

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que GILEAD SCIENCES, INC., presentó petición de divisional bajo el número de solicitud NC2020/0010010, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2012/050920 del 15 de agosto de 2012 titulada "HEMIFUMARATO DE TENOFOVIR ALAFENAMIDA", la cual fue admitida a trámite asignándole el No. NC2022/0003016, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° 14029801, la cual se beneficia de la fecha de presentación 12 de febrero de 2014 y de la fecha de prioridad invocada 16 de agosto de 2011 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 688 el 28 de febrero de 2014, habiéndose presentado oposición por parte de TECNOQUIMICAS S.A., LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., las cuales una vez fueron estudiadas por esta Oficina, se estableció que desvirtúan la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 4, como se analizará más adelante.

Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

El opositor menciona que el documento WO2002/008241, titulado "PRODRUGS OF PHOSPHONATE NUCLEOTIDE ANALOGUES AND METHODS FOR SELECTING AND MAKING SAME" con fecha de publicación del 31.01.2002, revela antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud no solo el compuesto TENOFOVIR ALAFENAMIDA sino a TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO y explica que aunque en la anterioridad mencionada no se especifique la existencia del HEMIFUMARATO de Tenofovir Alafenamida, es claro que, dicho compuesto es un profármaco que, luego de una hidrólisis en el organismo proveerá Tenofovir el cual es el verdadero responsable de la actividad farmacológica.

Resalta además que como es de amplio conocimiento en el campo farmacéutico, una de las razones por las que se usan profármacos de principios activos es la optimización de los mecanismos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolización y excreción (ADME), por tanto, los profármacos suelen estar diseñados para mejorar la biodisponibilidad oral en casos de mala absorción en el tracto gastrointestinal, que suele ser, entre otros, un factor limitante.

También indica que no se observa que haya efectos inesperados y sorprendentes logrados por el profármaco reclamado en la presente solicitud; aunque la descripción menciona como efecto la estabilidad, este era de esperarse pues muchas veces la búsqueda de mejoras en el tema de biodisponibilidad y de estabilidad del fármaco son lo que guían a una persona medianamente versada en la materia en la búsqueda de un profármaco.



Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Respuesta del solicitante a argumentos de Tecnoquímicas S.A.

Las ventajas del hemifumarato de tenofovir alafenamida respecto del monofumarato revelado en la referencia citada se describen en la presente solicitud, y estas ventajas no hubiesen sido esperadas por un experto en el arte en vista de la citada referencia. Como se observa en el párrafo 38 de la presente solicitud, la forma hemifumarato de tenofovir alafenamida es sustancialmente más efectiva en la purga de impurezas diastereoméricas en comparación con el monofumarato.

Por otra parte, como se observa en el párrafo 38 de la presente solicitud, el hemifumarato exhibe mejor estabilidad termodinámica y química en comparación con el monofumarato. Se proporciona evidencia de la estabilidad superior en los párrafos 70-71 y en la Tabla 3 de la presente solicitud.

Además, no hay sugerencia alguna en el documento WO 2002/008241 de modificar el monofumarato allí descrito para obtener el hemifumarato mencionado en las reivindicaciones de la presente solicitud, ni hay ninguna sugerencia en la referencia citada de que el hemifumarato exhibiría las ventajas inesperadas antes mencionadas.

Respuesta de la Oficina

Durante la etapa de recurso se le comunico a la sociedad opositora sobre la presentación de la divisional bajo estudio sin recibir pronunciamiento alguno, no obstante frente a los argumentos inicialmente presentados por Tecnoquímicas S.A. se aclara que la publicación WO2002/008241, enseña el compuesto tenofovir alafenamida fumarato, que reclama la prioridad del documento (EE.UU. 60/220,021), al igual que el D1 utilizado para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, por lo cual, esta oposición se considera fundada.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

El opositor menciona que las composiciones que comprenden una forma de hemifumarato de 9-[(R)-2-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]-amino]fenoxifosnil]metoxi]propil]adenina (Tenofovir alafenamida) y la terapia antiviral que utiliza hemifumarato de Tenofovir alafenamida, por ejemplo útiles en tratamientos de anti-HIV y anti-HBV, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico farmacéutico.

