

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0000086
Asunto: Solicitud de patente para: SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE
(S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-
HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA
Solicitante: EXELIXIS, INC
Fecha de solicitud: 5 de enero de 2018

RESPUESTA AL QUINTO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 16317, notificado el 06 de octubre de 2022 y para el cual solicité prórroga el 15 de diciembre de 2022

I. ARTE PREVIO

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

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

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	WO07044515	<i>"Azetidines as MEK inhibitors for the treatment of proliferative diseases"</i>	19 de abril de 2007
D4	Brittain, H.G.	<i>"Polymorphism in pharmaceutical solids"</i>	2009
D5	WO2014027056	<i>"combination therapies for melanoma comprising administering cobimetinib and vemurafinib"</i>	20 de febrero de 2014

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta el nivel inventivo de la sal de fumarato reclamada en la Reivindicación 1 a la luz de los documentos D3 y D5 en combinación con el conocimiento general de la técnica descrito en Paulekuhn, G. S. et al.¹ y en Gould, P.L.². Asimismo, insiste en que las enseñanzas de la Reivindicación 7 habrían sido anticipadas por los documentos D3 y D4. Difiero respetuosamente de esta opinión, y a continuación expongo nuevamente los argumentos por los cuales una persona versada en la materia no podría llegar de manera directa y sin ninguna ambigüedad a la invención aquí descrita a partir del arte previo citado, ni tampoco podría predecir los efectos técnicos alcanzados.

En primer lugar deseo llamar la atención del Examinador toda vez que en su Oficio responde a los argumentos presentados con respecto al nivel inventivo, pero no hace un análisis profundo de las inconsistencias encontradas con su manera de hacer el examen de patentabilidad a la presente invención en especial al emplear un análisis en retrospectiva, de esta manera una vez más se le reitera al Examinador que es evidente un análisis infundado toda vez que en el presente Oficio se afirma que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D3 consiste en que la presente invención reclama la sal de fumarato del compuesto 228 divulgado en D3, cuyo efecto técnico es el de mejorar sus propiedades higroscópicas al evitar la absorción de agua y así prevenir problemas de inestabilidad y dosificación de una dosis precisa de una composición.

Sin embargo y haciendo caso omiso a nuestros argumentos presentados anteriormente, el Examinador define nuevamente el problema técnico objetivo de la presente invención de la siguiente manera: “¿Cómo obtener sales con propiedades higroscópicas mejoradas del compuesto conocido previamente en D3?”. La formulación de dicho problema técnico en función de la solución proporcionada por la presente invención es prueba de un análisis sesgado, no solo porque ya de antemano cataloga los compuestos en sales sino porque además exige que presenten un efecto mejorado, lo cual, de manera respetuosa, invitamos al Examinador nos indique en qué lugar de la Decisión 486 de 2000 se menciona este requisito para reconocer el nivel inventivo de una solicitud o por lo menos que nos especifique en donde la Guía de la SIC lo requiere.

¹ 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>

² 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>

Así las cosas, es evidente que el Examinador no debió definir el problema técnico objetivo como la búsqueda de una sal en primer lugar, puesto que esta corresponde a la solución encontrada en la presente invención y en segundo lugar, no debió incluir dentro de su problema técnico la condición que dicho efecto sea mejorado toda vez que el único requisito que el método problema-solución menciona para reconocer el nivel inventivo de una solicitud es que la presente invención no se derive de forma obvia del arte previo. Adicionalmente, vale la pena insistir en que para que el análisis de nivel inventivo fuera objetivo, el problema técnico debió formularse únicamente en términos del efecto técnico encontrado, (no mejorado) por ejemplo, de la siguiente manera: ¿Cómo modificar los compuestos en D3 para producir una forma farmacéuticamente útil para desarrollo comercial?

Una vez redactado el problema técnico de manera objetiva y no sesgada, se hace claro que una persona medianamente versada en la materia, en vista de D3 y/o D5, se habría enfrentado al problema de producir un compuesto farmacéuticamente útil para el desarrollo comercial. El Examinador no ha identificado ninguna razón por la cual el experto en la materia se apartaría de la clara enseñanza de D3 la cual se reitera es la obtención de la sal de clorhidrato allí descrita, o sencillamente explicar en detalle por qué el experto en la materia produciría una sal de fumarato, más particularmente una sal de hemifumarato, e incluso más particularmente una sal de hemifumarato cristalina de Forma A, si claramente el arte previo le indica una sal de clorhidrato. En este sentido vale la pena resaltar que el Examinador ha señalado declaraciones generales en la técnica, pero no ha identificado ninguna preocupación con respecto a la sal de HCl en D3 ni ninguna expectativa razonable de propiedades ventajosas para la sal de fumarato.

Como reconoció el Examinador, D3 y D5 no revelan una sal de hemifumarato de Forma A del compuesto reivindicado, que se conoce como cobimetinib. D3 proporciona, en el párrafo [0103], una lista de más de 40 ejemplos de posibles sales de adición de ácido, así como numerosas posibles sales de adición de base. D3 no establece que ninguna de las sales descritas en el párrafo [0103] se haya elaborado (aparte de la sal de clorhidrato) o que se pueda esperar que tenga propiedades beneficiosas, si se elabora. Además, el ácido fumárico es solo uno de estos muchos ejemplos y no se destaca entre ellos por ser de interés. Del mismo modo, D5 enumera el "*fumarato*" como simplemente uno de una larga lista de sales ejemplares. De acuerdo con lo anterior, insistimos en el hecho que no habría sido predecible que una sal de fumarato, y mucho menos una sal de hemifumarato, resolvería el problema al que se enfrenta el experto al proporcionar una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib que no es

higroscópica, es termodinámicamente estable, se forma consistentemente en la fabricación y consistentemente producido como una forma polimórfica monocristalina.

Por otra parte, deseo señalar que, aunque en el campo técnico de la invención más específicamente en la industria farmacéutica, es común estar motivado para producir sales farmacéuticamente útiles, de hecho, se afirma que el problema técnico objetivo resuelto por la presente invención es precisamente, la producción de una forma farmacéuticamente útil de los compuestos en D3, se aclara que una motivación para resolver el problema técnico **no hace obvia la solución a ese problema**. Si bien la motivación puede existir, el desempeño real de un estudio de sal es complejo y los resultados son impredecibles. Se debe realizar una multiplicidad de pruebas y se deben equilibrar múltiples factores para determinar qué sales pueden ser farmacéuticamente útiles. De hecho, es posible que no se descubran sales con propiedades deseables.

Una persona versada en la materia entendería fácilmente que la estructura e incluso la simple existencia de formas polimórficas cristalinas, como la Forma A, no pueden conocerse a partir de la mera divulgación de un compuesto por su nombre o fórmula, como en D3 o D5. El polimorfismo es inherentemente impredecible y un alto porcentaje de pequeñas moléculas parecidas a fármacos no parecen mostrar polimorfismo, al menos no dentro de los límites de una experimentación razonable. Esto es más claro a la luz de las enseñanzas de *Cruz-Cabeza, et al*³. En donde al revisar el arte del polimorfismo, *Cruz-Cabeza, et al.* concluyen que "*cada compuesto constituye un nuevo desafío y la predicción y realización del polimorfismo específico sigue siendo un santo grial de las ciencias de los materiales*" (p. 8619), y "*el polimorfismo es impredecible sobre la base de la estructura molecular*" (p. 8633). La producción real de sales y formas cristalinas de las mismas a menudo puede ser desafiante e impredecible.

A diferencia de la infundada razón expuesta por el Examinador en su Oficio en donde asegura que: las enseñanzas mencionadas por el documento WO2019/086469 no pueden ser consideradas pertinentes para la evaluación de la patentabilidad de la solicitud bajo estudio toda vez que la publicación del mismo es posterior al de la solicitud bajo estudio, deseo señalar que dichas enseñanzas aunque sean posteriores si pueden ser útiles para demostrar o mejor corroborar lo que el Solicitante está argumentando, lo que se busca con estas enseñanzas es que se entienda que, tal y como lo encontró dicha solicitud, en la página 22 del documento

³ Cruz-Cabeza, A. J., Reutzel-Edens, S. M., & Bernstein, J. (2015). Facts and fictions about polymorphism. *Chemical Society Reviews*, 44(23), 8619-8635.

WO2019/086469, los inventores afirman que en los procesos para producir cobimetinib. *“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, ya sea en una cristalino o una forma de sal. Fallaron varias pruebas para precipitar la forma de sal de diferentes solventes, lo que resultó en una precipitación nula o insuficiente”*. Por lo tanto, la evidencia muestra que, en lugar de ser rutinario o predecible, los autores del documento WO 2019/086469 certifican que era desafiante e impredecible resolver el problema técnico de producir una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib, de hecho, el problema persiste y por eso se sigue trabajando en él.

La presente invención da una solución y a pesar de ser anterior a la solicitud del documento WO2019/086469 debido a que busca romper con el prejuicio técnico que se conoce. De hecho, si el Examinador leyera con atención y entendiendo el contexto de la presente invención y no solo los formalismos, analizaría que dicho problema técnico sigue siendo desafiante a pesar del hecho de que los solicitantes del documento WO2019/086469 tenían disponible una forma de sal publicada (a partir de la presente descripción), mientras que los inventores de la presente solicitud no tenían tal guía disponible para ellos.

Además, las propiedades de las sales y sus formas cristalinas también son impredecibles. La presente solicitud describe en los párrafos [00147] y [00148] cómo se evaluaron más de 15 formas de sal de cobimetinib. El ácido benzoico, el ácido malónico, el ácido mandélico, el ácido acético y el ácido orótico formaron sales amorfas, cristalinas o mixtas amorfas/cristalinas dependiendo del disolvente y las condiciones. Sin embargo, para la sal de fumarato, se produjo una forma monocristalina, la Forma A, consistentemente con una miríada de solventes y condiciones. Específicamente, en aproximadamente 3000 experimentos de cristalización de la sal de hemifumarato de cobimetinib, la forma A fue la única forma polimórfica observada.

La sal de hemifumarato de Forma A también poseía un equilibrio de propiedades deseables, siendo libre de disolventes, no higroscópica, termodinámicamente estable y con buena solubilidad en agua. La solubilidad, en particular, es altamente impredecible y se ve afectada por una compleja combinación de factores que incluyen polaridad, lipofilicidad, potencial de ionización y tamaño. (Véase, por ejemplo, Salt Selection in Drug Development, 2 de marzo de 2008, Lokesh Kumar, Aeshna Amin, Arvind K. Bansal, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, Volumen 32, Número 3, <https://www.pharmtech.com/view/salt-selection-drug-development>).

Así las cosas, es evidente que habría sido impredecible para un experto en la materia que la sal de fumarato de las presentes reivindicaciones conservara la mezcla de propiedades deseadas, mientras que otras sales no la tendrían. También habría sido impredecible que la sal de hemifumarato de forma A fuera la única forma observada en miles de experimentos de cristalización.

En segundo lugar, vale la pena mencionar que los efectos técnicos impredecibles y ventajosos de la sal de hemifumarato de Forma A cristalina reclamada instantáneamente, incluso en comparación con la sal de hemifumarato amorfa correspondiente y la sal de clorhidrato (HCl) correspondiente, se describen con más detalle con referencia a los datos experimentales proporcionados a continuación.

Tabla 2: Higroscopicidad (Sal de hemifumarato cristalino vs. sal HCl)

	Sal de hemifumarato cristalino	Sal HCl (amorfa)
GVS 40-90%RH	+ 0.26 wt%	+ 8.3 wt%

La sal de hemifumarato cristalina reivindicada instantáneamente se comparó con la correspondiente sal de HCl y se encontró inesperada y ventajosamente que no era higroscópica mientras que se encontró que la sal de HCl si era higroscópica. El aumento de peso debido a la absorción de agua de las sales se midió mediante sorción gravimétrica de vapor (GVS). En la Tabla 2 se proporciona una comparación de los datos de GVS para las dos sales. Cuando se sometió a un aumento de la humedad relativa del 40% al 90%, la muestra de sal de hemifumarato aumentó de peso solo un 0,26 %, mientras que la muestra de sal de HCl aumentó de peso un 8,3 %. La propiedad no higroscópica de la sal cristalina reclamada instantáneamente es ventajosa porque evita la absorción de agua, lo que puede generar problemas de estabilidad y problemas para proporcionar una dosificación precisa debido a la incertidumbre en cuanto al porcentaje de agua en una composición farmacéutica.

Así las cosas, vale al pena resaltar que para un experto en la materia hubiera sido impredecible, en vista de D3-D5, que la sal de fumarato resolvería los problemas de absorción de agua que ocurren con otras sales tales como la sal de HCl.

Tabla 3: Formas sólidas generadas bajo varias condiciones

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma identificada
Acetona 5ml, MeOH 6ml	72	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A

CAVELIER

ABOGADOS

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma identificada
ACN 4ml, MeOH 6ml	80	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MeOH 6 ml	78	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
EtOH 9 ml	42	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 10ml, MeOH 10ml	50	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 4ml, MeOH 4ml	110	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Dioxano 4ml, MeOH 4ml	150	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MEK 4ml, MeOH 4ml	180	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMA 2ml	730	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMF 1ml	300	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
NMP 1ml	560	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMSO 1ml	675	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Trifluoroetanol 5ml	68	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
2-metoxietanol 4ml	256	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
iPrOAc 5ml, MeOH 6ml	69	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
CH ₂ Cl ₂ 2ml, MeOH 6ml	75	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
MTBE 2ml, MeOH 6ml	85	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 4ml, DMA 1ml	200	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Ciclohexano 2ml, MeOH 6ml	65	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Tolueno 2ml, MeOH 6ml	90	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
tBuOEt 2ml, MeOH 6ml	60	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 10ml	25	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
N/A	50	templado por refrigeración del fundido de la Forma A	Amorfo
N/A	350	templado por refrigeración del fundido de la Forma A	Amorfo
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~20 min	Forma A
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~60 min	Forma AN + Amorfo
N/A	200	Molienda de la Forma A a temperatura ambiente durante ~120 min	Amorfo
MeOH 6ml, H ₂ O 2 ml	116	Reflujo, enfriamiento a temperatura	Forma A

Solvente	API (mg)	Condiciones	Forma identificada
		ambiente, evaporación	
EtOH 5ml, H ₂ O 1 ml	135	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 9ml, H ₂ O 1 ml	100	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
ACN 2ml, H ₂ O 2 ml	130	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Acetona 3ml, H ₂ O 3 ml	200	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 3ml, H ₂ O 3 ml	980	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Dioxano 2ml, H ₂ O 2 ml	160	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
ACN 6ml, H ₂ O 6 ml	520	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
Acetona 6ml, H ₂ O 6 ml	350	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
THF 1ml, H ₂ O 1 ml	300	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
DMA 1ml, H ₂ O 1 ml	260	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
NMP 1ml, H ₂ O 1 ml	280	80°C, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación	Forma A
IPA 3ml, H ₂ O 3 ml	177	80°C, enfriar a TA, sembrar con Forma A, evaporación	Forma A
IPA 9ml, H ₂ O 1 ml	80	80°C, enfriar a TA, sembrar con Forma A, evaporación	Forma A
H ₂ O 1 ml	200	Molienda de la Forma A en agua a temperatura ambiente durante 10 minutos	Forma A
IPA 4.5ml, H ₂ O 0.5 ml	80	Suspensión de forma amorfa con semillas de forma A	Forma A
THF 1ml, H ₂ O 1 ml	300	Reflujo, enfriamiento a temperatura ambiente, evaporación rápida	Forma A
Vapor agua	10	Muestra amorfa posterior a DVS	Amorfo + pequeña cantidad de Forma A
Vapor agua	10	Publicar muestra del formulario A de DVS	Forma A

Adicionalmente, el efecto técnico de la presente invención se muestra porque la sal cristalina reivindicada instantáneamente se obtuvo de forma inesperada y ventajosa como una forma polimórfica altamente estable (Forma A) que se producía consistentemente bajo una amplia gama de condiciones. Como se muestra en la Tabla 3, la sal cristalina de Forma A reclamada instantáneamente se produjo consistentemente bajo una amplia gama de condiciones y la forma amorfa se produjo solo bajo condiciones muy específicas (enfriamiento rápido o molienda mecánica). Además, como se muestra en las Tablas 4 y 5 a continuación, la sal cristalina de Forma A se mantuvo estable y no pasó a ninguna otra forma polimórfica cuando se suspendió en una variedad de disolventes a temperatura ambiente y a 50°C.

En contraste, la forma amorfa hizo la transición a una sal cristalina de Forma A bajo muchas condiciones (calentamiento, siembra, varias condiciones de solvente). Una vez más se reitera que habría sido impredecible para un experto en la materia que la sal de hemifumarato del Compuesto I pudiera obtenerse como una única forma polimórfica que no pasa fácilmente a otras formas. La sal cristalina de la Forma A por lo tanto proporciona beneficios inesperados sobre otras formas de sal que pueden hacer la transición entre múltiples formas polimórficas y mezclas de las mismas, un comportamiento que puede resultar en inconsistencia en el producto farmacéutico.

Tabla 4: Resultados de equilibrio de disolventes de la forma A a temperatura ambiente

Solvente	Tiempo	Forma
H ₂ O	14 días	Forma A
MeOH	14 días	Forma A
EtOH	14 días	Forma A
IPA	14 días	Forma A
ACN	14 días	Forma A
Acetona	14 días	Forma A
THF	14 días	Forma A
Dioxano	14 días	Forma A
DMF	14 días	Forma A
DMA	14 días	Forma A
NMP	14 días	Forma A
EtOAc	14 días	Forma A
iPrOAc	14 días	Forma A
MTBE	14 días	Forma A
DCM	14 días	Forma A
Tolueno	14 días	Forma A
Heptano	14 días	Forma A
Ciclohexano	14 días	Forma A
Trifluroetanol	14 días	Forma A
MIBK	14 días	Forma A
H ₂ O/EtOH (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Acetona (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/THF (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Dioxano (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/MeOH (1:1)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:9, v/v)	14 días	Forma A
ⁿ BuOEt	14 días	Forma A
2-metoxietanol	14 días	Forma A

