

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0000086

Asunto: Solicitud de patente para: 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

Solicitante: EXELIXIS, INC

Fecha de solicitud: 5 de enero de 2018

RESPUESTA AL CUARTO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 No. **12225**, notificado el 03 de agosto de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado que tiene como base el anteriormente presentado, y el cual está conformado por **7** Reivindicaciones.

En el Capítulo Reivindicatorio adjunto se ha modificado la Reivindicación 2 para adicionar los picos: 15.2, 16.9, 19.0, 20.5 y 20.8. Dicha modificación encuentra soporte en el patrón de difracción de rayos X en polvo ilustrado en la Figura 10 de la solicitud.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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 FALTA DE CLARIDAD Y CONSICIÓN

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650

MEDELLÍN, COLOMBIA - Teléfono: (57) 313 7601050

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Considero superada la objeción del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio, toda vez que la nueva Reivindicación 2 ha sido modificada para incluir 5 picos adicionales en el patrón de difracción de rayos X de polvo reclamado, del total de picos que se encuentran ilustrados en la Figura 10. De esta forma, la Reivindicación 2 reclama un total de 20 picos y cumple así con los lineamientos establecidos por la práctica local para la identificación de una forma cristalina por difracción de rayos X en polvo.

Quisiera resaltar que dicha inclusión no puede ser considerada como una ampliación de la materia reclamada, puesto que está restringe aún más la definición de la forma cristalina descrita, Forma A, al incluir 5 picos adicionales. Así mismo, la Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad (Guía de la SIC) en su Sección 1.11¹ sobre Dibujos o Figuras, contempla la inclusión en las Reivindicaciones de características ilustradas en los dibujos originalmente presentados:

“La introducción a posteriori en las reivindicaciones de alguna característica de los dibujos originalmente presentados y mencionados en la descripción no implicará necesariamente una ampliación de la divulgación.”

En consecuencia, la modificación efectuada a la Reivindicación 2 debe ser aceptada, dando superada la objeción elevada respecto a la supuesta incapacidad de identificar de manera ambigua la forma cristalina reclamada.

III. ARTE PREVIO

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 30 de junio de 2015.

No.	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

¹Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 1.11. Página 35.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de la sal de fumarato reclamada en la Reivindicación 1 a la luz del documento D3 en combinación con el conocimiento general de la técnica descrito en Paulekuhn, G. S. et al.² y en Gould, P.L.³. Difiero respetuosamente de esta opinión, y a continuación expongo los argumentos por los cuales una persona versada en la materia no podría llegar de manera directa y sin ninguna ambigüedad a la invención descrita en la presente invención a partir del arte previo citado, ni tampoco podría predecir los efectos técnicos alcanzados.

Quisiera empezar por señalar que el Examinador ha efectuado un evidente análisis en retrospectiva toda vez que ha definido el problema técnico objetivo en función de la solución encontrada por la presente invención.

El Examinador afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D3 consiste en que la presente invención reclama la sal de fumarato del compuesto 228 divulgado en D3, cuyo efecto técnico es el de mejorar sus propiedades higroscópicas al evitar la absorción de agua y así prevenir problemas de inestabilidad y dosificación de una dosis precisa de una composición.

No obstante, el Examinador define el problema técnico objetivo de la siguiente manera: “¿Cómo obtener sales con propiedades higroscópicas mejoradas del compuesto conocido previamente en D3?”. La formulación de dicho problema técnico en función de la solución proporcionada por la presente invención es prueba de un análisis sesgado. En otras palabras, el Examinador no debió definir el problema técnico objetivo como la búsqueda de una sal en primer lugar, puesto que esta corresponde a la solución encontrada en la presente invención. Para que el análisis de nivel inventivo fuera objetivo, el problema técnico debió formularse únicamente en términos del efecto técnico encontrado, por ejemplo, de la siguiente manera: ¿Cómo modificar los compuestos en D3 para producir

² 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>

³ 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>

una forma farmacéuticamente útil para desarrollo comercial, al mejorar su estabilidad e higroscopicidad?

