

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 31 del artículo 3 del Decreto 092 de 2022, y

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución N° 16624 de 31 de marzo de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió (i) declarar fundada las oposiciones presentadas por TECNOQUIMICAS S.A. y LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., y (ii) denegar la patente de invención a la creación denominada: 'MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE HEMIFUMARATO TENOFOVIR ALAFENAMIDA', con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14, 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al establecer que la invención en estudio no cumplió con los requisitos de nivel inventivo, claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones.

Que, mediante escrito radicado en esta Entidad el 16 de mayo de 2023 con el N° NC2023/0006461, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GILEAD SCIENCES, INC., por conducto de apoderada, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Modificación al capítulo reivindicatorio

Hecho un recuento de los motivos de la denegación, la sociedad recurrente manifiesta su desacuerdo pues considera *"que el análisis realizado a la materia reclamada, y que motivó la decisión de denegar la solicitud, se realizó de manera incorrecta, toda vez que corresponde a una inadecuada interpretación de las enseñanzas del arte previo y de la invención, constituyéndose así en una clara violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000."*

Enseguida, en cuanto a las modificaciones presentadas con el recurso, afirma:

"El capítulo reivindicatorio fue modificado como se indica a continuación:

- *La reivindicación 2 actualmente presentada fue eliminada.*
- *En la reivindicación 1 se incluyeron las condiciones de temperatura indicadas en la actual reivindicación 2, y se eliminó la expresión "condiciones necesarias".*
- *La reivindicación 3 (ahora reivindicación 2) fue modificada para limitar la lista de solventes a acetonitrilo, cloruro de metileno o mezclas de estos, de acuerdo con la página 5 de la descripción actualmente presentada.*
- *Las reivindicaciones 1 y 3 actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 1 y 2), fueron modificadas para indicar que la proporción 2:1 es entre tenofovir alafenamida, no su hemifumarato, y el ácido fumárico.*
- *La dependencia de la reivindicación 4 fue ajustada de conformidad con lo anterior.*

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado se compone de 3 reivindicaciones que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, cumpliendo con las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 de 2000."

Las reivindicaciones definen de manera clara y concisa la materia reclamada

Refiere la recurrente que *"en la resolución impugnada, ese Despacho declara que la reivindicación 1 no es clara ya que usa las expresiones 'condiciones que proveen la cristalización' y 'someter una solución', pero no indica las condiciones técnicas necesarias para llevarlo a cabo. Al respecto, quisiera llamar la atención del examinador a la reivindicación 1 modificada, de la cual se desprende que el método reclamado comprende los siguientes pasos:*

- 1. Preparar una solución mezclando acetonitrilo, ácido fumárico, tenofovir alafenamida (TAF) y hemifumarato de tenofovir alafenamida, donde la proporción entre TAF y ácido fumárico es 2:1; y*
- 2. Llevar dicha solución a una temperatura entre 0°C y 75°C.*

Donde dichas condiciones de temperatura son las que permiten la cristalización de hemifumarato de TAF adicional".

Por lo que asegura que *"el método reivindicado está definido claramente por sus características técnicas, pues caracteriza la solución por la estequiometría entre el TAF y el ácido fumárico, así como la temperatura a la que se lleva a cabo la cristalización."* - Subraya del texto original-

Resalta que *"un método se caracteriza por la secuencia de pasos y las condiciones técnicas para ejecutarlo. Siendo así, el método reclamado cumple con dichas condiciones, ya que se define en términos de los pasos específicos (por ejemplo, someter, mezclar, cristalizar), y las condiciones asociadas a cada uno (por ejemplo, el tipo de solvente, proporciones entre componentes, y temperaturas). (...) siendo así, hacer restricciones adicionales, como por ejemplo indicar concentraciones, cantidad de solventes y tiempos, restringiría excesivamente el alcance de la protección, y permitiría que un tercero haga modificaciones mínimas (como modificar la concentración de la solución, la cantidad de solvente o el tiempo de cristalización), que no implican ningún tipo de actividad inventiva, y aún (sic) así estar por fuera del alcance de la protección, facilitando que se aproveche indebidamente de la divulgación de la presente solicitud y de los esfuerzos de mi representado por desarrollarla." -*

