

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

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: 30/06/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/187,009

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 16 de junio de 2021, bajo el número NC2021/0007887, 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 7 del radicado N° NC2021/0007887 del 16 de junio de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una forma cristalina del compuesto (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin1-il]-metanona con propiedades mejoradas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona 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.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por parámetros fisicoquímicos como:



Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

1. Patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. Patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.
3. Espectroscopías Raman e IR.
4. Espectroscopía RMN-C13
5. Métodos de análisis térmico: TGA, DTA Y DSC.

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio de cristales en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre diferencias notables, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativos para el caso del cristal reivindicado.

En el presente caso, no se señalan por lo menos 20 picos en el difractograma de rayos X en polvo en la forma cristalina reivindicada del compuesto A y por lo tanto no se puede identificar, sin ambigüedad, los cristales reclamados. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo con la materia enteramente sustentada en la descripción.

4. Argumentos de la Oposición

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)-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.

5. 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:

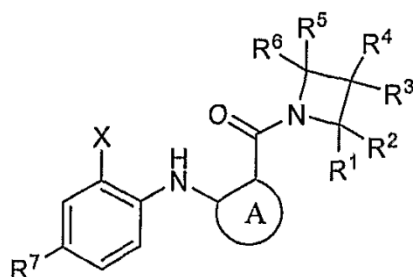


Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	WO07044515	“AZETIDINES AS MEK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PROLIFERATIVE DISEASES”	19 de abril de 2007
D4	Brittain, H.G.	“POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS”	2009

D3¹ Se describen compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.



Dichos compuestos son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, como el cáncer. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, así como métodos para usar los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento del cáncer. (Resumen).

D4² divulga la importancia del polimorfismo en el desarrollo de compuestos farmacéuticos. Enseña la existencia de diferentes estructuras cristalinas de una sustancia, que hacen que los sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas, así como métodos útiles para obtener distintos polimorfos de un compuesto dado (Pág. 1, 2, 15).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, en donde (...)” (Radicado N° NC2021/0007887 del 16 de junio de 2021).

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

Características esenciales	D3
Una sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, en donde	Una sal del compuesto de Fórmula: (Ejem. 228, Reiv. 1)

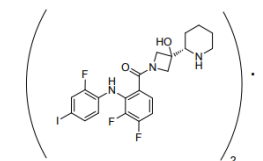
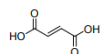
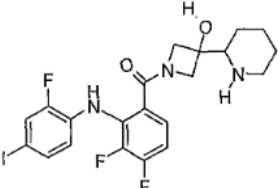
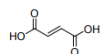
¹

<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037728416/publication/WO2007044515A1?q=pn%3DWO2007044515A1>

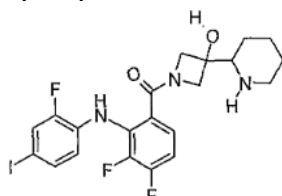
²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

la sal fumarato tiene la fórmula:	
	 (Ejem. 228)
	----

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña compuestos de fórmula 1, de forma particular divulga el



ejemplo 228. También menciona que los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura; existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. (Resumen, Ejem. 228, Párr. [00216]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D3 consiste en que la sal del compuesto corresponde a un fumarato.

El efecto que se logra al seleccionar la sal de fumarato es mejorar las propiedades higroscópicas del compuesto al evitar la absorción de agua, y así prevenir problemas de inestabilidad y dosificación de una dosis precisa de una composición (Radicado NC2018/0000086 de 15 de junio de 2021).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener sales con propiedades higroscópicas mejoradas del compuesto conocido previamente en D3?