Una vez se redacta el problema técnico de manera objetiva y no sesgada, se hace claro que una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar a la presente invención de manera directa y sin ninguna ambigüedad. Dicha persona conocería que la formación de sales no es la única estrategia disponible para modificar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto activo. Un campo extenso de ingeniería de cristales realizado por profesionales en química del estado sólido, recurre a una variedad de estrategias, a saber, la formación de polimorfos, hidratos, solvatos, sales y co-cristales. La formación de sales solo es una opción de las muchas disponibles, sobre la cual no se expresa ninguna preferencia.

De hecho, el artículo de Paulekuhn, G. S. et al., citado por el Examinador como documento que evidencia el conocimiento general de un experto, reconoce la existencia de estas múltiples estrategias al divulgar: *“Otras opciones para modificar estas propiedades comprenden la elección de formas polimórficas, incluidos los solvatos y la formación de cocristales”* (Página 1, Columna 1, tercer párrafo). Esta frase incluso se divulga a pesar de que Paulekuhn corresponde a un artículo que está enfocado en la selección de sales.

En este sentido, los documentos de Paulekuhn y Gould no son más relevantes que cualquier documento del arte previo sobre ingeniería de cristales. Una persona medianamente versada en la materia no hubiera estado particularmente guiada a la formación de sales al enfrentarse al problema técnico objetivo planteado.

Ahora, incluso asumiendo que lo anterior fuera cierto, es decir, que una persona medianamente versada en la materia hubiera estado inclinada a buscar sales sobre cualquier otra estrategia para producir formas farmacéuticamente útiles, esta no hubiera podido llegar a la sal de hemifumarato reclamada en la presente invención de manera obvia, ni tampoco hubiera podido anticipar sus ventajas técnicas asociadas.

El Examinador afirma que la referencia de Paulekuhn divulga que las sales de fumarato se encuentran entre las sales utilizadas en otros medicamentos aprobados por la FDA. El Examinador posteriormente cita a Gould para afirmar que es posible manipular las

características de un ingrediente farmacéutico a través de la modificación de su sal. El Examinador concluye que la persona versada hubiera estado motivada a proporcionar una sal alternativa con base en el conocimiento general en la técnica y partiendo de las enseñanzas de D3, para así llegar a la presente invención.

El solicitante reconoce que es común en la industria farmacéutica que exista una motivación para producir formas farmacéuticamente útiles. En efecto, el problema técnico objetivo se debe formular como la producción de una forma farmacéuticamente útil del compuesto divulgado en D3. Sin embargo, el hecho de que exista una motivación para resolver dicho problema técnico, e incluso asumiendo que una persona experta hubiera escogido el estudio de sales sobre los otros existentes, no hace que la solución planteada en la presente invención sea obvia. Aunque la motivación exista, el comportamiento de una sal estudiada es complicada y sus resultados son completamente impredecibles. Para determinar cuáles sales pueden tener una utilidad farmacéutica se requiere de una multiplicidad de ensayos, y es posible incluso que no se encuentren ninguna sal que tenga las propiedades deseadas.

En primer lugar, la producción de sales y sus formas cristalinas puede ser desafiante e impredecible. Esto es demostrado, por ejemplo, para el compuesto cobimetinib en la solicitud de patente WO 2019/086469 presentada por Azad Pharmaceutical Ingredients AG en octubre 30 del 2018, cuya fecha es posterior a la fecha de publicación de la presente invención⁴. En la Página 22 de dicha solicitud, los inventores afirman que *“es muy difícil obtener hemifumarato de cobimetinib en forma sólida y es aún más difícil obtener hemifumarato de cobimetinib en una forma macroscópica definida, es decir, en forma cristalina o en forma de sal. Varias pruebas para precipitar la forma de sal de diferentes disolventes fallaron, lo que resultó en una precipitación insuficiente o nula”*.

La evidencia muestra que, antes de ser rutinario o predecible, los inventores de la solicitud WO 2019/086469 encontraron que es desafiante e impredecible resolver el problema técnico de producir una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib mediante una sal de fumarato. Este hallazgo es desafiante a pesar de que la forma salina de un hemifumarato ya estuviera disponible para dichos inventores en la presente divulgación.

