

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 5 de enero de 2018, con el N° NC2018/0000086, por EXELIXIS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "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", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/040444 del 30 de junio de 2016.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 823 el 10 de abril de 2018 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 16317, notificado el 7 de octubre 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 mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0000086 el 6 de febrero de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado sin presentar nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, se tendrá en cuenta el capítulo reivindicatorio presentado con el radicado N° NC2021/0016706 el 9 de diciembre de 2021.

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"*.

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una forma cristalina del compuesto (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidina-1-il]-metanona con propiedades mejoradas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidina-1-il]-metanona.



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

El opositor menciona que la presente solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad porque el documento US2008166359, que hace parte del estado de la técnica, divulga específicamente el compuesto 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-iodofenil)amino]fenil} carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il] azetidin-3-ol (Ejemplo 22 (b)) y sus sales de adición, dentro de las que se encuentra la sal del ácido fumárico.

Por otra parte, el opositor cita el artículo científico YU, LIAN. Et al. "Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy", Research Focus, Elsevier Science Ltd., 1998, 01(03). pp. 118-127. Sostiene el opositor que el documento enseña técnicas de caracterización de materiales que no están perfectamente cristalinos, dichas técnicas incluyen difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear en estado sólido.

Finalmente, concluye el opositor afirmando que la presente solicitud carece de nivel inventivo frente a los documentos mencionados y por tanto la solicitud de patente debe ser denegada.

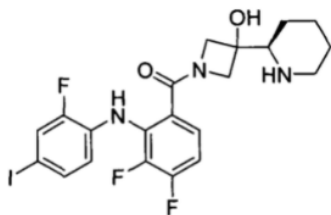
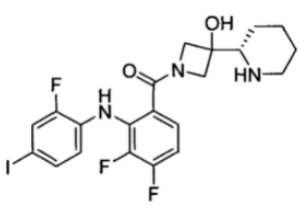
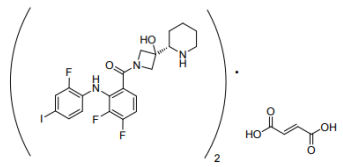
Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

El solicitante argumenta que el Opositor no realiza un análisis apropiado para determinar el nivel inventivo de la solicitud. Menciona que D1 no discute una sal de fumarato de ningún compuesto, mucho menos una sal de hemifumarato del compuesto 1.

Por otra parte, el solicitante argumenta que D2 simplemente describe algunas técnicas que pueden ser utilizadas para caracterizar polimorfos incluyendo técnicas cristalográficas, espectroscópicas, microscópicas y térmicas. Adicionalmente, menciona que D2 provee información general acerca de la caracterización física de fármacos polimórficos, pero no le indicia o da una guía para que una persona normalmente versada en la materia pueda producir ningún tipo de sales y mucho menos la sal de hemifumarato del compuesto 1.

Respuesta de la Oficina

Esta oficina señala que el documento US2008166359 (WO2008076415) (D1) menciona los ejemplos 22(a) y 22 (b) que corresponden a la formula estructural de los compuestos divulgados en la solicitud.

		
22 (a)	22 (b)	Solicitud

US2008166359 (D1), no menciona de forma explícita una sal de fumarato de dichos compuestos. Sin embargo, el documento menciona en el Ejemplo 22 un proceso para

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

producir una sal de hidrocloruro del compuesto (Pág. 403-406); no obstante el objeto de D1 es proporcionar métodos para tratar el cáncer mediante la administración de un compuesto de Fórmula (I) y tras realizar una nueva búsqueda se encontró el documento WO2007044515 (D3) que se enfoca principalmente en los compuestos y los procesos de síntesis de inhibidores de MEK entre los que se incluye el compuesto de la solicitud (Pág. 231- 234), por esta razón se empleó D3 para el análisis de patentabilidad en el presente Oficio.

