

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**GILEAD SCIENCES, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR ALAFENAMIDA**".-Clase **C07D 473/34**.-Expediente No. **NC2022/0003016**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 19 de julio del 2022.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11171** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, el examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción y siguiendo la sugerencia del Examinador, me permito señalar que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

**"MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR
ALAFENAMIDA"**

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción en este aspecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

Es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado** que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico. Las modificaciones se explican a continuación:

- Las **reivindicaciones 2 y 4** fueron eliminadas.
- En la **reivindicación 1**, se reemplazó “*un solvente adecuado*” por acetonitrilo, se indicó que la solución incluye uno o más cristales de hemifumarato de tenofovir alafenamida (TAF), y se incluyó la proporción entre hemifumarato de TAF y ácido fumárico. Estas modificaciones encuentran soporte en la reivindicación 2, y el ejemplo 2 de la descripción actualmente presentadas.
- En la **reivindicación 5** (ahora reivindicación 3) se incluyó que la solución incluye uno o más cristales de hemifumarato de TAF, y la proporción de este respecto al ácido fumárico, de acuerdo con las enseñanzas del ejemplo 2 de la descripción.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado está conformado por **4 reivindicaciones** que cuentan con pleno sustento en la descripción, por lo que no amplían el alcance de la solicitud tal como se presentó. Por lo tanto, se cumple completamente con las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio estudiado, el examinador realiza las siguientes observaciones:

- *“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.”*

En este aspecto, por favor note que las dos reivindicaciones independientes del capítulo reivindicatorio modificado contienen las características técnicas esenciales de los métodos que se desean proteger, definidas como los pasos y condiciones necesarios para ejecutarlos. En este sentido, las nuevas reivindicaciones 1 a 3 indican claramente que el método comprende mezclar los componentes a) a d), y posteriormente someter dicha

mezcla a las condiciones de temperatura indicadas para la cristalización, donde se mantiene una proporción 2:1 entre el hemifumarato de TAF y el ácido fumárico.

Siendo así, las reivindicaciones independientes contienen las características técnicas necesarias para definir adecuadamente la invención, por lo que solicito que se retire esta objeción.

- *"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."*

Atendiendo a la sugerencia del examinador, la proporción 2:1 entre el hemifumarato de TAF y el ácido fumárico fue incluida en las reivindicaciones independientes, superando esta objeción.

- *"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 este aspecto, por favor note que la reivindicación 4 fue eliminada. Ahora, sobre las actuales reivindicaciones 1 y 5 (nuevas reivindicaciones 1 y 3), me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador.

Contrario a su opinión, los métodos reivindicados **si están definidos como una secuencia lógica de etapas**, las cuales son preparar mezclar los componentes indicados, manteniendo una proporción 2:1 entre hemifumarato de TAF y ácido fumárico; y posteriormente llevar dicha mezcla a la temperatura indicada para poder cristalizar el compuesto de interés. Asimismo, las condiciones necesarias también son incluidas en las reivindicaciones, pues se especifican proporciones entre componentes, las temperaturas y los solventes adecuados para llevar a cabo los métodos de interés. Por lo tanto, la persona versada en la materia puede entender cuáles son las condiciones adecuadas y así replicar los métodos reclamados, sin que ello implique una mayor actividad intelectual, mucho menos una actividad inventiva.

Adicionalmente, requerir que se incluyan más características técnicas específicas resultaría en una reducción injusta del alcance de esta solicitud, facilitando que terceros se aprovechen indebidamente de los desarrollos divulgados.

En vista de todo lo anterior, amablemente solicito que se retire esta objeción.

- *"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."*

En este aspecto, por favor note que el capítulo reivindicatorio modificado comprende únicamente dos reivindicaciones independientes, las reivindicaciones 1 y 3 (correspondientes a las actuales reivindicaciones 1 y 5), que se refieren a dos métodos **distintos** para obtener el hemifumarato de TAF, definidos por el uso de distintas condiciones y solventes. Por lo tanto, la información indicada en estas reivindicaciones no es repetitiva, y no tienen el mismo alcance, por lo que no existe ninguna falta de concisión. En consecuencia, solicito que esta objeción sea retirada.