Tabla 5: Resultados de equilibrio de disolventes de la forma A a 50°C

Solvente	Tiempo	Forma
H ₂ O	14 días	Forma A
MeOH	14 días	Forma A
EtOH	14 días	Forma A

Solvente	Tiempo	Forma
IPA	14 días	Forma A
ACN	14 días	Forma A
Acetona	14 días	Forma A
THF	14 días	Forma A
Dioxano	14 días	Forma A
DMF	14 días	Forma A
DMA	14 días	Forma A
NMP	14 días	Forma A
EtOAc	14 días	Forma A
iPrOAc	14 días	Forma A
MTBE	14 días	Forma A
DCM	14 días	Forma A
Tolueno	14 días	Forma A
Heptano	14 días	Forma A
Ciclohexano	14 días	Forma A
Trifluoroetanol	14 días	Forma A
MIBK	14 días	Forma A
H ₂ O/EtOH (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/ACN (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Acetona (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/THF (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/Dioxano (1:1, v/v)	14 días	Forma A
H ₂ O/MeOH (1:1)	14 días	Forma A
H ₂ O/IPA (1:9, v/v)	14 días	Forma A
ⁿ BuOEt	14 días	Forma A
2-metoxietanol	14 días	Forma A

Finalmente, para evidenciar el efecto técnico de la presente invención, **la sal de hemifumarato forma A cristalina no es higroscópica mientras que la sal de hemifumarato amorfa es higroscópica**. Como se muestra en la Tabla 6, una muestra de la sal de hemifumarato forma A cristalina aumentó de peso solo un 0,2 %, mientras que una muestra de la sal de hemifumarato amorfa aumentó de peso un 9,94 % cuando la humedad relativa aumentó del 0 % al 90 %, porcentaje medido por sorción gravimétrica de vapor (GVS). Como se señaló anteriormente, la propiedad no higroscópica de la sal cristalina reclamada instantáneamente es ventajosa porque evita la absorción de agua, lo que puede generar problemas con la estabilidad y problemas para proporcionar una dosificación precisa debido a la incertidumbre en cuanto al porcentaje de agua en una composición farmacéutica.

Tabla 6: Higroscopicidad (frente a sal amorfa)

	Sal forma cristalina A	Sal amorfa
GVS 0-90%RH	+ 0.2 wt%	+ 9.94 wt%

En cuarto lugar, una vez más insistimos en el hecho que el Examinador ha fallado en indicar los motivos por los cuales una persona experta hubiera identificado el compuesto 228 divulgado en D3 como punto de partida para alcanzar la presente invención. Ahora, con respecto al motivo por el cual dicha persona hubiera estado motivada a producir una sal de fumarato, el Examinador sugiere en la Acción Oficial pendiente que Paulekuhn enseña cierta preferencia por estas sales. El Examinador afirma que *“con respecto a las sales de fumarato, Paulekuhn, G. S. et al también enseña la amplia utilización de dichas sales contribuyendo con el 8,6% de las sales aprobadas por la FDA formadas de moléculas básicas durante 1997 a 2001”*. No obstante, esta afirmación evidencia de nuevo una lectura en retrospectiva, toda vez que Paulekuhn presenta mayores porcentajes de utilización para otros aniones como por ejemplo acetato (con una incidencia de 12.7%) y mesilatos (con una ocurrencia del 13.8%) (Página 666, Columna 2, párrafo 2). De hecho, la Tabla 2 de Paulekuhn presenta un porcentaje de distribución total del anión de acetato de 3.3%, el cual es superior al del anión fumarato de 1.7%.

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

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

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

En conclusión, la invención descrita en el Capítulo Reivindicatorio no es obvia y posee nivel inventivo. Deseo reiterar los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque demuestra un evidente sesgo por la información ya proporcionada en la presente invención. El Examinador combinó las características estructurales de D3 con lo divulgado en Paulekuhn y Gould, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo. Con base en los argumentos presentados, no hubiera sido obvio para una persona medianamente versada en la materia encontrar que la sal de hemifumarato reclamada pudiera resolver el problema técnico de proporcionar una forma farmacéuticamente útil del compuesto 228 o de cualquier otro compuesto divulgado en D3, D4 o D5. En consecuencia, la materia reclamada en la Reivindicación 1 y 7, así como todas sus dependientes, reviste de nivel inventivo frente al arte previo citado.

III. CONCESIÓN DE SOLICITUDES EQUIVALENTES

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

IV. PETICIÓN

Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

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