Por otro lado, YU, LIAN. Et al. corresponde a un documento que es parte del estado de la técnica que describe diferentes técnicas de caracterización de materiales cristalinos, por lo que puede ser considerado como un conocimiento general de la persona del oficio versada en la materia, no obstante, no supe las diferencias entre el documento D1 y la presente solicitud, por lo que no se considera pertinente para afectar el nivel inventivo de la solitud.

En conclusión, la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. se considera infundada.

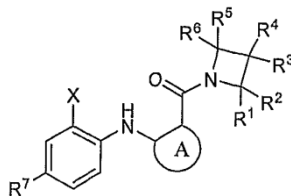
Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de junio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	WO2007044515	"Azetidines as MEK inhibitors for the treatment of proliferative diseases"	19 de abril de 2007
D4	Brittain, H.G.	"Polymorphism in pharmaceutical solids"	2009
D5	WO2014027056	"Combination therapies for melanoma comprising administering cobimetinib and vemurafinib"	20 de febrero de 2014

D3¹ divulga compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.



Dichos compuestos son inhibidores de MEK y son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, como el cáncer. También se describen composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos, así como métodos para usar los compuestos y composiciones de la invención en el tratamiento del cáncer (Resumen).

¹ <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037728416/publication/WO2007044515A1?q=pn%3DWO2007044515A1>



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

D4² divulga la importancia del polimorfismo en el desarrollo de compuestos farmacéuticos. Enseña la existencia de diferentes estructuras cristalinas de una sustancia, que hacen que los sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas, así como métodos útiles para obtener distintos polimorfos de un compuesto dado (Pág. 1, 2, 15).

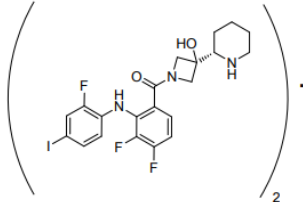
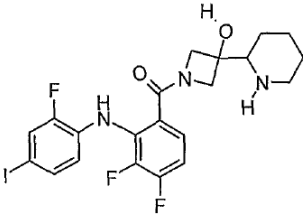
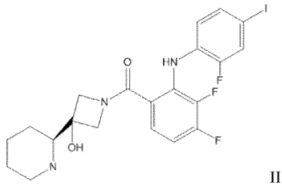
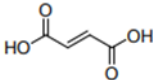
D5³ divulga composiciones que comprenden cobimetinib y vemurafenib y su uso en el tratamiento de melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF-V600 positiva. (Resumen).

Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

En el presente caso, el producto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a: “Una sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona (...)” (Radicado N° NC2021/0016706 del 09 de diciembre de 2021).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el documento D3 y D5 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:		
Características esenciales	D3	D5
Sal	Sal	Composición
(S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil] [3-hidroxi-3(piperidin-2-il)azetidín -1-il] - metanona 	 (Rev. 1, Pág. 116, Ejemplo 228)	[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodo fenilamino)fenil][3-hidroxi-3[(2S)-2piperidinil]1-azetidínil]- metanona  (Rev. 1, Pág. 30, Párr. 0180)
Sal de fumarato 	Sal de clorhidrato	Sal de fumarato (Párr. 00180)

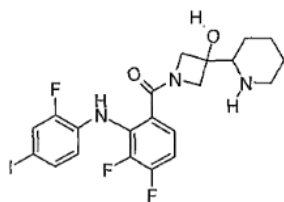
D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque enseña compuestos de fórmula I, de forma particular divulga el

²Brittain, H.G. (2009) Polymorphism in pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2nd edition, pp 1-229
<https://www.routledge.com/Polymorphism-in-Pharmaceutical-Solids/Brittain/p/book/9781420073218>
³<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049035547/publication/WO2014027056A1?q=pn%3DWO2014027056A1>



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086



ejemplo 228 (Pág. 116) y se refiere a la sal de clorhidrato del compuesto (Pág. 231, Ejemplo 22(b)). También menciona que los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura; existir como estereoisómeros individuales, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. (Resumen, Párr. 00216).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D3 consiste en que la sal del compuesto corresponde a un fumarato.

