceutical solids”</i>	2009

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

El Examinador mantiene los argumentos a la luz de D3 (WO 2007/044515) y D4 (Brittain et al.), sin embargo, la solicitante una vez más discrepa respetuosamente de esta apreciación, e insiste en que las reivindicaciones si son inventivas.

Tal como se indicó en el examen anterior, D3 describe un proceso para producir una sal de hidrocioruro. Como se explicará con referencia a datos experimentales adicionales más adelante, la sal hidrocioruro del compuesto I existe en forma amorfa.

D3 no describe una sal de fumarato del Compuesto I. A lo único a lo que se refiere D3 es a una lista de más de 40 ejemplos de posibles sales de adición de ácidos, así como numerosas posibles sales de adición de bases (párrafo [0087]). Sin embargo, D3 no establece que alguno de ellos haya sido obtenido, ni menciona que sea posible obtener propiedades beneficiosas de alguno de ellos si se elabora. Además, el ácido fumárico es solo uno de estos muchos ejemplos y no se destaca entre ellos de ninguna manera. Del mismo modo, D4 tampoco enseña o sugiere una sal de ácido fumárico del Compuesto I, ni presenta alguna motivación para modificar D3 de para producir una sal de ácido fumárico del Compuesto I.

El Capítulo Reivindicatorio está dirigido a una sal de hemi-fumarato del Compuesto I, así como a la sal de hemi-fumarato cristalina de la Forma A del Compuesto I. Los documentos citados no enseñan cómo hacer una sal de hemi-fumarato que tenga la fórmula (es decir, estequiometría) como se muestra en la actual Reivindicación 1. Asimismo, el arte previo tampoco enseña una sal hemi-fumarato del Compuesto I en forma cristalina (es decir, como se reivindica en la Reivindicación 2), y mucho menos en la forma cristalina A que s está reclamando.

Una persona medianamente versada en la materia empleando D3 como documentos base se habría enfrentado al problema de producir un compuesto farmacéuticamente útil para el desarrollo comercial. En este sentido, el Examinador no ha identificado ninguna razón por la cual el experto en la materia consideraría una opción distinta a la sal de hidrocloreuro descrita en D3, o por qué el experto en la materia produciría una sal de fumarato, más particularmente una sal de hemi-fumarato, e incluso más particularmente una sal de hemi-fumarato cristalina de Forma A. No habría sido predecible que una sal de hemi-fumarato resolviera el problema al que se enfrenta el experto al proporcionar una forma farmacéuticamente útil del Compuesto I que no sea higroscópico, termodinámicamente estable, que se forme de manera consistente en la fabricación y se produzca de manera consistente como una forma polimórfica monocristalina.

Incluso para el año 2015 (el año de prioridad de la presente solicitud), la investigación y el desarrollo de polimorfos seguían siendo impredecibles. El artículo de 2015, Bucar et al. menciona que *“existe una demanda continua y creciente de materiales moleculares*

cristalinos con propiedades físico-químicas específicas y adecuadas para su propósito”². Sin embargo, a pesar de esta demanda, y a pesar de algunos avances técnicos en décadas anteriores, el campo siguió siendo tal que “[una] amplia gama de técnicas de cristalización se emplea generalmente para buscar la forma de cristal más estable en cientos o (en algunos casos) miles de intentos experimentales”. Bucar y sus coautores reconocieron además que “lamentablemente, nuestro conocimiento actual de los mecanismos y procesos involucrados en la nucleación y crecimiento de los cristales aún es insuficiente para un control preciso sobre la formación o desaparición de un polimorfo (o cualquier otra forma de cristal)”. Por tanto, la producción de una sal hemi-fumarato cristalina del Compuesto I, y en particular la Forma A reivindicada, habría sido impredecible y no obvia para el experto en la fecha de prioridad.

Los efectos técnicos impredecibles y ventajosos de la sal de hemi-fumarato reivindicada se describen con más detalle con referencia a los datos experimentales a continuación.