De acuerdo con el opositor en "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Tenofovir se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y por Estados Unidos de América, No. WO 9804569 y US 5922695 (Años 1998 y 1999) respectivamente.

Adicionalmente el opositor señala que los polimorfos no se consideran patentables a la luz de la normatividad andina, por lo cual la presente solicitud carece totalmente de los requisitos para acceder a tales beneficios. El polimorfismo es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido, por lo cual no se crean, sino que se descubren, y bajo este entendido, resulta claro que la Decisión 486 prohíbe expresamente en su numeral a) de su artículo 15, el patentamiento de los descubrimientos, considerando que los mismos no se consideran invenciones.

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Por último, el opositor manifiesta que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como: WO02/08241, Chapman H. et al., "Practical synthesis, separation, and stereochemical assignment of the PMPA pro-drug GS-7340", y Chapman et al: "purification of PMPA amidate prodrugs by 5mb chromatography and Xray crystallography of the diastereomerically pure GS-7340".

Respuesta del solicitante a argumentos de Lafrancol S.A.S.

El solicitante indica que no es cierto que las formas cristalinas no sean patentables o que ese Despacho se haya pronunciado en contra de ellas en repetidas ocasiones. En la presente solicitud no se divulga una nueva forma cristalina del compuesto hemifumarato de tenofovir alafenamida. Por lo tanto, puesto que el hemifumarato de tenofovir alafenamida no es divulgado por el estado del arte, el mismo es novedoso e inventivo ya que el experto con habilidad en la materia no podría derivarlo de manera obvia de ninguna de las anterioridades citadas, ya que estas referencias no revelan ninguna composición que contiene tenofovir alafenamida en una relación de 2:1 con ácido fumárico.

Se explica adicionalmente que en las referencias citadas no se divulga o se sugiere que las composiciones comprendan específicamente el compuesto hemifumarato de tenofovir alafenamida reivindicado en la presente solicitud. Además, el compuesto de la presente solicitud muestra propiedades inesperadas del principio activo mencionado en WO 2002/008241.

Respuesta de la Oficina

Se reitera que durante la etapa de recurso se le comunico a la sociedad opositora sobre la presentación de la divisional bajo estudio sin recibir pronunciamiento alguno, no obstante se aclara considerando los argumentos iniciales presentados por Lafrancol S.A.S. en la solicitud parental; que la sal en forma de hemifumarato alafenamida es nueva en el principio activo tenofovir, lo que se conoce previamente en el estado de la técnica son sales diferentes del principio activo en mención, por ende, los documentos "The Merck Index", WO9804569, US5922695, "Practical synthesis, separation, and stereochemical assignment of the PMPA pro-dru GS-7340", y "Purification of PMPA amidate prodrugs by 5mb chromatography and X-ray crystallography of the diastereomerically pure GS-7340", no están relacionados en su totalidad con el objeto de la presente solicitud, toda vez que divulgan el principio activo tenofovir y sus sales en forma de carbonatos, fumarato disoproxil, fumarato alafenamida, entre otras.

En relación con el documento WO 02/08241 este reclama como prioridad el documento (EE.UU. 60/220,021), al igual que el D1 utilizado para afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, por lo cual, sí corresponde al arte previo más cercano a la presente solicitud, por esta razón, la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S., se considera fundada.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 11171 de 18 de julio de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante presentó junto a la respuesta radicada el 25 de noviembre de 2022 nuevas reivindicaciones 1 a 4 que reemplazan las originalmente presentadas, se acepta este último

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 4 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

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

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

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 hace 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 reclamado de manera muy general y aunque se refiere a un proceso, la secuencia de etapas técnicas solo menciona: *“someter una solución (...)”* (Reivindicación 1), el método no incluye condiciones, tales como tiempo, temperatura, ya que un método se define por sus etapas (mezclar, agitar, adicionar, etc.) y condiciones necesarias en cada una de ellas, de acuerdo con lo contenido en la descripción.