Con relación a la objeción de la expresión *"someter una solución"* argumenta que *"esta no involucra ninguna falta a la claridad, pues al tomar la frase completa en la que se usa dicha expresión '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 una temperatura en el rango de 0°C a 75°C' se encuentra que de hecho hay una descripción adecuada de las condiciones técnicas a las que se ejecuta el método. Así, objetar la claridad de la reivindicación únicamente por el uso de 'someter una solución' carece de fundamento, e indica que la reivindicación no fue leída como un todo, demostrando el análisis incorrecto que se hizo de la misma."*

Manifiesta sobre la objeción por falta de sustento de los solventes de cristalización que *"la lista de solventes de la actual reivindicación 3 fue limitada a acetonitrilo, cloruro de metileno, o una mezcla de estos (...) En este sentido, por favor note que el ejemplo 2*

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

menciona la adición de diclorometano a la suspensión en acetonitrilo, por lo que el uso de este solvente está considerado dentro de los ejemplos de esta solicitud. Adicionalmente, la página 5 de la descripción actualmente presentada indica que el solvente “comprende ACN o una mezcla de ACN y hasta aproximadamente 50% de cloruro de metileno” -Negrilla y subraya del texto original-.

Frente a la discrepancia entre la descripción y las reivindicaciones 1 y 3 respecto a la proporción entre el hemifumarato de TAF y el ácido fumárico argumenta que “*las reivindicaciones 1 y 2 del capítulo reivindicatorio modificado (equivalentes a las reivindicaciones 1 y 3 actualmente presentadas) declaran correctamente la proporción 2:1 entre tenofovir alafenamida y ácido fumárico.*”

Por lo tanto, afirma que “*la materia reclamada es evidentemente clara y concisa para definir el método para obtener hemifumarato de TAF reclamado, por lo que cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.*”

El objeto de la solicitud denegada sí posee nivel inventivo**- Análisis de patentabilidad llevado a cabo por la SIC**

En este punto, la sociedad recurrente hace recuento de los argumentos del acto impugnado para objetar el requisito de nivel inventivo y manifiesta que “*contrario de lo mencionado en la resolución aquí impugnada, el método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida no es obvio a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica, y por lo tanto sí cumple con el requisito de nivel inventivo.*” Y, “*con el fin de soportar esta afirmación, presentaré a continuación una explicación detallada de las características técnicas del hemifumarato de tenofovir alafenamida, que es obtenido por los métodos de la presente solicitud, en comparación con la materia divulgada en los documentos del arte previo citados por ese Despacho, y que confieren nivel inventivo a la invención reclamada.*”

- Objeto de la solicitud, el problema técnico abordado y la solución aportada

Señala que “*previo a la fecha de prioridad de esta solicitud (16 de agosto de 2011), el hemifumarato de TAF era un compuesto completamente desconocido, pues hasta ese momento no había podido ser aislado, por lo que un método útil para poder preparar dicho compuesto tampoco hacía parte del conocimiento en el arte. En consecuencia, ningún documento del arte previo, mucho menos D1 o D2, hacen mención o sugerencia alguna de la posibilidad de obtener hemifumarato de TAF.*”

En este sentido, “*el problema técnico abordado por la presente solicitud es proporcionar un método para preparar **hemifumarato de tenofovir alafenamida** que permite **eliminar impurezas diastereoméricas** relacionadas con la forma libre de TAF, **no un método para preparar cualquier hemifumarato**, como indica incorrectamente el examinador en la resolución impugnada y en el oficio 11171.*” -Negrilla y subraya del texto original-.