La sal de hemi-fumarato reivindicada se comparó con la sal de HCl correspondiente, y se descubrió sorprendentemente que la sal no era higroscópica, a diferencia de la sal de HCl. El aumento de peso debido a la absorción de agua de las sales se midió mediante absorción gravimétrica de vapor (GVS). En la Tabla 1 a continuación se proporciona una comparación de los datos de GVS para las dos sales. Cuando se sometió a un aumento de la humedad relativa del 40% al 90%, la muestra de sal de hemi-fumarato aumentó de peso solo en un 0,26% mientras que la muestra de sal de HCl aumentó de peso en un 8,3%. La propiedad no higroscópica de la sal hemi-fumarato reclamada es ventajosa porque evita la absorción de agua, lo que permite evitar problemas de inestabilidad y dosificación de una dosis precisa debido a la incertidumbre en cuanto al porcentaje de agua en una composición farmacéutica. Habría sido impredecible para una persona experta, en vista de D3, que la sal de hemi-fumarato resolvería los problemas de absorción de agua que ocurren con otras sales tales como la sal de HCl.

Tabla 1: Higroscopicidad (vs. sal de HCl)

	Sal de hemifumarato cristalino	Sal de HCl amorfa de D1
GVS 40-90%RH	+ 0.26 p/p%	+ 8.3 p/p%

El efecto técnico de la presente invención se muestra además en el hecho de que la sal de hemi-fumarato reivindicada se obtuvo inesperada y ventajosamente como una forma

² (1) Bučar, D.-K.; Lancaster, R. W.; Bernstein, J. Disappearing Polymorphs Revisited. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (24), 6972–6993. <https://doi.org/10.1002/anie.201410356>.

polimórfica altamente estable (Forma A) que se produjo consistentemente bajo una amplia gama de condiciones. Como se muestra en la Tabla 2, la sal cristalina de la Forma A reivindicada en la presente invención fue la única forma cristalina producida en una amplia gama de condiciones, mientras que la forma amorfa se produjo solo en condiciones muy específicas (enfriamiento rápido o trituración mecánica).

Adicionalmente, como se muestra en las Tablas 3 y 4, la sal cristalina de la Forma A permaneció estable y no pasó a ninguna otra forma polimórfica cuando se suspendió en una variedad de solventes a temperatura ambiente y a 50°C. En contraste, se observó que la forma amorfa pasa a la forma cristalina A en muchas condiciones (calentamiento, siembra, diversas condiciones de solvente). Dicho comportamiento de la sal cristalina vs la sal amorfa habría sido impredecible para una persona versada en la materia, ya que no sería obvio que la sal de hemi-fumarato del Compuesto I existiera como una sola forma polimórfica que no hace la transición a otras formas, proporcionando así beneficios inesperados sobre otras formas de sal que pueden existir, y pueden hacer la transición entre, múltiples formas polimórficas y mezclas de las mismas, lo cual podría dar como resultado inconsistencia en el medicamento.

Por lo tanto, la alta estabilidad de la forma cristalina del Compuesto I de la presente invención (Forma A) en diferentes condiciones no es un comportamiento predecible, el cual le confiere seguridad y estabilidad a cualquier forma farmacéutica que incluya dicho compuesto.

Tabla 2: Formas sólidas generadas bajo diversas condiciones

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma Identificada
Acetona 5ml, MeOH 6ml	72	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
ACN 4ml, MeOH 6ml	80	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MeOH 6 ml	78	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
EtOH 9 ml	42	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 10ml, MeOH 10ml	50	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 4ml, MeOH 4ml	110	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Dioxano 4ml, MeOH 4ml	150	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MEK 4ml, MeOH 4ml	180	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma Identificada
DMA 2ml	730	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMF 1ml	300	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
NMP 1ml	560	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMSO 1ml	675	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Trifluoroetanol 5ml	68	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
2-metoxietanol 4ml	256	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
iPrOAc 5ml, MeOH 6ml	69	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
CH ₂ Cl ₂ 2ml, MeOH 6ml	75	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MTBE 2ml, MeOH 6ml	85	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 4ml, DMA 1ml	200	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Ciclohexano 2ml, MeOH 6ml	65	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Tolueno 2ml, MeOH 6ml	90	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
tBuOEt 2ml, MeOH 6ml	60	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 10ml	25	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
N/A	50	Refrigeración por inmersión a partir de la fusión de la Forma A	Amorfa
N/A	350	Refrigeración por inmersión a partir de la fusión de la Forma A	Amorfa
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~ 20 min.	Forma A
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~ 60 min.	Forma A + Amorfa
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~ 120 min.	Amorfa
MeOH 6ml, H ₂ O 2 ml	116	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
EtOH 5ml, H ₂ O 1 ml	135	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 9ml, H ₂ O 1 ml	100	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
ACN 2ml, H ₂ O 2 ml	130	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Acetona 3ml, H ₂ O 3 ml	200	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 3ml, H ₂ O 3 ml	980	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Dioxano 2ml, H ₂ O 2 ml	160	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
ACN 6ml, H ₂ O 6 ml	520	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Acetona 6ml, H ₂ O 6	350	Reflujo, enfriamiento a temperatura	Forma A