La reivindicación 4 no es clara porque depende del método de la reivindicación 5, pero el capítulo reivindicatorio solo tiene 4 reivindicaciones.

Las reivindicación 1 no es concisa porque la definición de *“condiciones que proveen la cristalización”* comprende un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Las reivindicaciones 3 y 4 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.

Las reivindicaciones 1 y 3 no se encuentran acordes con la descripción porque mencionan que “la proporción de hemifumarato de tenofovir alafenamida a ácido fumárico es 2:1”, pero esta es la relación de tenofovir alafenamida a ácido fumárico (Pág. 12, Línea 5, 14).

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de agosto de 2011, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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

D1¹ divulga compuestos derivados de tenofovir, que incluyen el fumarato de tenofovir alafenamida y métodos para su preparación (Ejemplo 4).

D2² enseña el compuesto hemifumarato de tenofovir disoproxil y un método para su preparación (Resumen).

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.

Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2022/0003016 del 25 de noviembre de 2022) refiere a: “Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en_EP
²https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009176983A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090709&DB=EPODOC&locale=en_EP

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida	Un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida	Un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil,
someter a condiciones que proveen la cristalización del ácido fumárico y la tenofovir alafenamida una solución que comprende:	Condiciones que provean la formación de fumarato de tenofovir alafenamida	Condiciones que produzcan hemifumarato de tenofovir disoproxil.
a) acetonitrilo	Acetonitrilo	Solvente
b) ácido fumárico	Ácido fumárico	Ácido fumárico
c) tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida (GS-7340)	Tenofovir <u>disoproxil</u>
d) hemifumarato de tenofovir alafenamida	Sembrar con tenofovir alafenamida (GS-7340) (Ejemplo 3, 4)	Hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u> (semilla) (Párr. 0038, 0123-0130, 0151)
Proporción hemifumarato de tenofovir alafenamida a ácido fumárico 2:1 .	Tenofovir alafenamida a ácido fumárico 1:1 .	Tenofovir <u>disoproxil</u> a ácido fumárico 2:1 .

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida, caracterizado porque comprende: cargar un reactor revestido de vidrio con fumarato de tenofovir alafenamida - GS-7340³, ácido fumárico y acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos, se filtró mientras estaba caliente y se enfrió a 5°C durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se enjuagó con acetonitrilo y se secó (Ejemplo 4). D1 también divulga un proceso de separación de diastereoisómeros por cristalización que comprende: cargar una solución de GS-7171 (III)⁴ en acetonitrilo, concentrar a presión reducida; disolver en acetonitrilo y sembrar con un cristal de GS7340 (IV); agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración se obtiene 98% de pureza diastereoisómera (Ejemplo 3). La proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utilizan es de 2.71: 2.44 mol (1:1) (Ejemplo 4).

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

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

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

Sin embargo, el incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla), ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil que comprende las etapas de mezclar un solvente, ácido fumárico y tenofovir disoproxilo y cristalizar por semilla, adicionando hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) (Párr. 0038, 0151). D2 también menciona que la forma sólida de Tenofovir DF en productos comercialmente disponibles es generalmente una mezcla de al menos dos formas y una de estas formas experimenta una conversión de su forma cristalina en la otra forma cuando se somete a estrés, tal como temperatura o humedad

³<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gs-7340#section=Wikidata>

⁴Lee, W. et al. (2005). Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. Antimicrob Agents Chemother, 49. pp 1898–1906. DOI: 10.1128/AAC.49.5.1898-1906.2005



Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

elevada. La presencia de agua inducirá o mejorará la conversión de una forma en la otra. Esto sugiere que la forma sólida utilizada actualmente en el producto comercializado no es estable o al menos tiene una estabilidad reducida. La relación molar a granel de tenofovir disoproxil a ácido fumárico en los productos disponibles comercialmente se indica generalmente como 1:1 (Párr. 0008). Como alternativa a este inconveniente D2 se refiere a un cocrystal de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una proporción molar de 2:1 (TDFA 2:1); que difiere del tenofovir DF, que es una sal de fumarato 1:1. El cocrystal de TDFA 2:1 es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de tenofovir DF (Gilead 1) (Párr. 0009).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir en la etapa de cristalización semilla del hemifumarato de interés y la proporción de 2:1 con respecto al ácido fumárico de D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D2 menciona que la solución se somete a una temperatura de 60°C (Párr. 0110).