- Diferencias entre el objeto de la solicitud y el arte previo

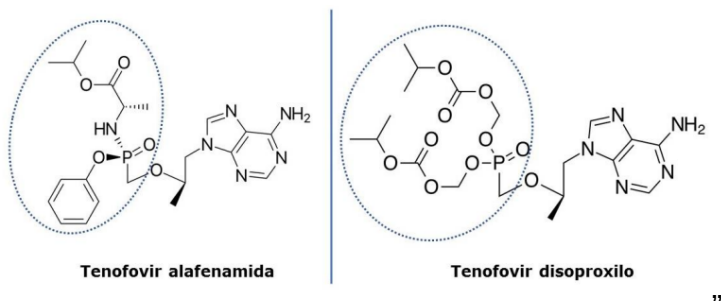
La sociedad recurrente afirma que “*tras la lectura atenta de dicho D1, y como bien lo reconoce el examinador, D1 se refiere al **monofumarato** de tenofovir alafenamida, más no hace mención alguna de la forma hemi de este ingrediente activo. En consecuencia,*

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

*D1 tampoco menciona ni sugiere nada que pudiera llevar a los métodos reclamados, mucho menos con las condiciones estequiométricas requeridas en las reivindicaciones modificadas. (...) Teniendo en cuenta la diferencia entre el compuesto de interés de D1 y el de esta solicitud, la transparencia de este documento acerca de la obtención de hemifumarato de TAF, y que la solución al problema de las impurezas diastereoméricas que aporta dicho documento es poco aplicable a gran escala, y por tanto de poco interés industrial, la persona versada en la materia **no habría tenido ninguna motivación para consultar D1** en busca de enseñanzas que le permitieran resolver el problema técnico como se menciona arriba mediante métodos como los de esta solicitud, indicando la presencia de nivel inventivo.” -Negrilla y subraya del texto original-*

Acerca de D2, dice “que el examinador considera suficiente para solventar las falencias de D1, especialmente respecto a la divulgación de la preparación de la forma hemi de TAF, y del cual asegura su relevancia por su pertenencia al mismo campotécnico y porque divulga la proporción estequiométrica 2:1 entre un agente activo y ácido fumárico” Sin embargo, y como bien lo reconoce el examinador, D2 se refiere a la forma hemi de **tenofovir disoproxilo** (TD), que es un ingrediente activo completamente distinto al de esta solicitud, como se puede ver a continuación:



Enseguida argumenta que “es necesario recalcar que la existencia de ciertas propiedades físicas de una sustancia, como pueden ser la solubilidad, la estabilidad, e incluso la facilidad con la que se pueden separar de las impurezas, están íntimamente relacionadas a su estructura de estado sólido, la cual es inherentemente impredecible. Por lo tanto, las características de estado sólido para cada sustancia son únicas, por lo que la persona versada no podría predecir, mucho menos esperar, que propiedades asociadas al hemifumarato de tenofovir disoproxilo fueran relevantes, aplicables, o estuvieran presentes en el hemifumarato de TAF. Así, el simple hecho de que la forma hemi de TD presentara mejoras en la higroscopicidad o la estabilidad del tenofovir disoproxilo no implica que esto ocurra para cualquier hemifumarato independientemente del compuesto activo usado, mucho menos para el hemifumarato de TAF.”

A continuación, la recurrente manifiesta que:

“las propiedades físicas y químicas de los fumaratos y hemifumaratos de TD y TAF son distintas. Por ejemplo:

- 1) **Efecto del agua:** la formación de hemifumarato TD se favorece utilizando agua como disolvente en el experimento de formación de la suspensión en la página 9 de D2 (véase la Tabla 4 y el texto relacionado en los párrafos [0119]-[0121]). Sin embargo, el monofumarato de TAF es estable en agua. El agua no es uno de los disolventes en los que el monofumarato de TAF se convierte en hemifumarato de TAF parcial o completamente, por lo que la formación de la forma hemi de TAF no se favorece con agua como disolvente.