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma Identificada
ml		ambiente, evaporación	
THF 1ml, H ₂ O 1 ml	300	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMA 1ml, H ₂ O 1 ml	260	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
NMP 1ml, H ₂ O 1 ml	280	80°C, enfriar a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 3ml, H ₂ O 3 ml	177	80 ° C, enfriar a temperatura ambiente, sembrar con forma A, evaporación	Forma A
IPA 9ml, H ₂ O 1 ml	80	80 ° C, enfriar a temperatura ambiente, sembrar con forma A, evaporación	Forma A
H ₂ O 1 ml	200	Molienda de la Forma A en agua a temperatura ambiente durante 10 minutos	Forma A
IPA 4.5ml, H ₂ O 0.5 ml	80	Lechada de forma amorfa con semillas de forma A	Forma A
THF 1ml, H ₂ O 1 ml	300	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación rápida	Forma A
Vapor de Agua	10	Muestra amorfa tras la Sorción Dinámica de Vapor (DVP)	Amorfa + cantidad pequeña de Forma A
Vapor de Agua	10	Muestra Forma A tras la Sorción Dinámica de Vapor (DVP)	Forma A

Tabla 3: Resultados del equilibrio de solventes de la Forma A a temperatura ambiente

Solvente	Tiempo	Forma
H ₂ O	14 días	Forma A
MeOH	14 días	Forma A
EtOH	14 días	Forma A
IPA	14 días	Forma A
ACN	14 días	Forma A
Acetona	14 días	Forma A
THF	14 días	Forma A
Dioxano	14 días	Forma A
DMF	14 días	Forma A
DMA	14 días	Forma A
NMP	14 días	Forma A
EtOAc	14 días	Forma A
iPrOAc	14 días	Forma A
MTBE	14 días	Forma A
DCM	14 días	Forma A
Tolueno	14 días	Forma A
Heptano	14 días	Forma A
Ciclohexano	14 días	Forma A
Trifluoroetanol	14 días	Forma A
MIBK	14 días	Forma A
H ₂ O/EtOH (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Acetona (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/THF (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Dioxano (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/MeOH (1:1)	14 días	Forma A

Solvente	Tiempo	Forma
H ₂ O/IPA (1:9, v/v)	14 días	Forma A
ⁿ BuOEt	14 días	Forma A
2-metoxietanol	14 días	Forma A

Tabla 4: Resultados del equilibrio de solventes de la Forma A a 50°C

Solvente	Tiempo	Forma
H ₂ O	14 días	Forma A
MeOH	14 días	Forma A
EtOH	14 días	Forma A
IPA	14 días	Forma A
ACN	14 días	Forma A
Acetona	14 días	Forma A
THF	14 días	Forma A
Dioxano	14 días	Forma A
DMF	14 días	Forma A
DMA	14 días	Forma A
NMP	14 días	Forma A
EtOAc	14 días	Forma A
iPrOAc	14 días	Forma A
MTBE	14 días	Forma A
DCM	14 días	Forma A
Tolueno	14 días	Forma A
Heptano	14 días	Forma A
Ciclohexano	14 días	Forma A
Trifluoroetanol	14 días	Forma A
MIBK	14 días	Forma A
H ₂ O/EtOH (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Acetona (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/THF (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Dioxano (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/MeOH (1:1)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:9, v/v)	14 días	Forma A
ⁿ BuOEt	14 días	Forma A
2-metoxietanol	14 días	Forma A

Por lo tanto, 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. En el presente caso, nada en D3 o D4 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a la sal de hemifumarato reclamada para resolver los problemas técnicos mencionados anteriormente.

Así las cosas, 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”.³

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.

V. PETICIÓN

1. 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. De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000.

³ 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

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **7** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908