⁴ <https://patents.google.com/patent/WO2019086469A1/en?q=WO+2019%2f086469+>

Ahora, los inventores de la presente solicitud lograron resolver el problema técnico planteado, sin que se les proporcionara ninguna sugerencia o guía al respecto.

En segundo lugar, las propiedades de las sales y sus formas cristalinas también son impredecibles. El Capítulo Descriptivo de la presente solicitud en su Página 93, párrafo 1 describe la evaluación de más de 15 formas salinas del compuesto reclamado. Las sales de ácido benzoico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido acético y ácido orótico del compuesto bajo estudio, cada una formó sales amorfas, cristalinas o mezclas de fases amorfas y cristalinas, dependiendo de los disolventes y las condiciones de preparación. Sin embargo, para la sal de fumarato se obtuvo una única forma cristalina, la Forma A, la cual fue producida consistentemente con múltiples solventes tales como acetona, metanol, acetonitrilo, etanol, isopropilalcohol, tetrahidrofurano, dioxano, MEK, dimetilamina, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, trifluoroetanol, 2-metoxietanol, iPrOAc, diclorometano, MTBE, ciclohexano, tolueno, tBuOEt, etc (Ver datos experimentales adicionales consignados en las Tablas 2, 3 y 4 presentadas en respuesta al tercer examen de fondo, Radicado el 15 de junio de 2021). En aproximadamente 3000 experimentos de cristalización de la sal de hemifumarato del compuesto I, la forma A fue el único polimorfo observado.

De acuerdo con lo anterior, la sal de fumarato del compuesto reclamado presenta la ventaja de producir de manera consistente la Forma cristalina A independientemente del disolvente empleado. Dicho efecto técnico es sorprendente y es contrario al comportamiento encontrado para las otras sales estudiadas, tal como se indica en la Página 93 del Capítulo Descriptivo. Así las cosas, incluso si se considerara a la presente invención como una selección de la sal de fumarato del total de sales divulgadas en el Par. [0087] de D3, y del compuesto 228 de total de 362 compuestos allí divulgados (Tabla 1), esta selección tendría nivel inventivo puesto que los elementos particulares seleccionados tienen una ventaja técnica imprevista, que no tendrían las otras sales. Tal como lo indica la Guía de la SIC⁵: *“Una selección se considera inventiva sólo cuando los elementos seleccionados tienen una ventaja imprevista. Y se niega cuando no existe tal ventaja, sino que se trata de una actividad común a los elementos del grupo extenso.”*

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.7.1. Página 139

En tercer lugar, la Forma A de la sal de hemifumarato también mostró un balance de propiedades deseables, siendo esta libre de solvente, no higroscópica, y termodinámicamente estable. Una persona versada en la materia no hubiera podido predecir que la sal de fumarato descrita en la presente invención hubiera poseído dichas propiedades mejoradas, en donde las otras sales fallaron. Es también impredecible que la forma A del hemifumarato fuera la única forma observada en miles de experimentos de cristalización. Tal como se ha discutido en las respuestas anteriores, la estabilidad de la Forma A es deseable para la consistencia del medicamento producido.

En cuarto lugar, el Examinador ha fallado en indicar los motivos por los cuales una persona experta hubiera identificado el compuesto 228 divulgado en D3 como punto de partida para alcanzar la presente invención. Ahora, con respecto al motivo por el cual dicha persona hubiera estado motivada a producir una sal de fumarato, el Examinador sugiere en la Acción Oficial pendiente que Paulekuhn enseña cierta preferencia por estas sales. El Examinador afirma que *“con respecto a las sales de fumarato, Paulekuhn, G. S. et al 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”*. No obstante, esta afirmación evidencia de nuevo una lectura en retrospectiva, toda vez que Paulekuhn presenta mayores porcentajes de utilización para otros aniones como por ejemplo acetato (con una incidencia de 12.7%) y mesilatos (con una ocurrencia del 13.8%) (Página 666, Columna 2, párrafo 2). De hecho, la Tabla 2 de Paulekuhn presenta un porcentaje de distribución total del anión de acetato de 3.3%, el cual es superior al del anión fumarato de 1.7%.