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

- 2) **Efecto del acetonitrilo:** el monofumarato TD es estable en acetonitrilo. Como se indica en el párrafo [0121] de D2, los experimentos de suspensión en acetonitrilo no provocaron que el monofumarato de TD se convirtiera en hemifumarato de TD incluso después de un período de 2 y 10 días. Nuevamente, se observa el comportamiento opuesto con TAF, cuando el monofumarato de TAF se suspende en acetonitrilo, se convierte parcialmente en hemifumarato de TAF.
- 3) **Efecto sobre el punto de fusión:** las formas de hemifumarato de TAF han demostrado un punto de fusión mucho más alto que el monofumarato de TAF, lo que indica una mayor estabilidad térmica (el punto de fusión del monofumarato de TAF es ~120°C y el punto de fusión del hemifumarato de TAF, como se indica en presente solicitud, es ~131°C, lo cual implica una diferencia de ~11°C). Sin embargo, el monofumarato de TD y el hemifumarato de TD tienen puntos de fusión prácticamente idénticos de ~117°C. El hemifumarato de TD se caracteriza por una DSC con un inicio de 105,3°C y un pico característico de 117,0°C (ver D2, párrafo [0034]), mientras que el monofumarato de TD exhibe una DSC con un inicio a aproximadamente 116 ° C y un pico de absorción a aproximadamente 118 ° C (véase D2, párrafo [0007]). En vista de lo anterior, a diferencia del hemifumarato de TAF, no hay evidencia de que el hemifumarato de TD sea más estable térmicamente que el monofumarato de TD, indicando que esta característica **no se debe meramente al hecho de ser un hemifumarato**.
- 4) **Efecto sobre la higroscopicidad:** D2 establece que el hemifumarato de TD es ventajoso en comparación con el monofumarato de TD porque es menos higroscópico. El párrafo [0144] de D2 compara las propiedades higroscópicas de las dos formas y explica que, al utilizar la absorción dinámica de vapor, se evidenció que el monofumarato de TD tenía una absorción total de vapor alta e indeseable del 4% mientras que el hemifumarato de TD tiene una absorción total de vapor de solo 0,8%, es decir, una reducción del 80%. Sin embargo, las propiedades higroscópicas de los fumaratos de TAF son muy diferentes de las de los fumaratos de TD: las propiedades de absorción de agua del hemifumarato de TAF son casi idénticas a las del monofumarato de TAF. El monofumarato de TAF tiene una absorción total de vapor de sólo el 0,8% y el hemifumarato de TAF tiene una absorción total de vapor similar del 0,65%. Por tanto, a diferencia de TD, el monofumarato de TAF posee buenas propiedades higroscópicas y el hemifumarato no es significativamente diferente en este sentido.” -Negrilla del texto original-

Por tanto, “las propiedades relativas a la TD y sus fumaratos no pueden ser extrapoladas a TAF y sus fumaratos. (...). ”

Adelante, sobre el antecedente D2, afirma que “incluso aunque D2 pueda divulgar la proporción 2:1 entre TAF y ácido fumárico, o la temperatura de cristalización señalada en la reivindicación 3, este documento tiene múltiples falencias a nivel técnico que **no permiten asumir** que las propiedades mejoradas del hemifumarato de TD sean aplicables a cualquier otro hemifumarato, como el hemifumarato de TAF. Igualmente, D2 no permite descartar, con fundamentos técnicos, lógicos e informados, el hecho de que la mejora de las propiedades lograda con el hemifumarato de TAF es de hecho inesperada e impredecible a la luz del estado de la técnica y el conocimiento disponible previo a la fecha de prioridad.” -Negrilla del texto original-

Por lo tanto, concluye la recurrente, “la persona versada en la materia no habría tenido motivación, fundamentada en su conocimiento técnico, para tomar las condiciones del método divulgado en D2 y aplicarlas usando hemifumarato de TAF esperando obtener la invención reclamada pues, como es reconocido por el mismo examinador, es obvio que al tratarse de principios activos distintos, los resultados en cuanto a sus propiedades serán distintos, indicando que el mismo criterio del examinador reconoce que D2 no es

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

suficiente para subsanar las falencias de D1, y anticipar las características especiales del hemifumarato de TAF, lo que a su vez indica la presencia de nivel inventivo.”