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 la sal conocida en D3 con el fin de obtener otras sales alternativas?

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

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

Adicionalmente, D3 menciona que los compuestos de la invención pueden existir como diferentes sales “(...)Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; así como ácidos orgánicos como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico ácido, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido 3- (4-hidroxibenzoil) benzoico (...) ” (énfasis añadido) (Resumen, Párr. 0087). Asimismo, es de conocimiento de la persona versada en la materia que “(...) propiedades como la solubilidad, la velocidad de disolución, la higroscopicidad, la estabilidad, los perfiles de impurezas y el hábito de los cristales pueden verse influidos por el uso de una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables” (Paulekuhn, G. S. et al⁴, Col. 1). De forma particular, con respecto a las sales de fumarato, Paulekuhn, G. S. et al⁴ también enseña la amplia

⁴ Paulekuhn, G. S. et al (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6665– 6672. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

utilización de dichas sales contribuyendo con el 8,6% de las sales aprobadas por la FDA formadas de moléculas básicas durante 1997 a 2001; a lo largo del documento se describe ampliamente que la utilización de sales fumarato en ingredientes farmacéuticos activos se encuentra entre las sales con mayores porcentajes de utilización en la industria. (Pág. 6666, Col. 2; 6667, Tabla 2, Figura 2). Adicionalmente, Gould, P.L.⁵ describe en la figura 5 un diagrama de flujo para manipular las características de un fármaco por medio de la modificación de la sal, con lo cual se muestran resultados que describen procesos de optimización de los fármacos conocidos. Por lo tanto, la persona versada en la materia está en capacidad de desarrollar e identificar la sal más favorable, de manera rutinaria, de acuerdo con la propiedad fisicoquímica que se desee mejorar, especialmente teniendo en cuenta que se tiene un número limitado de aniones farmacéuticamente aceptados, sin que esta variación de propiedades al cambiar el anión sea un efecto sorprendente.

También es importante aclarar que en relación a los métodos de caracterización de la forma cristalina reclamada, es bien conocido en el estado de arte que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo, la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, entre las que están la higroscopicidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Existen diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de un polimorfo entre los que se encuentran la termogravimetría para estudiar la cinética de transición de fase de los polimorfos, el XRD que permite obtener información fundamental sobre la estructura cristalina de la sustancia, XRD en monocristal que se considera la descripción más fundamental de un polimorfo y ayuda a explicar sus propiedades físicas, la espectroscopia de absorción de infrarrojo, la espectroscopia NIR la espectroscopia Raman⁶. Por lo tanto, la obtención de las formas cristalinas de un compuesto corresponde a la experimentación normal y de rutina que se realizan al momento del desarrollo de compuestos farmacéuticos, y sería obvio obtener dichas formas por la persona versada en la materia a partir del estado del arte.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Además, se señala que composición farmacéutica incluida en la reivindicación 6 tampoco tiene nivel inventivo. Lo anterior al considerar que la composición farmacéutica que comprende la sal de fumarato cristalina y un excipiente farmacéuticamente aceptable están sugeridas en el estado de la técnica (D3: Ejemplo 228, Reivindicación 4, 38; D5: Reivindicación 1) y porque no hay evidencia del efecto técnico logrado por la composición reivindicada.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 7 (NC2021/0016706 del 09 de diciembre de 2021) refiere a: *“Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 designada como forma A de fórmula (...)”*.

A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

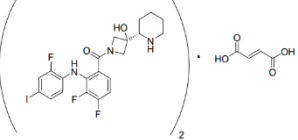
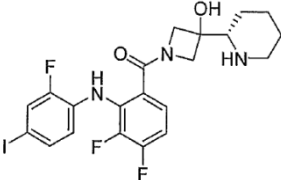
⁵ Gould, P. L. (1986). Salt selection for basic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 33(1-3), 201–217. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517386900554>

⁶ Lee, E. H. (2014). A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(4), 163–175. <https://core.ac.uk/download/pdf/82442411.pdf>