Una persona experta al leer Paulekuhn hubiera encontrado, por ejemplo, una mayor inclinación por las sales de acetato. Sin embargo, al seleccionar dicha sal, la persona experta no hubiera podido obtener de manera consistente la forma cristalina A reclamada. Tal como se mencionó en los párrafos anteriores, el presente Capítulo Descriptivo indica que, para otras sales, como por ejemplo las sales derivadas de ácido acético (i.e. acetato) se obtiene la forma amorfa, cristalina o mezclas de fases amorfas y cristalinas dependiendo del disolvente empleado. Dicha variedad de resultados, no se obtiene para la sal de hemifumarato reclamada en la presente invención.

El Examinador parece además obviar que Paulekuhn se centra en analizar las tendencias de sales empleadas en diferentes periodos de tiempos. La incidencia de la sal de fumarato de 8.6% citada por el Examinador en la Acción Oficial pendiente, corresponde al periodo entre 1997-2001. No obstante, el Examinador falla en revisar que en el periodo más actual evaluado entre 2002-2006, las sales de mayor incidencia corresponden a bromuros, cloruros, maleatos, mesilatos, fosfatos, sulfatos y tartratos (Página 666, Columna 2, párrafo 2). De hecho, en la Tabla 2 de Paulekuhn ni siquiera aparece un porcentaje de incidencia de las sales de fumarato para este último periodo evaluado. En consecuencia, una persona experta al leer las enseñanzas de Paulekuhn hubiera tenido una mayor inclinación por seleccionar cualquiera de las sales más empleadas en los últimos años, dentro de las cuales no se encuentra listada la sal de fumarato y para las cuales además no sería posible predecir la consistencia de la forma cristalina obtenida.

Ante la ausencia de algún indicio o sugerencia, no hubiera sido posible predecir que la sal de hemi-fumarato hubiera resuelto el problema técnico planteado por una persona experta, de proporcionar una forma farmacéuticamente útil del compuesto I que no es higroscópica, es termodinámicamente estable, se puede producir de forma consistente, y a demás es producida consistentemente como una única forma cristalina polimórfica independientemente del disolvente de cristalización. Dichos efectos son sorprendentes toda vez que no son efectos recurrentes para las otras sales conocidas en la técnica.

En conclusión, la invención descrita en el Capítulo Reivindicatorio no es obvia y posee nivel inventivo. Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “análisis hindsight” porque demuestra un evidente sesgo por la información ya proporcionada en la presente invención. El Examinador combinó las características estructurales de D3 con lo divulgado en Paulekuhn y Gould, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo. Con base en los argumentos presentados, no hubiera sido obvio para una persona medianamente versada en la materia encontrar que la sal de hemifumarato reclamada pudiera resolver el problema técnico de proporcionar una forma farmacéuticamente útil del compuesto 228 o de cualquier otro compuesto divulgado en D3. En consecuencia, la materia reclamada en la Reivindicación 1 y todas sus dependientes, reviste de nivel inventivo frente al arte previo citado.

V. CONCESIÓN DE SOLICITUDES EQUIVALENTES

Me permito resaltar que solicitudes equivalentes en Estados Unidos, Taiwan, Australia, Singapur, Ucrania y Paquistán, han sido concedidas exitosamente en favor de la Solicitante, lo que es una muestra más de que la invención posee méritos suficientes para ser concedida. Si bien el Solicitante reconoce la autonomía de las oficinas de patentes en su examen y es consciente de que cada oficina debe evaluar de forma independiente la solicitud, considera que el hecho de que varias oficinas de gran trayectoria hayan considerado patentable la presente invención, es una muestra más de que esta cumple con los requisitos de patentabilidad necesarios.

VI. PETICIÓN

Considerando 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.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **7** reivindicaciones;
2. Pago en línea por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-15391-0841-0003-3
LAC\LAC\ID-308751\WPC15391
No. M-2021-308751\LAC