Además, “D2 es completamente silencioso acerca de la posibilidad de que el método divulgado para la preparación de la forma hemi de TD permita remover impurezas asociadas a estereoisómeros no deseados sin la necesidad de recurrir a técnicas de separación o a pasos adicionales.”

Adicional, indica que “incluso si se combinaran las características de D1 y D2 como indica el examinador, se llegaría a un método en el que a una solución de monofumarato de tenofovir alafenamida se agregan cristales semilla de hemifumarato **de tenofovir disoproxilo**, y donde el producto obtenido debe ser sometido a purificación por cromatografía. Este método es evidentemente distinto a los métodos reivindicados en esta solicitud, demostrando que la combinación de documentos como sugiere el examinador **no permite llegar a la presente invención de obvia** (sic) y sin ambigüedad ni necesidad de desarrollos adicionales, constituyendo un indicativo de nivel inventivo y del análisis erróneo llevado a cabo para esta solicitud.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Señala que “a la luz de lo anterior, resulta claro entonces que la única forma de unir los dos documentos es teniendo conocimiento previo de la invención, por lo que el examen realizado por la SIC es incorrecto, pues incurre reiterativamente en análisis retrospectivos incorrectos e inaceptables al momento de evaluar el nivel inventivo”.

- **Sobre el desarrollo de la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida**

La recurrente presenta observaciones acerca del desarrollo de la invención de esta solicitud, que en su concepto “son útiles para comprender la situación del inventor previo al desarrollo de esta solicitud. Esto ayuda no solo a establecer el punto de vista que el examinador debería haber tenido en cuenta al evaluar el nivel inventivo, sino que ratifica, aún más, que la presente invención es en efecto inventiva. (...) es necesario tener en cuenta que antes de 2011, año en el que se presentó la solicitud provisional de esta invención, el hemifumarato de tenofovir alafenamida no era un compuesto conocido hasta que fue desarrollado por el solicitante. De hecho, el monofumarato de tenofovir alafenamida, divulgado en D1, es una forma previa del TAF también desarrollada por el solicitante antes de la invención del hemifumarato de TAF, la cual mostró ser estable en 17 solventes distintos, en los que en ningún caso se encontró conversión entre la forma mono y la forma hemi del TAF.”

Agrega que “antes de realizar el experimento que inesperadamente llevó a la producción del hemifumarato de TAF, el Solicitante usaba la estequiometría de reactivos y los solventes de forma similar a como se usaban en ese momento para preparar hemifumarato, así como lo sugiere el examinador en su análisis. Sin embargo, **dichas condiciones no llevaron a la producción de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida.** (...) la primera obtención de la forma hemi de TAF fue un resultado de pura serendipia. En un experimento, reproducido en el Ejemplo 1, el solicitante intentó preparar monofumarato de TAF intencionalmente enriquecido con monofumarato de GS-7339, que es la mayor impureza diastereomérica del principio activo. (...) Este experimento, cuyas condiciones son completamente distintas a las sugeridas por el arte previo señalado por el examinado y a las primeras condiciones que intentó usar el solicitante, llevó inesperadamente a la primera vez que se obtuvo hemifumarato de tenofovir alafenamida. En el momento, los inventores no fueron conscientes de que

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

habían preparado una nueva forma hemifumarato, sino que fueron necesarias pruebas adicionales para reconocer este resultado sorprendente e inesperado, y posteriormente se requirió más investigación para poder desarrollar un método adecuado para poder preparar la forma hemi de TAF.” -Negrilla y subraya del texto original-