- *"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."*

Por favor note que la reivindicación 4 fue eliminada y que la expresión "un solvente adecuado" fue reemplazada por "acetonitrilo" en la reivindicación 1, por lo que se ha superado esta objeción.

- *"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."*

Frente a esta objeción, me permito señalar que los solventes señalados en la actual reivindicación 5 (ahora reivindicación 3) corresponden a una generalización razonable de solventes que pueden ser empleados en el mismo proceso a partir de los ejemplos de la descripción en los que se usa acetonitrilo. En este sentido, es necesario resaltar que las reivindicaciones no se pueden limitar a las realizaciones ejemplificadas, que en este caso implicaría restringirse al uso de acetonitrilo.

Es más, la selección de un solvente adecuado para este caso basado en el uso de acetonitrilo tendría que considerar que tenga una temperatura de ebullición adecuada para poder ser calentado hasta a 70°C y lograr la cristalización. En este sentido, todos los solventes indicados en la actual reivindicación 5 tienen una temperatura de ebullición cercana a la del acetonitrilo, por lo que la persona versada estaría en capacidad de replicar los ejemplos con los distintos solventes indicados y lograr obtener los mismos resultados.

Por lo tanto, la actual reivindicación 5 (ahora reivindicación 3) presenta una razonable generalización de las enseñanzas de la descripción, por lo que solicito que se retire esta objeción.

Por todos los argumentos presentados arriba, el capítulo reivindicatorio es completamente claro y conciso en la definición de los métodos para obtener hemifumarato de TAF, superando las objeciones planteadas por el examinador y cumpliendo con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador asegura que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo dadas las enseñanzas de D1 (US7390791) y D2 (US2009/0176983).

En este aspecto, el examinador señala que D1 es el estado del arte mas cercano ya que divulga un método para preparar fumarato de TAF, que se diferencia de los métodos reclamados en las actuales reivindicaciones 1 y 5 en que esta solicitud usa hemifumarato de TAF en la etapa de cristalización (Reiv. 1) o de mezcla (Reiv. 5). Adicionalmente, la reivindicación 5 se diferencia en que la cristalización se hace a una temperatura entre 0°C y 70°C.

Sin embargo, el examinador considera que no hay evidencias de que dichas diferencias proporcionen un efecto técnico, y que además la inclusión de hemifumarato de tenofovir disoproxilo en la etapa de cristalización, así como las temperaturas indicadas, ya habían sido divulgadas por D2, que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxilo.

Por lo anterior, el examinador concluye que la persona versada en la materia habría estado motivada a incluir el cristal semilla de hemifumarato para cristalizar más hemifumarato a 60°C de D2 en el método de D1, para llegar de forma obvia a esta invención.

Frente a los anteriores señalamientos, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador pues, contrario a lo que indica, D1 y D2 no son suficientes para anticipar de manera obvia la invención.

5.1.El problema técnico y el desarrollo de la invención de esta solicitud

En primer lugar, es necesario aclarar que el problema técnico objetivo abordado por esta solicitud **no es** proporcionar un método alternativo para preparar **cualquier** hemifumarato, sino proporcionar un método para preparar **hemifumarato de tenofovir alafenamida** en el que se **eliminan las impurezas diastereoméricas asociadas a tenofovir alafenamida**.

Adicionalmente, el hemifumarato de tenofovir alafenamida es un compuesto que no era conocido en el arte hasta su desarrollo por parte del solicitante. De hecho, la forma anterior conocida del tenofovir alafenamida (TAF) era el monofumarato de TAF, también desarrollado por el Solicitante, el cual se ha demostrado que es estable en 17 solventes distintos en los que no se evidenció ninguna conversión del monofumarato al hemifumarato de TAF. Adicionalmente, el solicitante también usó estequiometría de reactivos y solventes similares a los conocidos para la preparación de hemifumarato de tenofovir disoproxilol (TD), pero estas condiciones no llevaron a la obtención del hemifumarato de TAF.

Debido a las dificultades para obtener el hemifumarato de TAF mediante métodos y condiciones conocidas en el arte, la primera obtención de este compuesto fue un resultado inesperado de un experimento para la preparación de monofumarato de TAF. En dicho experimento, que se reprodujo en el ejemplo 1 de esta solicitud, se intentó preparar dicho monofumarato deliberadamente enriquecido con monofumarato de GS-7339 (la principal impureza distereoisomérica del TAF). En el momento, los inventores no fueron conscientes de que habían preparado una nueva forma hemifumarato, sino que fueron necesarias pruebas adicionales para reconocer este resultado sorprendente e inesperado.

Lo anterior es un precedente empírico de que los conocimientos existentes en el arte previo al desarrollo de esta invención no son suficientes para el desarrollo de los métodos reclamados en esta solicitud, evidenciando la presencia de una actividad inventiva que no habría sido fácilmente prevista u obtenida por la persona versada en la materia.

5.1.1. Las ventajas técnicas del hemifumarato de TAF

Adicional a los precedentes empíricos sobre la inventividad de la presente invención, también es necesario resaltar que el hemifumarato de TAF por sí mismo también tiene ventajas técnicas. Como se expresa, por ejemplo, en los párrafos 33 y 64 a 67 de la solicitud PCT equivalente, el hemifumarato de tenofovir alafenamida es una forma optimizada de tenofovir alafenamida, pues exhibe una estabilidad térmica, química y termodinámica aumentada, junto con una mejorada capacidad para eliminar las impurezas diastereoméricas del TAF, tal que pueden ser fácilmente separados.

Los datos de la tabla 2 de la descripción actualmente presentada (reproducida a continuación) soportan las características de purga arriba mencionadas, pues el hemifumarato de TAF (lote 2) logró purgar la impureza diastereomérica hasta una décima parte de su valor inicial, mientras que la forma de monofumarato (lote 1) tan solo pudo reducir en 2% la concentración de GS-7339.

Lote	Impureza diastereomérica en el material de partida	Solvente	Carga de ácido fumárico (equivalente en mol)	Producto obtenido	Impureza diastereomérica en el producto
1	9,3%	ACN	0,9	Forma de monofumarato	7,6%
2	10,0%	ACN	0,5	Forma de hemifumarato	0,65%

Adicionalmente, en la descripción se menciona que al comparar la estabilidad química de las formas de hemifumarato y monofumarato de TAF, como se muestra en la tabla (reproducida abajo), se encontró que el hemifumarato es mucho mas estable químicamente, tiene una mayor estabilidad para almacenamiento por periodos largos y con una degradación significativamente menor que la forma de monofumarato. Dichas comparaciones se evaluaron en condiciones de temperatura, humedad relativa, y con el contenedor abierto o cerrado.

Condición de almacenamiento	Puntos de tiempo (semanas)	Forma de monofumarato		Forma de hemifumarato	
		% TA*, Área Normalizada	% Total de productos de deg.	% TA, Área Normalizada	% Total de productos de deg.
40°C / 75% HR Tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	97,0	0,87	98,4	0,14
	2	96,6	1,18	98,5	0,14
	4	96,4	1,49	98,4	0,25
	8	95,4	2,36	98,0	0,49
40°C / 75% HR Tapa abierta	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	1	96,9	0,90	98,5	0,15
	2	96,6	1,10	98,5	0,14
	4	96,2	1,67	98,4	0,26
	8	95,0	2,74	98,1	0,50
70°C Tapa cerrada	0	97,1	0,69	98,4	0,05
	2	96,2	1,83	98,5	0,22
	4	93,3	4,78	98,4	0,33

*TA: Tenofovir Alafenamida

De acuerdo con estos datos, resulta evidente que la forma de hemifumarato es superior que la forma monofumarato, incluso en condiciones extremas.