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

La reivindicación independiente 3 (NC2022/0003016 del 25 de noviembre de 2022) refiere a: “Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida	Un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida	Un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil
Mezclar:	Mezclar:	Mezclar:
a) solvente seleccionado de: agua, acetona , acetonitrilo entre otros.	Acetonitrilo	solvente aprótico orgánico
b) ácido fumárico	Ácido fumárico	Ácido fumárico
c) Tenofovir alafenamida	Tenofovir alafenamida (GS-7340)	Tenofovir <u>disoproxil</u>
d) Hemifumarato de tenofovir alafenamida	Sembrar Tenofovir alafenamida (GS-7340)	Hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u>
Cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional	Cristalizar tenofovir alafenamida (GS-7340)	Cristalizar el hemifumarato de tenofovir <u>disoproxil</u> .
Temperatura: 0°C a 70°C	_____ (Ejemplo 3)	60°C (Párr. 0110, 0133)
Proporción hemifumarato de tenofovir alafenamida a ácido fumárico 2:1 .	Tenofovir alafenamida a ácido fumárico 1:1 .	Tenofovir <u>disoproxil</u> a ácido fumárico 2:1 .

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida, caracterizado porque comprende: cargar un reactor revestido de vidrio con

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

fumarato de tenofovir alafenamida - GS-7340⁵, ácido fumárico y acetonitrilo. La mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos, se filtró mientras estaba caliente y se enfrió a 5°C durante 16 horas. El producto se aisló por filtración, se enjuagó con acetonitrilo y se secó (Ejemplo 3). D1 también divulga un proceso de separación de diastereoisómeros por cristalización que comprende: cargar una solución de GS-7171 (III)⁶ en acetonitrilo, concentrar a presión reducida; disolver en acetonitrilo y sembrar con un cristal de GS7340 (IV); agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración; se obtiene 98% de pureza diastereoisómera, el producto se estudió por análisis de cristal de rayos X de un solo cristal (Ejemplo 3). La proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utilizan es de 2.71: 2.44 mol (Ejemplo 4).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y el método divulgado en D1, consiste en que se adiciona en la etapa de mezcla hemifumarato de tenofovir alafenamida, en cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura entre 0°C a 70°C y en la proporción de ácido fumárico y tenofovir alafenamida.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

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

Sin embargo, el incluir en la etapa de cristalización hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) y cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura entre 0°C a 70°C, ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para preparar hemifumarato de tenofovir disoproxil que comprende las etapas de mezclar un solvente, ácido fumárico y tenofovir disoproxilo y cristalizar por semilla, adicionando hemifumarato de tenofovir disoproxil (semilla) (Párr. 0038, 0151). D2 también menciona que la forma sólida de Tenofovir DF en productos comercialmente disponibles es generalmente una mezcla de al menos dos formas y una de estas formas experimenta una conversión de su forma cristalina en la otra forma cuando se somete a estrés, tal como temperatura o humedad elevada. La presencia de agua inducirá o mejorará la conversión de una forma en la otra. Esto sugiere que la forma sólida utilizada actualmente en el producto comercializado no es estable o al menos tiene una estabilidad reducida. La relación molar a granel de tenofovir disoproxil a ácido fumárico en los productos disponibles comercialmente se indica generalmente como 1:1 (Párr. 0008). Como alternativa a este inconveniente D2 se refiere a un cocrystal de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una proporción molar de 2:1 (TDFA 2:1); que difiere del tenofovir DF, que es una sal de fumarato 1:1. El cocrystal de TDFA 2:1 es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de tenofovir DF (Gilead 1) (Párr. 0009).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de mezcla semilla del hemifumarato de interés y cristalizar el hemifumarato de interés adicional entre entre 0°C a 70°C de acuerdo con D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 4 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 3, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

