

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Señores  
**GILEAD SCIENCES, INC.**

**TÍTULO DE LA SOLICITUD:** “HEMIFUMARATO DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA”  
**NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL:** PCT/US2012/050920  
**FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL:** 15 de agosto de 2012.  
**PRIORIDAD:** 16/08/2011, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/524.224

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. Presentación de solicitud divisional**

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial 14029801, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

**2. Objeto de la invención**

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar un método para preparar el compuesto hemifumarato de tenofovir alafenamida y una forma cristalina.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende someter una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y d) hemifumarato de tenofovir alafenamida, a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y la tenofovir alafenamida para producir hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional.

**3. Reivindicaciones estudiadas**

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 14 de agosto de 2020.

**4. De la solicitud de patente**

**4.1. Título**

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “MÉTODO PARA LA PREPARACION DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR ALAFENAMIDA”.

#### 4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

*"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"*

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

De la descripción se desprende que la proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico (Pág. 12, Línea 5, 14), es esencial para la invención, puesto que forma parte de la solución al problema a resolver, pero esta característica no se menciona en las reivindicaciones. Se sugiere incluir esta característica esencial en las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1, 4 y 5 hacen mención a un procedimiento, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas o mediante sus condiciones técnicas esenciales. El procedimiento está siendo reclamada de manera muy general y aunque se refiere a un proceso, la secuencia de etapas técnicas solo menciona: “someter una solución (...)” (Reivindicación 1), “mezclar (...)”, “cristalizar (...)” (Reivindicación 4, 5). En consecuencia, se sugiere, se sugiere modificar dichas reivindicaciones para mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, concentración de reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas (mezclar, agitar, adicionar, etc.) y condiciones necesarias en cada una de ellas, de acuerdo con lo contenido en la descripción.

Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes (Reivindicación 1, 4 y 5) que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

Las reivindicaciones 1 y 4 no son concisas porque las definiciones de “un solvente adecuado”, “condiciones que proveen la cristalización” y “solvente aprótico orgánico”, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.



Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Las reivindicaciones 5 y 6 no está debidamente sustentadas en la descripción porque nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprenda un solvente que se seleccione de agua, alcohol isopropílico, acetona, tolueno, acetato de etilo, entre otros. En los ejemplos 1 a 3 (Pág. 11-13), se observa que el solvente es acetonitrilo, adicionalmente no existe evidencia de que todos los solventes mencionados conserven el mismo efecto, se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de materiales que han sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de agosto de 2011, 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:

| Ítem | Documento      | Título                                              | Fecha de publicación |
|------|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US7390791      | “Prodrugs of phosphonate nucleotide analogues”      | 24 de junio de 2008  |
| D2   | US2009/0176983 | “Tenofovir Disoproxil Hemi-Fumaric Acid Co-Crystal” | 9 de julio de 2009   |

D1<sup>1</sup> divulga compuestos derivados de tenofovir, que incluyen el fumarato de tenofovir alafenamida y métodos para su preparación (Ejemplo 4).

D2<sup>2</sup> enseña el compuesto hemifumarato de tenofovir disoproxil y un método para su preparación (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0010010 del 14 de agosto de 2020) refiere a: “Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

<sup>1</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en_EP)  
<sup>2</sup>[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en_EP)