Aunado a lo anterior, la evaluación termodinámica del hemifumarato de TAF mostró que es termodinámicamente estable en la mayoría de los solventes, como acetonitrilo (ACN), tolueno, acetato de etilo, metil terc-butil éter (MTBE), acetona, THF y 2-metil -THF. Adicionalmente, la descripción de esta solicitud divulga experimentos en los que se demuestra que el monofumarato de TAF no es estable en estos solventes. Es más, en estos experimentos (realizados después de la invención del hemifumarato de TAF), se encontró que el monofumarato se transformó completamente en hemifumarato cuando se disolvía en THF y 2-metil-THF, y parcialmente al disolverse en ACN, acetato de etilo, MTBE y acetona, así como a temperatura ambiente. Por lo tanto, la forma de hemifumarato resulta más estable.

Además de lo anterior, y como se muestra en los datos de DSC, la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida tiene un punto de fusión aproximadamente 10 °C más alto que el de la forma de monofumarato, lo que indica que la forma de hemifumarato tiene una estabilidad térmica mejorada en comparación con la forma monofumarato.

5.2.Las enseñanzas de D1 no son suficientes para anticipar la presente invención.

Habiendo esclarecido los avances técnicos, el problema resuelto y las ventajas logradas con la invención de esta solicitud, es importante agregar que el arte previo no comprende todas y cada una de estas características, por lo que es imposible que la invención fuera anticipada por los documentos citados por el examinador.

En este sentido, y acerca de las enseñanzas de D1, es necesario resaltar que dicho documento se dirige al **monofumarato de tenofovir alafenamida**, que es un compuesto completamente distinto al que se obtiene con los métodos de esta solicitud. Asimismo, este documento no hace mención alguna de la posibilidad de tener una forma de hemifumarato, ni de composiciones farmacéuticas que comprendan dicho compuesto.

Por favor note que la forma de hemifumarato presenta varias mejoras en cuanto a su mejora en estabilidad química, térmica y termodinámica, mejor reproducibilidad del proceso de obtención y uniformidad en el producto obtenido, respecto a la forma de monofumarato, las cuales fueron presentadas en detalle en la sección anterior, y no son sugeridas por este documento.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que el método usado para retirar las impurezas de la forma de monofumarato de acuerdo con D1 es la cromatografía de lecho móvil simulado. Esta técnica es poco deseable para producción a gran escala, y resulta

innecesaria cuando se usa la forma de hemifumarato, representando además una ventaja para la producción masiva, ya que permite obtener buenos resultados de pureza sin recurrir a pasos adicionales.

En vista de lo anterior, resulta evidente que D1 no contiene enseñanza ni divulgación alguna que sugiera cómo obtener nuevas formas de TAF que tengan estabilidad química, térmica y termodinámica mejoradas, ni cómo lograr una purga mas eficiente de contaminantes diastereoméricos indeseados, mucho menos la divulgación específica de la posibilidad de que todo ello sea logrado con hemifumarato de tenofovir alafenamida, del cual tampoco se hace mención o sugerencia para su obtención.

De hecho, teniendo en cuenta los desafíos experimentales a los que se enfrentaron los inventores detallados en la sección anterior, se sigue que previo a la invención del hemifumarato de TAF, la persona versada en la materia no habría podido obtener dicho compuesto mediante métodos obvios o conocidos, incluso si lo hubiera intentado y hubiera existido una motivación para hacerlo. Esta falta de un método conocido o un método aplicable en D1 confirma que los métodos reclamados no son obvios, y por tanto inventivos frente a este documento.

5.3.Las enseñanzas de D2 tampoco son suficientes para anticipar la presente invención

Ahora, respecto a las enseñanzas de D2, por favor note que este documento se refiere a la forma de hemifumarato de **un ingrediente activo distinto**, el tenofovir disoproxilo (TD). Dicha diferencia en el ingrediente activo habría desmotivado a la persona versada en la materia a consultar este documento, pues la existencia y las distintas propiedades físicas de distintos compuestos esté estrechamente relacionada a sus estructuras de estado sólido, que son únicas, inherentemente impredecibles, y no pueden ser extrapoladas entre compuestos con distintas estructuras químicas. En este sentido, se entiende que el hecho de que una forma de hemifumarato (de TD) se haya fabricado en D2 y se haya demostrado que mejora las propiedades higroscópicas o la estabilidad de la TD no significa que sea posible predecir que éste sería el caso del TAF.

De hecho, el tenofovir disoproxilo tiene varias propiedades diferentes a las del tenofovir alafenamida. Por ejemplo:

- 1) **Efecto del agua:** La formación de hemifumarato de TD se ve favorecida por el uso de agua como disolvente en el experimento de la página 9 de D2 (véase la Tabla 4 y los párrafos [0119]-[0121] de D2). Sin embargo, el agua no es uno de los disolventes en los que el monofumarato de TAF se convierte en hemifumarato de TAF ni parcial ni completamente, por lo que la formación de dicha forma no se favorece con agua como disolvente.

- 2) **Efecto del acetonitrilo:** el monofumarato de TD es estable en acetonitrilo. Como se indica en el párrafo [0121] de D2, los experimentos en acetonitrilo no hicieron que el monofumarato de TD se convirtiera en hemifumarato de TD, incluso después de 2 o 10 días. En contraste, el TAF muestra el comportamiento opuesto, pues se encontró que el monofumarato de TAF suspendido en acetonitrilo se transforma parcialmente en la forma de hemifumarato.
- 3) **Efecto sobre el punto de fusión:** El hemifumarato de TAF ha demostrado tener un punto de fusión mucho más alto que el monofumarato de TAF, lo que indica una mayor estabilidad térmica del hemifumarato de TAF (el punto de fusión del monofumarato de TAF es de $\sim 120^{\circ}\text{C}$ y el punto de fusión del hemifumarato de TAF, como se indica en la presente solicitud, es de $\sim 131^{\circ}\text{C}$, una diferencia de $\sim 11^{\circ}\text{C}$). Por el contrario, el monofumarato de TD y el hemifumarato de TD tienen puntos de fusión prácticamente idénticos de $\sim 117^{\circ}\text{C}$. Además, el hemifumarato de TD se caracteriza por un DSC con un inicio de $105,3^{\circ}\text{C}$ y un pico característico de $117,0^{\circ}\text{C}$ (véase D2, párrafo [0034]), mientras que el monofumarato de TD presenta un DSC con un inicio a alrededor de 116°C y un pico de absorción a alrededor de 118°C (véase D2, párrafo [0007]), lo que indica una menor estabilidad térmica de la forma de hemifumarato de TD. Así pues, a diferencia del hemifumarato de TAF, no hay pruebas de que el hemifumarato de TD sea más estable térmicamente que el monofumarato de TD.
- 4) **Efecto sobre la higroscopicidad:** D2 establece que el hemifumarato de TD es ventajoso sobre el monofumarato de TD porque es menos higroscópico. El párrafo [0144] de D2 compara las propiedades higroscópicas de las dos formas y explica que, utilizando la sorción dinámica de vapor, el monofumarato de TD tenía una entrada de vapor total elevada e indeseable del 4%, mientras que el hemifumarato de TD tiene una entrada de vapor total de sólo el 0,8%, una reducción del 80%. Sin embargo, las propiedades higroscópicas de los fumaratos de TAF son muy diferentes de las de los fumaratos de TD: las propiedades de sorción de agua del hemifumarato de TAF son casi idénticas a las del monofumarato de TAF. El monofumarato de TAF tiene una absorción total de vapor de sólo el 0,8% y el hemifumarato de TAF tiene una absorción total de vapor similar del 0,65% (véase el párrafo [0068] de la presente solicitud). Por lo tanto, a diferencia de la DT, del monofumarato de TAF posee buenas propiedades higroscópicas y el hemifumarato no es significativamente diferente en este aspecto.

Por lo tanto, las propiedades del TD y sus fumaratos no pueden extrapolarse al TAF y sus fumaratos. En consecuencia, la persona versada en busca métodos para preparar una nueva forma de un ingrediente activo conocido con propiedades físicas mejoradas no habría recurrido a un documento relativo a otro ingrediente activo simplemente porque este último estuviera en forma de hemifumarato.

Siendo así, la persona versada no habría esperado que cualquier propiedad (y mucho menos cualquier propiedad mejorada) asociada con el hemifumarato de TD fuera relevante para el hemifumarato de TAF. Por lo tanto, la persona versada no habría sido capaz de predecir, con una expectativa razonable de éxito, que cualquier forma particular de TAF, y mucho menos una forma de hemifumarato, existiría, y si existiera, que mostraría propiedades mejoradas en relación con la forma de monofumarato.

Por todo lo anterior, resulta evidente que las divulgaciones de D2 son claramente insuficientes para anticipar la invención reclamada con todas sus características.

5.4. La combinación de D1 y D2 tampoco permite llegar la invención reclamada

En este aspecto, el examinador asegura que como D1 divulga el monofumarato de TAF, y D2 divulga el uso de semillas de hemifumarato, resultaría obvio combinar dichos documentos para llegar al método de obtención de hemifumarato de TAF tal como se reivindica.

Sin embargo, y como ya se ha resaltado, dicha combinación no llevaría inequívocamente a esta invención. En primer lugar, quisiera llamar la atención a la sección 5.1.2., en la que se indicó que el uso de condiciones de reacción y estequiometría conocidas para TD no permitieron obtener hemifumarato de TAF.

Por lo tanto, incluso si la persona versada en la materia hubiera tenido la motivación para obtener el hemifumarato de TAF, la evidencia presentada en las secciones anteriores demuestra que previo al desarrollo de esta invención no existía un método conocido para preparar este compuesto con la expectativa de lograr alguna ventaja asociada a la estabilidad, pues ni D1 ni D2 hacen referencia al hemifumarato de TAF ni a cómo se puede mejorar la estabilidad.

A la luz de lo anterior, no sólo es sorprendente que se descubriera la forma particular de hemifumarato de tenofovir alafenamida, sino que el compuesto exhibe propiedades inesperadamente ventajosas sobre la forma de monofumarato, incluyendo una estabilidad química, térmica y termodinámica mejorada, y una capacidad mejorada para purgar el TAF de su impureza diastereomérica, lo que significa que puede separarse más fácilmente de las impurezas. Por lo tanto, los métodos de preparación del hemifumarato de tenofovir alafenamida de las presentes reivindicaciones poseen claramente un paso inventivo sobre las enseñanzas de D1 y D2.

En vista de lo anterior, particularmente de las falencias mutuas de D1 y D2, y la imposibilidad de combinar con éxito las enseñanzas de dichos documentos, resulta claro que la única forma de unir los dos documentos es teniendo conocimiento previo de la invención, lo que constituye un análisis en retrospectiva, que es una forma incorrecta de

analizar el nivel inventivo de una solicitud de patente. El ejercicio correcto implica que el examinador se ponga en la posición de la persona versada en la materia y evalúe si hubiera existido motivación para consultar y/o combinar, **con expectativa de éxito**, los documentos del estado del arte.

Al hacer el ejercicio correcto, el examinador reconocerá que la combinación de dichos documentos no es suficiente para anticipar sin lugar a ambigüedades, y con todas y cada una de sus características, la invención reclamada. Por lo tanto, esta no puede considerarse obvia, y por consiguiente es inventiva, por lo que solicito que se retire la objeción en este aspecto.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que los métodos reclamados, cumplen con el requisito de nivel inventivo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud

Por lo tanto, amablemente me permito solicitar que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder la protección solicitada.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **11171**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de la página **18** correspondiente al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **4 reivindicaciones.**

9. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**