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

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

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Respuesta a los argumentos del solicitante**Argumentos respecto a claridad**

El solicitante sostiene que: *“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.”*

Se aclara que persiste la objeción de claridad ya que la reivindicación 1 está caracterizando el método por una única etapa: *“(…) someter una solución que comprende: a) acetonitrilo; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y d) una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida, a condiciones de temperatura que proveen la cristalización (...)”*, pero no está definida mediante una secuencia lógica de etapas y/o mediante sus condiciones técnicas esenciales, porque no menciona cuales son las condiciones para cristalizar (concentración de solventes, temperatura, tiempo de mezcla, entre otros). Por lo tanto, esta Oficina mantiene dicha objeción.

El solicitante sostiene que: *“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.”*

Se aclara que contrario a lo que afirma el solicitante los métodos de la reivindicación 1 y 3 tienen el mismo alcance e involucran las mismas etapas, reactivos y proporción de tenofovir alafenamida: ácido fumárico, por lo que persiste la objeción por concisión del capítulo reivindicatorio.

El solicitante afirma que: *“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.”*

Este Despacho mantiene la objeción frente a la falta de claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio toda vez que no se tuvieron en cuenta las sugerencias realizadas durante el trámite y se reclama el método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida de manera muy general.

Argumentos respecto a Nivel Inventivo

El solicitante sostiene que: *“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.”*

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Se aclara que D1 ya se refiere a un método para eliminar impurezas diastereoméricas (Ejemplo 3) por lo esta Oficina se mantiene en afirmar que el problema técnico a abordar es proporcionar un método alternativo.

El solicitante afirma que: *“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 disoproxilo (TD), pero estas condiciones no llevaron a la obtención del hemifumarato de TAF.”*

Se aclara que la solicitud en estudio está orientada al método para preparar el hemifumarato y no al producto en sí, se aclara que el producto ya fue objeto de estudio en la solicitud parental 1402980; no obstante teniendo en cuenta que D1 se refiere a un método para preparar fumarato de tenofovir alafenamida se realiza un examen de nivel inventivo y no de novedad y se emplea como documento complementario D2 que tal como lo reconoce el solicitante al mencionar que: *“(…) el solicitante también usó estequiometría de reactivos y solventes similares a los conocidos para la preparación de hemifumarato de tenofovir disoproxilo (TD) (…);”* proporciona una clara sugerencia para la preparación del hemifumarato de tenofovir alafenamida porque enseña las condiciones y etapas necesarias (Párr. 0038, 0123-0130, 0151) y porque anticipa que el hemifamato es más estable que el monofumarato (Párr. 0009). También es importante resaltar que no es posible establecer con base en los estudios presentados que la estabilidad del hemifumarato este asociada a las etapas y las condiciones del método que actualmente se está reclamando, y no se evidencian evaluaciones con condiciones diferentes a las reivindicadas; por ejemplo no hay ejemplos en las que no se emplee semilla o un proceso fuera de los rangos de temperatura reclamados, ni tampoco logra establecerse un efecto asociado a los solventes seleccionados para llevar a cabo el proceso.

El solicitante afirma que: *“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.”*

Se aclara que no es posible considerar a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que la obtención del hemifumarato de TAF sea un resultado inesperado teniendo en cuenta que D2 sugiere de manera precisa un método para la elaboración de las sales hemifumarato de un profármaco del tenofovir (tenofovir disoproxilo) a partir de la sal fumarato y obtener sales del mismo contraión que presentan una mejor estabilidad química (Párr. 0008, 0009). Es así, como el efecto técnico probado en la solicitud en estudio se deriva de manera evidente de las enseñanzas en conjunto de D1 y D2, por lo que no hay evidencia de nivel inventivo.

Con relación al efecto técnico el solicitante sostiene que: *“Adicional a los precedentes empíricos sobre la inventividad de la presente invención, también es necesario resaltar*

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

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.”