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                                    | D1                                                                        | D2                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir alafenamida                                                          | Un método para preparar <b>fumarato</b> de tenofovir alafenamida          | Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir disoproxil,                       |
| someter a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y la tenofovir alafenamida una solución que comprende: | Condiciones que provean la formación de fumarato de tenofovir alafenamida | Condiciones que produzcan hemifumarato de tenofovir disoproxil.                            |
| a) un solvente adecuado                                                                                                       | Solvente adecuado                                                         | Solvente                                                                                   |
| b) ácido fumárico                                                                                                             | Ácido fumárico                                                            | Ácido fumárico                                                                             |
| c) tenofovir alafenamida                                                                                                      | Tenofovir alafenamida (GS-7340)                                           | Tenofovir <u>disoproxil</u>                                                                |
| d) hemifumarato de tenofovir alafenamida                                                                                      | Sembrar con tenofovir alafenamida (GS-7340)<br><br>(Ejemplo 3, 4)         | Hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u> (semilla)<br><br>(Párr. 0038, 0123-0130, 0151) |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida, caracterizado porque comprende: cargar un reactor revestido de vidrio con fumarato de tenofovir alafenamida - GS-7340<sup>3</sup>, ácido fumárico y acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos, se filtró mientras estaba caliente y se enfrió a 5°C durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se enjuagó con acetonitrilo y se secó (Ejemplo 4). D1 también divulga un proceso de separación de diastereoisómeros por cristalización que comprende: cargar una solución de GS-7171 (III)<sup>4</sup> en acetonitrilo, concentrar a presión reducida; disolver en acetonitrilo y sembrar con un cristal de GS7340 (IV); agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración se obtiene 98% de pureza diastereoisómera (Ejemplo 3). Es importante resaltar que D1 enseña la preparación de la sal fumarato de tenofovir alafenamida en una proporción 1:1, donde las proporciones de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utilizan son de 2.71: 2.44 mol (Ejemplo 4), mientras que, en la presente solicitud la proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico es de 2.10 mol:1.12 mol (Pág. 12, Línea 5, 14), es decir 2:1, por lo cual, es necesario aclarar que aunque en el capítulo reivindicatorio no se mencionen las proporciones de estos componentes, estos son parte esencial de la invención ya que de ello depende el obtener la sal fumarato en forma monofumarato o hemifumarato.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir alafenamida.

No hay evidencia de que el incluir hemifumarato de tenofovir alafenamida proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

<sup>3</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gs-7340#section=Wikidata>  
<sup>4</sup>Lee, W. et al. (2005). Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. Antimicrob Agents Chemother, 49. pp 1898–1906. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1898-1906.2005

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Sin embargo, el incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla), ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil que comprende las etapas de mezclar un solvente, ácido fumárico y tenofovir disoproxilo y cristalizar por semilla, adicionando hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) (Párr. 0038, 0151). D2 también menciona que la forma sólida de Tenofovir DF en productos comercialmente disponibles es generalmente una mezcla de al menos dos formas y una de estas formas experimenta una conversión de su forma cristalina en la otra forma cuando se somete a estrés, tal como temperatura o humedad elevada. La presencia de agua inducirá o mejorará la conversión de una forma en la otra. Esto sugiere que la forma sólida utilizada actualmente en el producto comercializado no es estable o al menos tiene una estabilidad reducida. La relación molar a granel de tenofovir disoproxil a ácido fumárico en los productos disponibles comercialmente se indica generalmente como 1:1 (Párr. 0008). Como alternativa a este inconveniente D1 se refiere a un cocrystal de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una proporción molar de 2:1 (TDFA 2:1); que difiere del tenofovir DF, que es una sal de fumarato 1:1. El cocrystal de TDFA 2:1 es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de tenofovir DF (Gilead 1) (Párr. 0009).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en la etapa de cristalización semilla del hemifumarato de interés de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el solvente se selecciona de acetonitrilo (Ejemplo 4) y D2 muestra que la solución se somete a una temperatura de 60 °C (Párr. 0110).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

La reivindicación independiente 4 (NC2020/0010010 del 14 de agosto de 2020) refiere a: “Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                           | D1                                                                | D2                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir alafenamida | Un método para preparar <b>fumarato</b> de tenofovir alafenamida  | Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir disoproxil                               |
| Mezclar:                                                             | Mezclar:                                                          | Mezclar:                                                                                          |
| a) solvente aprótico orgánico                                        | Solvente aprótico orgánico                                        | solvente aprótico orgánico                                                                        |
| b) ácido fumárico                                                    | Ácido fumárico                                                    | Ácido fumárico                                                                                    |
| c) Tenofovir alafenamida                                             | Tenofovir alafenamida (GS-7340)                                   | Tenofovir <u>disoproxil</u>                                                                       |
| d) Hemifumarato de tenofovir alafenamida                             | Sembrar Tenofovir alafenamida (GS-7340)                           | Hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u>                                                       |
| Cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional.         | Cristalizar tenofovir alafenamida (GS-7340)<br><br>(Ejemplo 3, 4) | Cristalizar el hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u> .<br><br>(Párr. 0038, 0123-0130, 0151) |



Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida, caracterizado porque comprende: cargar un reactor revestido de vidrio con fumarato de tenofovir alafenamida - GS-7340<sup>5</sup>, ácido fumárico y acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos, se filtró mientras estaba caliente y se enfrió a 5°C durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se enjuagó con acetonitrilo y se secó (Ejemplo 3). D1 también divulga un proceso de separación de diastereoisómeros por cristalización que comprende: cargar una solución de GS-7171 (III)<sup>6</sup> en acetonitrilo, concentrar a presión reducida; disolver en acetonitrilo y sembrar con un cristal de GS7340 (IV); agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración; se obtiene 98% de pureza diastereoisómera, el producto se estudió por análisis de cristal de rayos X de un solo cristal (Ejemplo 3). Es importante resaltar que D1 enseña la preparación de la sal fumarato de tenofovir alafenamida en una proporción 1:1, donde las proporciones de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utilizan son de 2.71: 2.44 mol (Ejemplo 4), mientras que, en la presente solicitud la proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico es de 2.10 mol:1.12 mol (Pág. 12, Línea 5, 14), es decir 2:1, por lo cual, es necesario aclarar que aunque en el capítulo reivindicatorio no se mencionen las proporciones de estos componentes, estos son parte esencial de la invención ya que de ello depende el obtener la sal fumarato en forma monofumarato o hemifumarato.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 4 y el método divulgado en D1, consiste en que se adiciona en la etapa de mezcla hemifumarato de tenofovir alafenamida y en cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional.

No hay evidencia de que el incluir hemifumarato de tenofovir alafenamida proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla), ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil que comprende las etapas de mezclar un solvente, ácido fumárico y tenofovir disoproxilo y cristalizar por semilla, adicionando hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) (Párr. 0038, 0151). D2 también menciona que la forma sólida de Tenofovir DF en productos comercialmente disponibles es generalmente una mezcla de al menos dos formas y una de estas formas experimenta una conversión de su forma cristalina en la otra forma cuando se somete a estrés, tal como temperatura o humedad elevada. La presencia de agua inducirá o mejorará la conversión de una forma en la otra. Esto sugiere que la forma sólida utilizada actualmente en el producto comercializado no es estable o al menos tiene una estabilidad reducida. La relación molar a granel de tenofovir disoproxil a ácido fumárico en los productos disponibles comercialmente se indica generalmente como 1:1 (Párr. 0008). Como alternativa a este inconveniente D1 se refiere a un cocrystal de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una proporción molar de 2:1 (TDFA 2:1); que difiere del tenofovir DF, que es una sal de fumarato 1:1. El cocrystal de TDFA 2:1 es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de tenofovir DF (Gilead 1) (Párr. 0009).

<sup>5</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gs-7340#section=Wikidata>

<sup>6</sup>Lee, W. et al. (2005). Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. Antimicrob Agents Chemother, 49. pp 1898–1906. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1898-1906.2005



Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de mezcla semilla del hemifumarato de interés y cristalizar el hemifumarato de interés adicional de acuerdo con D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación independiente 5 (NC2020/0010010 del 14 de agosto de 2020) refiere a: *“Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

| CARACTERÍSTICAS ESENCIALES                                                                                             | D1                                                               | D2                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir alafenamida                                                   | Un método para preparar <b>fumarato</b> de tenofovir alafenamida | Un método para preparar <b>hemifumarato</b> de tenofovir disoproxil                          |
| Mezclar:                                                                                                               | Mezclar:                                                         | Mezclar:                                                                                     |
| a) un solvente que comprende agua, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo entre otros. | Acetonitrilo                                                     | 2-propanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, agua, tolueno, diclorometano, n-heptano |
| b) ácido fumárico,                                                                                                     | (Ejemplo 4)<br>Acido fumárico                                    | (Párr. 0048)<br>Acido fumárico                                                               |
| c) Tenofovir alafenamida                                                                                               | (Ejemplo 4)<br>Tenofovir alafenamida                             | (Párr. 0151)<br>Tenofovir disoproxil                                                         |
| d) Hemifumarato de tenofovir alafenamida                                                                               | (Ejemplo 4)<br>Sembrar Tenofovir alafenamida (GS-7340)           | (Párr. 0151)<br>Hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u>                                  |
| Cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional                                                            | (Ejemplo 3)<br>Cristalizar tenofovir alafenamida (GS-7340)       | (Párr. 0123 – 0130, Tabla 5)<br>Cristalizar el hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u> . |
| Temperatura: 0°C a 70°C                                                                                                | _____                                                            | 60°C                                                                                         |
|                                                                                                                        | (Ejemplo 3)                                                      | (Párr. 0110, 0133)                                                                           |