Sin embargo, el mismo D3 menciona que los compuestos de la invención pueden existir como diferentes sales “(...)Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; así como ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico ácido, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3- (4-hidroxibenzoil) benzoico (...) ” (énfasis añadido) (Resumen, Párr. [0087] de D3). Así mismo, es de conocimiento de la persona versada en la materia que “(...) propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución, la higroscopicidad, la estabilidad, los perfiles de impurezas y el hábito de los cristales pueden verse influidos por el uso de una

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

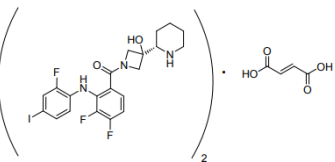
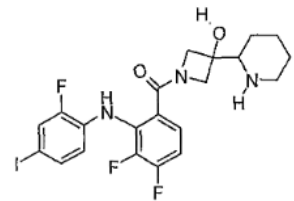
Ref. Expediente N° NC2018/0000086

variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables” (Paulekuhn, G. S. et al³, Col. 1). De forma particular, con respecto a las sales de fumarato, Paulekuhn, G. S. et al³ también enseña la amplia utilización de dichas sales contribuyendo con el 8,6% de las sales aprobadas por la FDA formadas de moléculas básicas durante 1997 a 2001; así mismo a lo largo del documento se describe ampliamente que la utilización de sales fumarato en ingredientes farmacéuticos activos se encuentra entre las sales con mayores porcentajes de utilización en la industria. (Pag. 6666, Col. 2; 6667, tabla 2, Figura 2). Adicionalmente, Gould, P.L.⁴ describe en la figura 5 un diagrama de flujo para manipular las características de un fármaco por medio de la modificación de la sal, con lo cual se describen resultados conocidos que describen procesos de optimización de los fármacos conocidos. Por lo tanto, la persona versada en la materia está en capacidad de desarrollar e identificar la sal más favorable, de manera rutinaria, de acuerdo con la propiedad fisicoquímica que se desee mejorar, especialmente teniendo en cuenta que se tiene un número limitado de aniones farmacéuticamente aceptados, sin que esta variación de propiedades al cambiar el anión sea un efecto sorprendente.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motiva proporcionar una sal alternativa de acuerdo con su conocimiento medio y las enseñanzas del mismo D3 en el compuesto ya divulgado por dicha anterioridad, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 2 consiste en: “La sal de fumarato de la Reivindicación 1 en forma cristalina designada como Forma A (...)” (Radicado N° NC2021/0007887 del 16 de junio de 2021).

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

Características esenciales	D3	D4
La sal de fumarato de la Reivindicación 1 en forma cristalina designada como Forma A,	Compuesto de Fórmula: (Ejem. 228)	Enseña la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopia, solubilidad, entre otras; las cuales influyen en la biodisponibilidad del compuesto (Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2)
Reivindicación 1 	 (Ejem. 228)	
Reivindicación 2 patrón de difracción de rayos X de polvos (CuKα λ=1.5418 Å) que comprende 10 o más picos	----	Enseña diversas técnicas analíticas que permiten la caracterización de un polimorfo (Pág. 318-340)

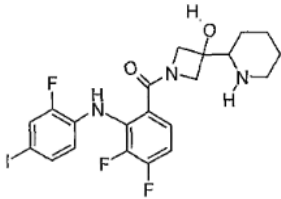
3 Paulekuhn, G. S., Dressman, J. B., & Saal, C. (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. Journal of Medicinal Chemistry, 50(26), 6665–6672. doi:10.1021/jm701032y <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>
4 Gould, P. L. (1986). Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics, 33(1-3), 201–217. doi:10.1016/0378-5173(86)90055-4 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517386900554>

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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		
--	--	--

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque enseña compuestos de fórmula 1, de forma particular divulga el



ejemplo 228. . También menciona que los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura; existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. (Resumen, Ejem. 228, Párr. [00216]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el compuesto divulgado de D3 consiste en que se mencionan de forma específica la forma cristalina A con su difractograma de rayos x en polvo de la sal fumarato.

El efecto que se logra al desarrollar la forma cristalina A de la sal fumarato (con su difractograma de rayos x en polvo) es la mejora en estabilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener sales estables polimórficas del compuesto conocido previamente en D3?