“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 (...).”

“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 (...).”

“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.”

Esta Oficina reitera que la presente solicitud reclama el método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida y las eventuales ventajas que el solicitante menciona están asociadas al producto, y ya fueron objeto de estudio en la solicitud parental 14029801; adicionalmente no es posible establecer un efecto técnico asociado a las etapas y las condiciones del proceso, específicamente no es posible evidenciar un efecto técnico inesperado al emplear semilla de hemifumarato para que se produzca la cristalización porque D1 divulga la importancia de contar con procesos estereoselectivos para obtener compuestos diasteroméricamente puros y a continuación, fabricar sales con aniones como el fumarato, donde el problema se resuelve mediante separación diasteromérica por cromatografía o por cristalización (Ejemplo 3, 4), con lo cual, al elaborar la sal ya se parte del diasterómero S y se evita la presencia de impurezas como el diasterómero GS-7339 y D2 ya se refería a emplear una relación estequiométrica de 2:1 para obtener el hemifumarato por lo que a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 el método para la preparación de hemifumarato de TAF resulta obvio y por lo tanto no tiene nivel inventivo.

El solicitante sostiene que: *“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.”

Esta Oficina reitera que, D1 no anticipa en su totalidad el método de la presente solicitud, por lo tanto, el documento es empleado para evaluar el nivel inventivo y no la novedad y

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

contrario a lo que afirma el solicitante D1 si enseña la separación de diastereoisómeros por cristalización (Ejemplo 3) por lo que D1 se considera pertinente para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud.

El solicitante afirma que: *“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. (...).*

Se aclara que el estado de la técnica más cercano a las reivindicaciones 1 y 3 es el documento D1, que se refiere específicamente a un método para la preparación de fumarato de tenofovir alafenamida que se diferencia de la presente solicitud en la proporción en que se mezclan el tenofovir alafenamida y el ácido fumárico. Razon por la cual se emplea el documento D2 que proporciona la característica diferencial al sugerir la relación estequiométrica para preparar la forma hemifumarato tenofovir disoproxilo y es obvio que presente propiedades fisicoquímicas distintas a las del hemifumarato de tenofovir alafenamida al ser estructuralmente diferente al compuesto de la presente solicitud. Además, el D2 pertenece al mismo campo técnico pues se refiere un método para la preparación de tenofovir disoproxilo y ácido fumárico en una relación molar 2:1, su formulación y aplicación en el campo de la medicina, en particular medicamentos antivirales. El fumarato de disoproxilo de tenofovir (DF) es un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la infección por VIH-I solo o en combinación con otros agentes antirretrovirales (Párr. 0002, 0003) y la mejora en la estabilidad y la no higroscopicidad encontradas en D2 (Párr. 0008, 0009) claramente guiarían a la persona del oficio versada en la materia a obtener el hemifumarato de tenofovir alafenamida, esperando conseguir los mismos resultados. Por lo que el documento es pertinente para evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud y el método se considera obvio con la combinación de D1 y D2.

Argumentos respecto a un nuevo examen de patentabilidad

El solicitante india que *“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.”*

Frente a esta solicitud este Despacho aclara que no consideró procedente realizar un nuevo examen de patentabilidad puesto que no fue necesaria una nueva búsqueda, de conformidad con el literal b) del numeral 1.2.2.5.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia.

Ahora bien, se aclara que, aunque el solicitante tenía la oportunidad de pagar un nuevo examen de patentabilidad según lo establece el literal d) del numeral 1.2.2.5.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia, no realizó el pago con lo cual no solicitó un nuevo examen.

Resolución N° 16624

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0003016 el 25 de noviembre de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR ALAFENAMIDA”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio (E),

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar fundada la oposición presentada por TECNOQUIMICAS S.A., LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR ALAFENAMIDA”

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a GILEAD SCIENCES, INC., y en calidad de Opositor a TECNOQUIMICAS S.A., LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio (E), el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de marzo de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.03.31
17:01:50 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.