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida, caracterizado porque comprende: cargar un reactor revestido de vidrio con fumarato de tenofovir alafenamida - GS-7340<sup>7</sup>, ácido fumárico y acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos, se filtró mientras estaba caliente y se enfrió a 5°C durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se enjuagó con acetonitrilo y se secó (Ejemplo 3). D1 también divulga un proceso de separación de diastereoisómeros por cristalización que comprende: cargar una solución de GS-7171 (III)<sup>8</sup> en acetonitrilo, concentrar a presión reducida; disolver en acetonitrilo y sembrar con un cristal de GS7340 (IV); agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración, se obtiene un 98% de pureza diastereoisómera, el producto se estudió por análisis de cristal de rayos X de un solo cristal (Ejemplo 3). Es importante resaltar que D1 enseña la preparación de la sal fumarato de tenofovir alafenamida en una proporción 1:1, donde las proporciones de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utilizan son de 2.71: 2.44 mol (Ejemplo 4),

<sup>7</sup><https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gs-7340#section=Wikidata>  
<sup>8</sup>Lee, W. et al. (2005). Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. Antimicrob Agents Chemother, 49. pp 1898–1906. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1898-1906.2005

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

mientras que, en la presente solicitud la proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico es de 2.10 mol:1.12 mol (Pág. 12, Línea 5, 14), es decir 2:1, por lo cual, es necesario aclarar que, aunque en el capítulo reivindicatorio no se mencionen las proporciones de estos componentes, estos son parte esencial de la invención ya que de ello depende el obtener la sal fumarato en forma monofumarato o hemifumarato.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el método divulgado en D1, consiste en que se adiciona en la etapa de mezcla hemifumarato de tenofovir alafenamida y en cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura entre 0°C a 70°C

No hay evidencia de que el incluir en la etapa de mezcla hemifumarato de tenofovir alafenamida y en cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura entre 0°C a 70°C proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) y cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura entre 0°C a 70°C, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil que comprende las etapas de mezclar un solvente, ácido fumárico y tenofovir disoproxilo y cristalizar por semilla, adicionando hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) (Párr. 0038, 0151). D2 también menciona que la forma sólida de Tenofovir DF en productos comercialmente disponibles es generalmente una mezcla de al menos dos formas y una de estas formas experimenta una conversión de su forma cristalina en la otra forma cuando se somete a estrés, tal como temperatura o humedad elevada. La presencia de agua inducirá o mejorará la conversión de una forma en la otra. Esto sugiere que la forma sólida utilizada actualmente en el producto comercializado no es estable o al menos tiene una estabilidad reducida. La relación molar a granel de tenofovir disoproxil a ácido fumárico en los productos disponibles comercialmente se indica generalmente como 1:1 (Párr. 0008). Como alternativa a este inconveniente D1 se refiere a un cocrystal de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una proporción molar de 2:1 (TDFA 2:1); que difiere del tenofovir DF, que es una sal de fumarato 1:1. El cocrystal de TDFA 2:1 es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de tenofovir DF (Gilead 1) (Párr. 0009). En determinadas realizaciones el método para la preparación de TDFA 2:1, los disolventes para la cristalización por evaporación, la adición de antidisolvente por filtración en caliente, la cristalización semilla o la cristalización en suspensión se seleccionan de 2-propanol, acetona, acetonitrilo, ciclopentanol, etanol, isobutanol, acetato de isopropilo, metanol, metoxi-2-1-propanol, tetrahidrofurano, agua, n-heptano y tolueno entre otros (Párr. 0048). Se realizaron tres tipos de experimentos de siembra: tipo 1, 2 y 3 en los que se preparó una suspensión a temperatura ambiente utilizando 100 mg del material de partida; la suspensión se filtró a temperatura ambiente y se añadió de 2 mg a 5 mg de la semilla correspondiente. La solución permaneció a temperatura ambiente o a 5°C durante la noche (hasta 2 días). Posteriormente, la solución se evaporó y el material sólido se caracterizó por XRPD (Párr. 0125 - 0129).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de mezcla semilla del hemifumarato de interés para cristalizar



Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

hemifumarato adicional a una temperatura de 60°C de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 6 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 5, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

## 7. Conclusión

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

| Ítem | Documento      | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|----------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | US7390791      | 1 a 6                      | Nivel inventivo      |
| D2   | US2009/0176983 | 1 a 6                      | Nivel inventivo      |

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° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                     |   |                                |   |           |   |                                        |  |        |  |
|-----------------------------------------------------|---|--------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--|--------|--|
| Solicitud No.                                       |   | Examen de patentabilidad       |   |           |   |                                        |  |        |  |
| NC2022/0003016                                      |   | 1°                             | X | 2°        |   | 3°                                     |  | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                         |   | Fecha solicitud internacional: |   |           |   |                                        |  |        |  |
| PCT/US2012/050920                                   |   | 15 de agosto de 2012           |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica         |   |                                |   | Prioridad |   | Presentación                           |  |        |  |
| 16 de agosto de 2011                                |   |                                |   | X         |   |                                        |  |        |  |
| Solicitante                                         |   |                                |   |           |   |                                        |  |        |  |
| GILEAD SCIENCES, INC.                               |   |                                |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por: |   |                                |   |           |   |                                        |  |        |  |
| Art. 14                                             | - | Art. 15                        | - | Art. 20   | - | Art. 25 (Falta de unidad de invención) |  | -      |  |

|                                             |                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CRITERIOS DE BÚSQUEDA                       |                                                                                                                            |
| Reivindicaciones objeto de búsqueda         | 1 a 6                                                                                                                      |
| Palabras clave utilizadas                   | Tenofovir, alafenamide, hemifumar*, salts fumar*, method, phosphonate nucleotide analogues, crystallization, seed crystals |
| Clasificaciones utilizadas para la búsqueda | CIP: C07D 473/34                                                                                                           |
|                                             | CPC:                                                                                                                       |

|                                                                                                                     |                                                                       |                                                 |                                        |                                           |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| ISA/EPO                                                                                                             | WO0208241                                                             | 31/01/2002                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | Chapman, H. et al (1)                                                 | 2001                                            | -                                      | -                                         | A                                             |
| EPO                                                                                                                 | Chapman, H. et al (2)                                                 | 2001                                            | -                                      | -                                         | A                                             |
| Orbit                                                                                                               | US7390791                                                             | 26/06/2008                                      | 1 a 6                                  | (Ejemplo 3, 4)                            | Y                                             |
| Derwent                                                                                                             | US20090176983                                                         | 09/07/2009                                      | 1 a 6                                  | (Párr. 0038, 0123-0130, 0151)             | Y                                             |
| Patbase                                                                                                             | CN1153569                                                             | 21/06/2006                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | US2009286981                                                          | 19/11/2009                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | US2011212090                                                          | 1/09/2011                                       | -                                      | -                                         | A                                             |
| STNext                                                                                                              | WO2008140302                                                          | 20/11/2008                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2007013086                                                          | 1/02/2007                                       | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | WO2007068934                                                          | 21/06/2007                                      | -                                      | -                                         | A                                             |
|                                                                                                                     | CN104558036                                                           | 29/04/2015                                      | -                                      | -                                         | T                                             |
| Google patents                                                                                                      | EP0481214                                                             | 22/04/1992                                      | -                                      | -                                         | A                                             |

<sup>(1)</sup> Cita completa literatura no patente (LNP)  
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O

(1) Chapman, H. et al. (2001). Practical synthesis, separation, and stereochemical assignment of the PMPA pro-drug gs-7340, Nucleosides. *Nucleotides & Nucleic Acids*, 20(4-7), pp 621-628, DOI: 10.1081/NCN-100002338  
(2) Chapman, H. et al. (2001) Purification of PMPA amidate prodrugs by SMB chromatography and x-ray crystallography of the diastereomerically pure GS-7340.

Oficio N° 11171 de 18 de julio de 2022

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 20(4-7) pp 1085-1090. DOI: 10.1081/NCN-100002495                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| (2) Categorías de documentos citados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>“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.</p> <p>“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> <p>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> | <p>“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.</p> <p>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>“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.</p> |
| Fecha del reporte de búsqueda: (14/06/2022)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |