

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

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(ES): 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 09 de diciembre de 2021, bajo el número NC2021/0016706, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

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)azetidina-1-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)azetidina-1-il]-metanona.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 09 de diciembre de 2021.

4. 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:

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

Página 1 de 13

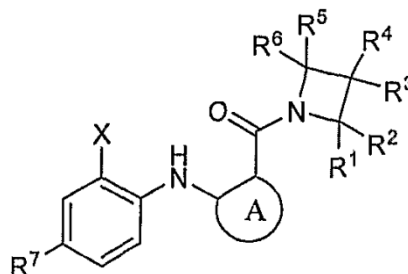


Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

D5	WO2014027056	"COMBINATION THERAPIES FOR MELANOMA COMPRISING ADMINISTERING COBIMETINIB AND VEMURAFINIB"	20 de febrero de 2014
-----------	--------------	---	-----------------------

D3¹ describe 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).

D5³ se refiere en general a los campos de la biología molecular y la regulación de factores de crecimiento. Más específicamente, la invención se refiere a terapias para el tratamiento de condiciones patológicas, como el cáncer. Incluso más específicamente, la invención se refiere a composiciones que comprenden cobimetinib y vemurafenib y su uso en el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF-V600 positiva. (Resumen).

5. 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.

5.1. Nivel Inventivo

¹

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

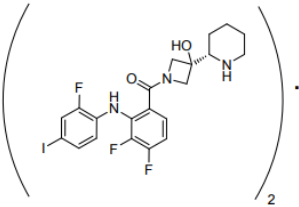
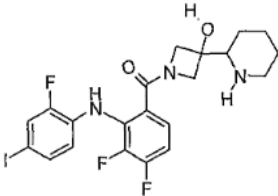
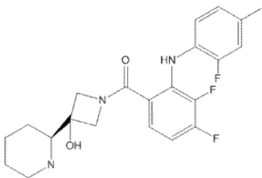
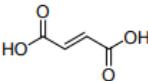
²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229
<https://www.routledge.com/Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids/Brittain/p/book/9781420073218>

³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049035547/publication/WO2014027056A1?q=pn%3DWO2014027056A1>

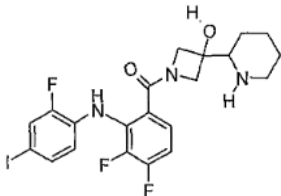
Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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 (NC2021/0016706 del 09 de diciembre de 2021) refiere a: “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 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D5
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 la sal fumarato tiene la fórmula	Una sal del compuesto de Fórmula: (Ejem. 228, Reiv. 1)	Una composición que comprende (Reiv. 1)
	 (Ejem. 228)	[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3[(2S)-2piperidinil]1-azetidínil]-metanona  (Reiv. 1, Pág. 30)
	---	Sal de fumarato (Párr. 00180)

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).



Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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, incluir una sal de fumarato, esta divulgado en D5 que se refiere a un producto farmacéutico que comprende [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3[(2S)-2piperidinil]-1-azetidil]- metanona y sus sales farmacéuticamente aceptables que incluyen, entre otros, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, **fumarato**, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, "mesilato" de metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (Párr. 0080, 0155 Reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una sal de fumarato de D5 en el compuesto de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, 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 variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables" (Paulekuhn, G. S. et al⁴, Col. 1). De forma particular, con respecto a las sales de fumarato, Paulekuhn, G. S. et al⁴ 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.⁵ 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.

4 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>

5 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° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Adicionalmente, es importante aclarar que si bien D3 y D5 no mencionan la caracterización de la forma cristalina reclamada, es bien conocido en el estado de arte que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Existen diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR la espectroscopia Raman⁶. Por lo tanto, la obtención de las formas cristalinas de un compuesto corresponde a la experimentación normal y de rutina que se realizan al momento del desarrollo de compuestos farmacéuticos, y sería obvio obtener dichas formas por la persona versada en la materia a partir del estado del arte.

Las reivindicaciones dependientes 2 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 D5: Reiv. 1) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

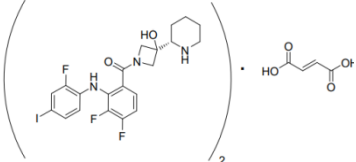
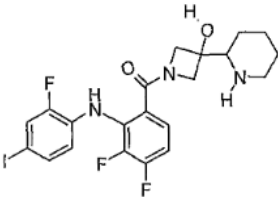
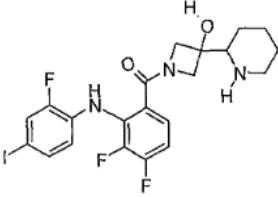
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 7 (NC2021/0016706 del 09 de diciembre de 2021) refiere a: “*Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 designada como forma A de fórmula (...)*”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

⁶ Lee, E. H. (2014). *A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection*. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 9(4), 163–175. doi:10.1016/j.ajps.2014.05.002 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087614000245#:~:text=2,-.What%20is%20polymorphism%3F,differ%20in%20their%20physical%20properties>.

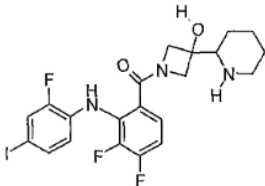


Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D3	D4
Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 designada como forma A de fórmula  en donde el Compuesto I es (S)- [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]- metanona, el proceso comprende:	Métodos para preparar el compuesto  (Ejem. 228, Parr. 00213)	Método para preparar sales (Pág. 122)
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 recoger los cristales resultantes de la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A.	 (...)sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido fumárico (Ejem. 228, Parr. 0087, 213, 216)	La preparación de la sal también se puede llevar a cabo en un solvente donde un componente (generalmente el contraión) y la sal son solubles, siempre que se pueda hacer un contacto adecuado (por ejemplo, mediante agitación) entre la solución y el componente insoluble para que este último reaccione. y pasar a la solución como su sal. Generalmente, los ácidos de contraiones se disuelven en solventes polares, en los que muchos API desarrollados recientemente no son muy solubles. (Pág. 122)

D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque divulga métodos para preparar compuestos derivados de azetidina mediante procedimientos sintéticos o mediante métodos conocidos por los



expertos en la técnica; particularmente describe 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. Los compuestos de la invención incluyen sales de *adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido fumárico* (Resumen, Ejem. 228, Párr. [0087, 213, 216).



Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el método divulgado de D4 consiste en que se selecciona el anión fumarato y se especifican las etapas para preparar la sal cristalina deseada.

No se evidencia un efecto asociado al seleccionar el anión fumarato y especificar las etapas para preparar la sal cristalina deseada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D3 para proporcionar un método alternativo?

Sin embargo, incluir las etapas para preparar una sal cristalina deseada, esta divulgado en D4 que se refiere a 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). A lo largo del documento se describen los métodos tradicionales para sintetizar sales de compuestos polimórficos, entre estos métodos menciona que la preparación de la sal también se puede llevar a cabo en un solvente donde un componente (generalmente el contraión) y la sal son solubles, siempre que se pueda hacer un contacto adecuado (por ejemplo, mediante agitación) entre la solución y el componente insoluble para que este último reaccione, y pasar a la solución como su sal. Generalmente, los ácidos de contraiones se disuelven en solventes polares, en los que muchos API desarrollados recientemente no son muy solubles (Pág. 122). Además, se reitera que D3 enseña que dentro de sus posibilidades se incluyen sales formadas con ácido fumárico (Párr. [0087]), y que la persona versada en la materia está en capacidad de identificar y seleccionar la sal más favorable, de manera rutinaria, de acuerdo con la propiedad fisicoquímica que se desee mejorar⁴ (Paulekuhn, G. S. et al).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las etapas para preparar la sal cristalina deseada de D4, junto con modificaciones rutinarias en el método de D3 que menciona los precursores apropiados, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

6. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	WO07044515	1-7	Nivel inventivo
D4	Brittain, H.G.	7	Nivel inventivo
D5	WO2014027056	1-6	Nivel inventivo

7. Argumentos con respecto a la patentabilidad de la solicitud

El solicitante argumenta lo siguiente:

- “(…) 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
- “(…) los documentos de Paulekuhn y Gould no son más relevantes que cualquier

Página 7 de 13



Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

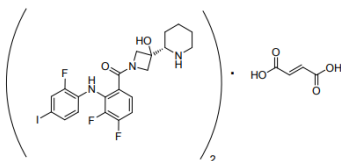
documento del arte previo sobre ingeniería de cristales. Una persona medianamente versada en la materia no hubiera estado particularmente guiada a la formación de sales al enfrentarse al problema técnico objetivo planteado.

- *“(…) 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.*
- *“(…) Aunque la motivación exista, el comportamiento de una sal estudiada es complicada y sus resultados son completamente impredecibles (…) a 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 (... las propiedades de las sales y sus formas cristalinas también son impredecibles.”*
- *“(…) la sal de fumarato del compuesto reclamado presenta la ventaja de producir de manera consistente la Forma cristalina A independientemente del disolvente empleado. (...) 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.*
- *“(…) 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*
- *“(…) 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.*

Frente a los anteriores señalamientos este Despacho señala lo siguiente:

- Comentarios con respecto a la sal de fumarato del compuesto:

Se reitera que D3 es pertinente para afectar la patentabilidad del compuesto



sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)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-co4). Adicionalmente, este Despacho encuentra pertinente el traslado de un nuevo documento 5, el cual afecta la patentabilidad de la solicitud de acuerdo con lo mencionado en el numeral 5.1 del presente Oficio. Se destaca que D5 demuestra el interés particular que se tendría para desarrollar y probar formas salinas adecuadas para encontrar una óptima al momento de

Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

ser formulada para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. D5 se refiere a composiciones que comprenden cobimetinib (el compuesto activo de la solicitud bajo estudio) y vemurafenib y su uso en el tratamiento de condiciones patológicas, como el cáncer (Resumen, Reiv. 1) y explícitamente señala que dichas composiciones pueden ser formuladas como distintas sales, entre las que se encuentra la sal de fumarato (Párr. 0080, 0155).

- Comentarios con respecto a la forma cristalina del compuesto:

Ahora bien, con respecto a la forma cristalina específicamente reclamada, es conocido en el estado del arte diversos documentos que mencionan la importancia del polimorfismo en la industria farmacéutica y como la detección de polimorfos es una parte esencial de proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Distintos polimórficos de un mismo compuesto se pueden obtener cuando se ajustan las condiciones externas adecuadas. Así mismo, se destacan una variedad de propiedades que se pueden modificar eligiendo diferentes formas polimórficas. En consecuencia, una persona versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar la forma polimórfica de interés de acuerdo con el proceso de desarrollo del fármaco deseado⁶. (Tabla 1, Pág 167 de Lee, E. H et al).

Así mismo, se destaca que en D3 se obtienen sólidos cristalinos de los compuestos sintetizados (Párr. 00208, 322, 358, 370). Razón por la cual, la persona versada en la materia esperaría obtener cristales del compuesto deseado.

- Comentarios con respecto al método para obtener la sal de fumarato cristalina del compuesto:

Con respecto al método reclamado, es pertinente mencionar que, aunque D4 no enseña de manera puntual la sal 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 como 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. Así mismo, se destaca lo mencionado en la página 122 de D4 *“Es una práctica común examinar un nuevo API para obtener sus formas salinas adecuadas, particularmente cuando el API es una base libre y existe la posibilidad de mejorar sus propiedades mediante la combinación con un anión. En principio, el cribado de la sal se lleva a cabo normalmente junto con la cristalización del producto de sal, para lo cual los métodos de cristalización en solución son, con mucho, los más comunes. Esto ofrece la posibilidad de un proceso de cristalización y preparación de sal en un solo recipiente, en el que el API de base libre y el anión se combinan en solución y el producto de sal se cristaliza posteriormente mediante uno de los métodos descritos (...) La detección de sal generalmente consiste en probar el API con una selección de contraiones apropiados en una gama limitada de solventes. En la práctica, la selección del solvente está limitada por la compatibilidad con el API y el contraión para permitir una perspectiva razonable de que la sal pueda formar”*.

Esta oficina aclara que para una persona versada en la materia no sería sorprendente obtener distintas sales de 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 (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-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, son el

Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

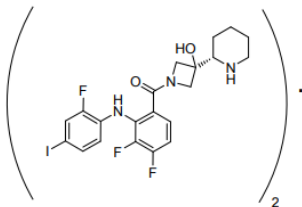
resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la presente solicitud, y el efecto de sus formas salinas en las propiedades fisicoquímicas del activo, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar 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.

- Comentarios con respecto Paulekuhn, G. S. et al y Gould, P.L:

Contrario a lo que menciona el solicitante, este Despacho encuentra pertinente la mención de dichos documentos para evidenciar el conocimiento previo de la persona normalmente versada en la materia. Estos documentos permiten establecer que es de amplio conocimiento e interés el desarrollo y obtención de sales de compuestos con interés farmacéuticos, con lo cual se establece el punto de partida e interés claro al querer obtener una sal de compuesto en particular.

- Comentarios adicionales

Este Despacho destaca que de ninguna manera se está realizando un análisis retrospectivo de la solicitud bajo estudio. Los documentos citados en el examen anticipan el alcance de la solicitud afectando el nivel inventivo de la misma, así pues, es evidente a lo largo del presente Oficio el amplio conocimiento en el estado del arte del compuesto



, así como el desarrollo e interés en obtener sus sales y compuestos polimórficos, junto con su aplicación específica para el tratamiento de numerosas enfermedades. Adicionalmente, se desataca el conocimiento de la persona versada en la materia al enfrentarse al problema técnico de la solicitud, y cómo junto a los documentos citados, hubiera llegado al alcance de la solicitud.