Sin embargo, cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico se encuentran divulgadas en el documento D4, que enseña como las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpia, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras; por lo tanto la variación en las propiedades de las fases cristalinas tienen un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y como podrían interconvertirse; como mínimo se debe determinar qué forma cristalina es la más estable porque dicha forma sería la elegida para continuar con el desarrollo (Pág. 1-4 de D4). Adicionalmente, D3 enseña que el compuesto conocido puede existir en distintas sales como sales de adición del ácido fumárico (Resumen, Párr. [0087] de D3).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D4 en el compuesto conocido en D3 y proporcionar una sal alternativa de acuerdo con las enseñanzas de los mismos, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Las reivindicaciones dependientes 3 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Además, se señala que composición farmacéutica incluida en la reivindicación 6 tampoco tiene nivel inventivo. Lo anterior al considerar que la composición farmacéutica que comprende la sal de fumarato cristalina y un excipiente farmacéuticamente aceptable están sugeridas en el estado de la técnica (D3: Ejem 228, Reiv. 4, Reiv. 38; D4: Pág. 1-21) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Adicionalmente, se señala que el proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A incluido en la reivindicación 7 tampoco tiene nivel inventivo. Lo anterior al considerar que las etapas de a) agregar ácido fumárico disuelto en un disolvente a una mezcla del compuesto I disuelto en un disolvente para formar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A; y b) recoger los cristales resultantes, están sugeridas en el estado de la técnica (D3: Ejem 228, Reiv. 4; D4: Pág. 1-21) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por el proceso reivindicado.

En este punto se destaca que sería obvio para la persona normalmente versada en la materia realizar la cristalización de la forma A, encontrar los solventes y tiempo óptimos para obtener distintas formas polimórficas de dicho compuesto al considerar que la cristalización a partir de solución es el método más comúnmente utilizado como proceso para la recuperación de productos en la industria farmacéutica, y además permite consolidar el producto en una forma cristalina específica con propiedades físicas consistentes y bien caracterizadas. (Pág. 88, 95, tabla 4 de D4). Igualmente, es ampliamente conocido que una vez se ha determinado la fase espacial de una sustancia y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas o solvatomórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse. Como mínimo, se debe determinar qué forma de cristal es el estado más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esa forma sería la que se elegiría para el desarrollo continuo. (Pág. 2 de D4); por lo tanto, también sería obvio para la persona normalmente versada en la materia encontrar las formas polimórficas más estables, sus condiciones de estabilidad e interconvertibilidad para el desarrollo óptimo del compuesto.

7. Conclusión con respecto a nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO07044515	1 a 7	Nivel Inventivo
D4	Brittain, H.G.	2 a 7	Nivel inventivo

8. Argumentos con respecto a la patentabilidad de la solicitud

El solicitante argumenta lo siguiente:

- “(…) D3 describe un proceso para producir una sal de hidrocloreuro. Como se explicará con referencia a datos experimentales adicionales más adelante, la sal hidrocloreuro del compuesto I existe en forma amorfa (…) D3 no describe una sal

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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 (...) Los documentos citados no enseñan cómo hacer una sal de hemi-fumarato que tenga la fórmula (...) D3 como documentos base se habría enfrentado al problema de producir un compuesto farmacéuticamente útil para el desarrollo comercial (...) el Examinador no ha identificado ninguna razón por la cual el experto en la materia consideraría una opción distinta a la sal de hidrocloreto descrita en D3 (...) 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.”

- *“(…) 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”³. 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” (...) 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.”*
- *“(…) 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 (...) 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 (...) 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 (...) 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.”*

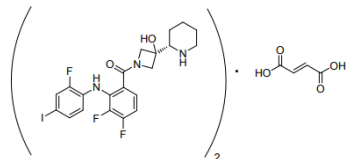
Frente a los anteriores señalamientos este Despacho señala lo siguiente:



Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Esta oficina reitera que D3 y D4 son pertinentes para afectar la patentabilidad del



compuesto sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona, teniendo en cuenta que D3 ya había dado a conocer dicho compuesto (Resumen, Ejem. 228, Párr. [00216]) y su actividad como inhibidores MEK (Ejemplos 1-4). Así mismo, D4 divulga como la existencia de estructuras cristalinas de diversos polimorfos de una sustancia, hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas distintas debido a diferencias en su forma, dimensiones, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de celda unitaria: polimorfos distintos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular. Estas diferencias en las propiedades físicas existentes entre las formas cristalinas de un polimorfo pueden conducir a diferencias observables que tienen implicaciones para el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos (Resumen Pág. 2-3).

Esta oficina aclara que para una persona versada en la materia no sería sorprendente obtener formas polimórficas que presenten mayor estabilidad entre ellas, puesto que la obtención de las formas más estables corresponde a un trabajo rutinario en la síntesis de estos compuestos y si bien es cierto que solamente algunos polimorfos presentan propiedades farmacotécnicamente deseables (D4, Resumen, Pág. 2), en este caso los hallazgos en relación a características fisicoquímicas de la sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona, son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la presente solicitud, y el efecto de sus formas salinas en las propiedades fisicoquímicas del activo, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar una ventaja industrial. Por lo tanto, el trabajo del químico consiste en establecer las mejores condiciones en que se puede obtener las diversas formas salinas con fundamento en las técnicas de adición de ácidos ampliamente conocidas (D4, Pág. 80, 88-89, 122-123). Por tal razón es evidente para una persona normalmente versada en la materia que diferentes formas cristalinas presentan diferentes estabilidades; de tal forma que el efecto señalado por el solicitante no es sorprendente, y por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, es pertinente mencionar que, aunque D4 no enseña de manera puntual la forma cristalina reclamada en la presente solicitud, el documento sí señala las características básicas para llevar a cabo un proceso de cristalización (Pág. 76-139). Tal y cómo se mencionó anteriormente, es ampliamente conocido que una vez se ha determinado la fase espacial de una sustancia y se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas o solvatomórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y cómo podrían interconvertirse. Como mínimo, se debe determinar qué forma de cristal es el estado más estable, porque a menos que las circunstancias atenuantes dicten lo contrario, esa forma sería la que se elegiría para el desarrollo continuo (Pág. 2 de D4); por lo tanto, también sería obvio para la persona normalmente versada en la materia encontrar las formas polimórficas más estables, sus condiciones de estabilidad e interconvertibilidad para el desarrollo óptimo del compuesto. En consecuencia, no es posible concluir que la identificación de una nueva forma cristalina implique actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido



Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

sintetizada con anterioridad y que la capacidad de tener distintas formas cristalinas es una propiedad intrínseca de dicho compuesto, tal y como se enseña en D4.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000086		2°		3°		4°	x	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
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	1-7
Palabras clave utilizadas	Por estructura, crystal, X-Ray, polymorph*. cobimetinib
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⁾
Patbase	WO2014059422 WO07044515	17/04/2014 19/04/2017	- 1-7	- Resumen, Ejem.228 Párr. [0087,216]	A Y
Orbit	EP1934174 EP2101759	25/06/2008 23/09/2009	- -	- -	A A
STN	WO2014138279 US20140271634	12/09/2014 18/09/2014	- -	- -	A A
ISR	WO2008076415 Yu L., et al	26/07/2008 06/1998	- -	- -	A A
Google Academic	Brittain, H.G Bastin, R. J., et al Caira, M. R. Paulekuhn, G. S. et al Gould, P.L	2009 2000 1998 2007 11/1986	2-7 - - - - -	Todo el documento, Pág. 1-4; Tabla 2 - - -	Y A A A A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Yu L et al. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-12			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2 edition, pp 1-229			
O		Bastin, R. J., Bowker, M. J., & Slater, B. J. (2000). Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities. Organic Process Research & Development, 4(5), 427–435. doi:10.1021/op000018u https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op000018u			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Caira, M. R. (1998). Crystalline Polymorphism of Organic Compounds. Design of Organic Solids, 163–208. doi:10.1007/3-540-69178-2_5 https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-69178-2_5			
		Paulekuhn, G. S., Dressman, J. B., & Saal, C. (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. Journal of Medicinal Chemistry, 50(26), 6665–6672. doi:10.1021/jm701032y https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y			
		Gould, P. L. (1986). Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics, 33(1-3), 201–217. doi:10.1016/0378-5173(86)90055-4			
⁽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		

Oficio N° 12225 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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. “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.	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. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “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.
Fecha del reporte de búsqueda: (09/12/2020)	
Examinador: Jessica Carolina Hernández Galeano	