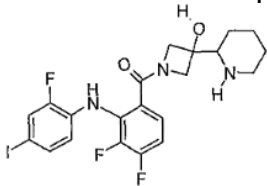
Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D4
Proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 (Forma A) 	Proceso para preparar la sal de clorhidrato amorfa del compuesto  (Pág. 231)	Proceso para preparar sales cristalinas (Pág. 122)
Agregar ácido fumárico disuelto en un disolvente a una mezcla del compuesto I disuelto en un disolvente	La base libre se introdujo en metanol (1 ml), luego se llevó a pH 1 mediante la adición de HCl 4N en dioxano (Pág. 234, Párr. 0339)	Métodos de preparación de sales cristalinas y contraiones empleados (Pág. 122)
Recoger los cristales resultantes de la sal de fumarato cristalina	-----	

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



técnica; particularmente describe el ejemplo 228. . La base libre del compuesto se introduce en metanol (1 ml), luego se lleva a pH 1 mediante la adición de HCl 4 N en dioxano y la solución se concentra. El residuo se tritura con éter etílico para dar una suspensión. El sólido se recoge por filtración para producir 1-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2il)-piperidin-2-ilo] sal clorhidrato de [azetidina-3-ol (49 mg, 72% de rendimiento) como un sólido incoloro (Pág. 231, Ejemplo 22(b)).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 7 y el método divulgado en D3 consiste en que se agrega el anión fumarato y se especifica la etapa para preparar la sal cristalina deseada.

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

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

Sin embargo, incluir las etapas para preparar una sal cristalina deseada, esta divulgado en D4 que se refiere a la importancia de los polimorfos en la industria farmacéutica y como varían sus propiedades fisicoquímicas tales como estabilidad, higroscopicidad, solubilidad, entre otras; las cuales influyen en la biodisponibilidad del compuesto (Pág. 2; Pág. 3, Tabla 2). A lo largo del documento se describen los métodos tradicionales para sintetizar sales de compuestos polimórficos, entre estos métodos menciona que la preparación de la sal también se puede llevar a cabo en un solvente donde un componente



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

(generalmente el contraión) y la sal son solubles, siempre que se pueda hacer un contacto adecuado (por ejemplo, mediante agitación) entre la solución y el componente insoluble para que este último reaccione, y pasar a la solución como su sal. Generalmente, los ácidos de contraiones se disuelven en solventes polares, en los que muchos API desarrollados recientemente no son muy solubles (Pág. 122). Además, se reitera que D3 enseña que dentro de sus posibilidades se incluyen sales formadas con ácido fumárico (Párr. 0087), y que la persona versada en la materia está en capacidad de identificar y seleccionar la sal más favorable, de manera rutinaria, de acuerdo con la propiedad fisicoquímica que se desee mejorar⁷(Paulekuhn, G. S. et al).

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

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante sostiene 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.”

“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,

⁷Paulekuhn, G. S. et al (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. Journal of Medicinal Chemistry, 50(26), 6665– 6672. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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.”

Este Oficina aclara que, los documentos citados en el examen anticipan el alcance de la solicitud afectando el nivel inventivo de la misma, así pues, es evidente que la sal del clorhidrato del S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona ya había sido divulgada en D3 (Pág. 116, Ejemplo 22) y D5 enseña el [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3[(2S)-2piperidinil]1-azetidínil]- metanona y sus sales farmacéuticamente aceptables que incluyen, entre otros el fumarato (Párr. 0080, 0155 Reivindicación 1). También, se debe tener en cuenta el conocimiento de la persona versada en la materia al enfrentarse al problema técnico de la solicitud, y cómo junto a los documentos citados, hubiera llegado al alcance de la solicitud. Por lo que el estudio de patentabilidad no se puede considerar un análisis en retrospectiva.