Ahora bien, con respecto a las enseñanzas mencionadas por el documento WO 2019/086469, este Despacho señala que tal y cómo lo indica el solicitante, la publicación del mismo es posterior al de la solicitud bajo estudio, por lo cual sus enseñanzas no pueden ser consideradas pertinentes para la evaluación de la patentabilidad de la solicitud bajo estudio. Además, se le recuerda al solicitante que cada solicitud de patente es independiente y debe cumplir con los requisitos de patentabilidad establecidos en la D.A. 486.

Por último, se destaca que la solicitud de patentes corresponde a un trámite de carácter nacional, por lo cual este Despacho cuenta con plena autonomía para realizar el examen de patentabilidad respectivo cumpliendo la normativa establecida en la D.A. 486. Por lo tanto, decisiones emitidas en demás jurisdicciones no son de carácter vinculante al momento de analizar una solicitud.

Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0000086		3°		4°		5°	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, GDC-0973, fumarate, RO5514041, COTELLIC.					
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	17/04/2014	-	-				A	
	WO07044515	19/04/2017	1-7	Resumen, Ejem.228 Párr. [0087,216]				Y	
Orbit	EP1934174	25/06/2008	-	-				A	
	EP2101759	23/09/2009	-	-				A	
STN	WO2014138279	12/09/2014	-	-				A	
	US20140271634	18/09/2014	-	-				A	
ISR	WO2008076415	26/07/2008	-	-				A	
	Yu L., et al	06/1998	-	-				A	
SIPI	15016085	27/01/2015	-	-				A	
DERWENT	WO2011033255	24/03/2011	-	-				A	
	WO2010080409	15/07/2010	-	-				A	
Google patents	US2009/0156576	18/06/2009	-	-				A	
PUBCHEM	WO2014027056	03/04/2014	1-6	Resumen, Párr. 0080, 0155				Y	
	US7803839	18/06/2009	-	-				A	
	US8362002	27/10/2011	-	-				A	
Google Academic	Brittain, H.G	2009	7	Todo el documento, Pág. 1-4; Tabla 2				Y	
	Bastin, R. J., et al	2000	-	-				A	
	Caira, M. R.		-	-				A	
	Paulekuhn, G.	1998	-	-				A	
	S. et al	2007	-	-				A	
	Gould, P.L		-	-				A	
	Hoeflich, K. P., et al	11/1986	-	-				A	
		2011	-	-				A	
	Akinleye, A.,et al	2013	-	-				A	
	Saal, C.,et al		-	-				A	



Oficio N° 16317 de 6 de octubre de 2022

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

	Lee, E. H et al	2013 2014	-	-	A A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	Yu L et al. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy <i>Pharmaceutical Science & Technology Today</i> Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-12			
	O	Brittain, H.G. (2009) <i>Polymorphism in pharmaceutical Solids</i> , Informa Healthcare, 2 edition, pp 1-229			
	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Bastin, R. J., Bowker, M. J., & Slater, B. J. (2000). <i>Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities</i> . <i>Organic Process Research & Development</i> , 4(5), 427–435. doi:10.1021/op000018u https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/op000018u			
		Caira, M. R. (1998). <i>Crystalline Polymorphism of Organic Compounds</i> . <i>Design of Organic Solids</i> , 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). <i>Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database</i> . <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 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. <i>International Journal of Pharmaceutics</i> , 33(1-3), 201–217. doi:10.1016/0378-5173(86)90055-4 https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cobimetinib-Fumarate#section=FDA-Orange-Book-Patents			
		Hoefflich, K. P., Merchant, M., Orr, C., Chan, J., Den Otter, D., Berry, L., ... Belvin, M. (2011). <i>Intermittent Administration of MEK Inhibitor GDC-0973 plus PI3K Inhibitor GDC-0941 Triggers Robust Apoptosis and Tumor Growth Inhibition</i> . <i>Cancer Research</i> , 72(1), 210–219. doi:10.1158/0008-5472.can-11-1515 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22084396/			
		Akinleye, A., Furqan, M., Mukhi, N., Ravella, P., & Liu, D. (2013). <i>MEK and the inhibitors: from bench to bedside</i> . <i>Journal of Hematology & Oncology</i> , 6(1), 27. doi:10.1186/1756-8722-6-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23587417/			
		Saal, C., & Becker, A. (2013). <i>Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book</i> . <i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 49(4), 614–623. doi:10.1016/j.ejps.2013.05.026 https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098713002170			
		Lee, E. H. (2014). <i>A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection</i> . <i>Asian Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 9(4), 163–175. doi:10.1016/j.ajps.2014.05.002 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087614000245#:~:text=2.-,What%20is%20polymorphism%3F,differ%20in%20their%20physical%20properties.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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. “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. “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: (29/08/2022)					