Adicionalmente se aclara que el planteamiento del problema técnico se hace basado en el estado de la técnica más cercano y con el efecto técnico encontrado atribuible a la diferencia entre este y la solicitud evaluada. Para el presente caso el documento D3 que es el estado de la técnica más cercano hace referencia a un compuesto de fórmula I o **una de sus sales** o solvatos farmacéuticamente aceptables (Reivindicación 1) y enseña en el ejemplo 22(b) la preparación de la **sal de clorhidrato** del (S)-[3,4-difluoro-2-15 (2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona (Pág. 231-233), por esta razón se establece que el problema es: ¿Cómo modificar la sal conocida en D3 (...)? Que es el clorhidrato del compuesto I y se indica que es para obtener sales alternativas; teniendo en cuenta que de acuerdo con las pruebas aportadas por el solicitante en la respuesta del Radicado N° NC2018/0000086 del 06 de febrero de 2023 en la Tabla 2 la sal de **fumarato cristalina** es menos higroscópica comparada con la sal de clorhidrato y en la Tabla 6 al comparar la sal forma cristalina A con la sal de **fumarato amorfa** se observa que la sal amorfa tiene una mayor retención de agua +9.94 wt% (Pág. 10, Tabla 6) en comparación con la sal HCl amorfa (+8.3 wt%) (Pág. 6, Tabla 2), por lo que no es posible establecer un efecto técnico asociado a reemplazar el clorhidrato por el hemifumarato y la especificación puntual de que la sal es cristalina está siendo reclamada como una característica no esencial en la reivindicación dependiente 2.

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%

Tabla 6: Higroscopicidad (frente a sal amorfa)

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

El problema que plantea el solicitante: “¿Cómo modificar los compuestos en D3 para producir una forma farmacéuticamente útil para desarrollo comercial?” no es consistente con el estado de la técnica más cercano teniendo en cuenta que D3 ya había divulgado el S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona y su actividad terapéutica para inhibir, regular y modular MEK y su utilidad



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, en seres humanos (Pág. 4, Párr. 0013, Pág. 268, Párr. 00414), es decir los compuestos conocidos en D3 son formas farmacéuticamente útiles; y la descripción de la presente solicitud no está orientada a la actividad del compuesto sino a la mejora de sus propiedades fisicoquímicas. Por lo que se reitera que a la fecha de prioridad el problema que se habría planteado la persona del oficio versada en la materia no habría sido como producir un compuesto farmacéuticamente útil, porque el compuesto ya estaba divulgado en D3; en realidad el problema que se habría planteado la persona del oficio versada en la materia y que hace parte de su rutina en el desarrollo de ingredientes activos farmacéuticos habría sido como modificar la sal ya conocida en D3 para obtener otras sales alternativas, teniendo en cuenta que como lo menciona D4 la preparación y selección de las sales se lleva a cabo muy a menudo en el desarrollo de fármacos, ya que es una práctica común al examinar una nueva API encontrar las formas salinas adecuadas, particularmente cuando la API es una base libre y existe la posibilidad de mejorar sus propiedades por combinación con un anión. En principio, el cribado de la sal se suele realizar junto con la cristalización de la sal del producto, para el cual los métodos de cristalización en solución son, con mucho, los más comunes (D4, Pág. 122).

El solicitante sostiene que:

“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.”

Se aclara que, D3 y D5 no anticipan en su totalidad la presente invención, por lo tanto, los documentos son empleados para evaluar el nivel inventivo y no la novedad de la presente solicitud. Asimismo, como se mencionó anteriormente D3 ya había dado a conocer el compuesto (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, su actividad terapéutica para inhibir, regular y modular MEK y su aplicación en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, como el cáncer, en mamíferos (Pág. 116, Ejemplo 228, Pág. 268) y se diferencia de la presente solicitud en que no enseña puntualmente la sal de fumarato, por lo cual se emplea en combinación con D5 que se refiere a composiciones que comprenden cobimetinib (el compuesto activo de la solicitud bajo estudio) y vemurafenib y su uso en el tratamiento de condiciones patológicas, como el cáncer (Resumen, Reivindicación 1) y explícitamente señala que dichas composiciones pueden ser formuladas como distintas sales, entre las que se encuentra la sal de fumarato (Párr. 0080, 0155). De tal manera que no es posible concluir que la identificación de una nueva forma salina envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y que la capacidad de tener distintas formas salinas esta explícitamente sugerida en los documentos D3 y D5 (D3, Párr. 0086, 0087, D4, Párr. 0180); es decir, la identificación de sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4- yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

También es importante mencionar que como lo señala Paulekuhn, G. S et al., la formación de sales es una técnica bien conocida para modificar y optimizar las propiedades fisicoquímicas de un compuesto ionizable de investigación o desarrollo. Propiedades como la solubilidad, tasa de disolución, higroscopicidad, estabilidad, perfiles de impurezas, y el hábito del cristal puede ser influenciado usando una variedad de contraiones farmacéuticamente aceptables⁸.

El solicitante afirma 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. 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."

"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."

⁸Paulekuhn, G. S. et al (2007). Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. Journal of Medicinal Chemistry, 50(26), 6665– 6672. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Esta oficina reitera que como lo menciona D4 es una práctica común al examinar una nueva API encontrar las formas salinas adecuadas, particularmente cuando la API es una base libre y existe la posibilidad de mejorar sus propiedades por combinación con un anión; por lo tanto, para la persona normalmente versada en la materia sería obvio encontrar formas salinas con propiedades mejoradas, durante el desarrollo del compuesto. Asimismo es importante considerar que la evaluación de distintas formas salinas es un proceso completo y sistemático que ha avanzado mucho durante los últimos años y en un esfuerzo por comprender de una manera más integral se han implementado los sistemas de evaluación de alto rendimiento (HT) (D4, 139-177). Estas metodologías utilizan un enfoque en el cual es posible evaluar un gran número de variables en paralelo. Los experimentos se realizan en pequeña escala para reducir la demanda de material y permitir la mayor cantidad de condiciones posibles, disminuyendo la actividad creativa dentro de esta clase de procesos altamente estandarizados.

Ahora bien, con respecto a la forma cristalina específicamente reclamada en la reivindicación 2, son conocidos en el estado del arte diversos documentos que mencionan la importancia del polimorfismo en la industria farmacéutica y como la detección de polimorfos es una parte esencial de proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Distintos polimorfos de un mismo compuesto se pueden obtener cuando se ajustan las condiciones externas adecuadas. Asimismo, se destacan una variedad de propiedades que se pueden modificar eligiendo diferentes formas polimórficas. En consecuencia, una persona versada en la materia encontraría motivación suficiente para seleccionar la forma polimórfica de interés de acuerdo con el proceso de desarrollo del fármaco deseado⁹. (Lee, E. H et al, Tabla 1, Pág. 167).

El solicitante sostiene que:

“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 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.”

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



Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Esta Oficina reitera que en relación con el documento WO2019/086469, la publicación de este es posterior al de la solicitud bajo estudio, por lo cual sus enseñanzas no pueden ser consideradas pertinentes para la evaluación de la patentabilidad de la solicitud bajo estudio.

No obstante, también es importante mencionar que de las enseñanzas del documento WO2019/086469 se puede concluir que el método para la preparación del hemifumarato presenta dificultades técnicas, es decir se hace referencia explícita al proceso, pero en este documento no se atribuye ninguna ventaja al producto actualmente reclamado, de hecho, al referirse al producto se señala que: *“Sorprendentemente, se encontró que es posible producir material amorfo con un rendimiento bastante alto mediante el proceso de precipitación descrito anteriormente. Además, el material amorfo mostró una cinética de disolución mucho mejor en comparación con una variante cristalina, lo que indica que la biodisponibilidad de la forma amorfa puede ser superior en comparación con la forma cristalina.”* (WO2019/086469); lo cual claramente no es consistente con las enseñanzas de la presente solicitud en la que se destacan las propiedades fisicoquímicas de la forma cristalina sobre la forma amorfa (Respuesta, Pág. 10, Radicado N° NC2018/0000086 de 06 de febrero de 2023). De otro lado con relación al proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 reclamado en la reivindicación 7, las etapas y las condiciones del método son anticipadas en los documentos D3 y D4 y no se observa un efecto técnico asociado al método reclamado, ni se evidencia como este representa una ventaja técnica o un salto cualitativo frente al estado del arte.

El solicitante afirma que

“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. (...)”

“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.”

Esta oficina reitera que no hay evidencia del efecto técnico de sal de fumarato de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, pues las pruebas adjuntadas en la respuesta del radicado N° NC2018/0000086 del 6 de febrero de 2023 no muestran una ventaja técnica de la sal de fumarato del compuesto reclamado frente a la sal de clorhidrato conocida en D3.

En relación con las mejoras en las propiedades higroscópicas y la estabilidad de la forma A de la sal de fumarato cristalina del compuesto de la solicitud, este efecto no se considera sorprendente, puesto que la obtención de formas cristalinas estables con propiedades fisicoquímicas mejoradas corresponde a un trabajo rutinario en la preparación de polimorfos, teniendo en cuenta que D4 enseña como la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia, a menudo hace que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades físicas diferentes. Debido a las

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes vacíos de sus celdas unitarias, los polimorfos de una sustancia dada tienen propiedades físicas que surgen de diferencias en el empaquetamiento molecular (Pág. 1-3, Tabla 2). Las redes cristalinas de ingredientes activos como los farmacéuticos, son responsables de las diversas propiedades fisicoquímicas que influyen en características importantes tales como solubilidad, estabilidad termodinámica y mecánica, puntos de fusión, higroscopicidad, densidad y hábitos cristalinos; por lo tanto, la variación en las propiedades de las fases cristalinas tiene un efecto sobre la biodisponibilidad, estabilidad y fabricación de una forma sólida de un producto farmacéutico (D2, Pág. 1-4, 318-430).

El solicitante afirma que:

“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

Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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.

Es oportuno reiterar que para una persona versada en la materia no sería sorprendente obtener distintas sales de que presenten mayor estabilidad entre ellas, puesto que la obtención de las formas más estables corresponde a un trabajo rutinario en la síntesis de compuestos con actividad farmacéutica (D4, Resumen, Pág. 2), en este caso los hallazgos en relación a características fisicoquímicas de la sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona, son el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador consiste en determinar las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la presente solicitud, y el efecto de sus formas salinas en las propiedades fisicoquímicas del activo, para seleccionar aquella que eventualmente pueda representar una ventaja industrial. Por lo tanto, el trabajo del químico consiste en establecer las mejores condiciones en que se puede obtener las diversas formas salinas con fundamento en las técnicas de adición de ácidos ampliamente conocidas (D4, Pág. 80, 122-123). Por tal razón es evidente para una persona normalmente versada en la materia que diferentes formas cristalinas presentan diferentes estabilidades; de tal forma que el efecto señalado por el solicitante no es sorprendente, y por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

Con relación a, los argumentos del solicitante sobre los documentos Paulekuhn, G. S. et al y Gould, P.L se reitera que esta Oficina encuentra pertinente la mención de dichos documentos para evidenciar el conocimiento previo de la persona normalmente versada en la materia. Estos documentos permiten ver que es de amplio conocimiento e interés el desarrollo y obtención de sales de compuestos con interés farmacéutico, con lo cual se establece el punto de partida e interés claro al querer obtener una sal de compuesto en particular. Además, indican que el fumarato se encuentra dentro de las principales opciones a probar en el proceso de selección de las condiciones óptimas para la formulación y comercialización de un activo.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos del solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por 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 creación titulada “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”.

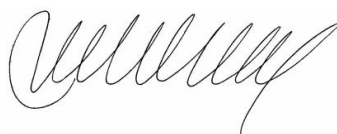
Resolución N° 29980

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a EXELIXIS INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, 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 mayo de 2023



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.05.31
17:01:50 COT
Razón: Validez juridica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.