- **El hemifumarato de tenofovir alafenamida presenta efectos técnicos imprevistos y propiedades mejoradas**

La sociedad recurrente hace referencia a la página 194 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad y 201 del Manual Andino para el Examen de Patentes en donde se hace referencia a la patentabilidad de polimorfos e indica sobre el particular que “*si bien la Guía y el Manual Andino se refieren a polimorfos, muchos pseudopolimorfos, como los co-cristales, tienen características similares a ellos, y pueden ser estudiados y caracterizados por las mismas técnicas (por ejemplo, difracción de rayos X, análisis térmicos, o microscopías). Por lo tanto, las directrices existentes para el análisis de polimorfos también son aplicables a otras formas cristalinas no polimórficas, como lo son los co-cristales como el hemifumarato de tenofovir alafenamida.*”

Concluye que “*así, y como se ha mencionado previamente durante el trámite de la solicitud, el hemifumarato de tenofovir tiene varias características técnicas sorprendentes y mejoradas respecto con D1 y D2, tales como capacidad de purgar impurezas diastereoméricas, o mayor estabilidad térmica, química y termodinámica, como se desarrollan a continuación.*”

✓ **Purga de impurezas diastereoméricas mejorada**

La recurrente afirma que “*una primera ventaja relevante del hemifumarato de TAF, es su capacidad excepcional para remover GS-7339, que es la impureza diastereomérica principal. Al respecto, por favor note que la forma mono de TAF tiene propiedades físicas similares al diastereómero GS-7339, por lo que son difíciles de separar. Por el contrario, la forma hemi de TAF difiere en gran medida del diastereómero GS-7339 y la sal del mismo, en términos de propiedades físicas. De este modo, la forma hemi de TAF se puede separar más fácil de las impurezas que la forma mono de TAF. (...) Los datos de la tabla 2 de la descripción actualmente presentada (reproducida a continuación) soportan las características de purga arriba mencionadas, pues el hemifumarato de TAF (lote 2) logró purgar la impureza diastereomérica hasta una décima parte de su valor inicial, mientras que la forma de monofumarato (lote 1) tan solo pudo reducir en 2% la concentración de GS-7339.*”

Por otra parte, asegura que “*...al emplear hemifumarato de TAF en lugar de su monofumarato, deja de ser necesario usar métodos cromatográficos para la purificación. En consecuencia, la forma hemi proporciona una ventaja adicional muy adecuada para la producción en masa de este producto, pues se evita la necesidad de pasos adicionales de purificación, manteniendo buenos resultados de pureza*” -Negrilla y subraya del texto original-

✓ **Estabilidad química, térmica y termodinámica mejorada**

La recurrente afirma que “*otras ventajas importantes de la forma hemi de TAF sobre la forma mono de TAF incluyen la mejora de la estabilidad química y termodinámica (incluida la estabilidad en el almacenamiento a largo plazo), la reproducibilidad superior*

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

*del proceso, la uniformidad del contenido en el producto terminado y un mayor punto de fusión. (...) Los resultados de dichos ensayos se enseñan en la Tabla 3...” Estos resultados demuestran que la forma hemi de TAF produce una cantidad considerablemente menor de producto de degradación en comparación con la forma mono de TAF. En este sentido, me permito resaltar por ejemplo que, después de almacenar la forma hemi a 40°C en ambiente cerrado durante ocho semanas, la cantidad total de productos de degradación es 0,49%; mientras que después de almacenar la forma mono durante ocho semanas, la cantidad total de productos de degradación es 2,36%, es decir, una cantidad casi cinco veces mayor que la producida en la forma hemi. Estos resultados demuestran que **la forma de hemifumarato es superior a la forma de monofumarato**, inclusive en condiciones extremas (por ejemplo, en almacenamiento a 70°C). -Negrilla y subraya del texto original-*

*Agrega que “aunado a lo anterior, la evaluación termodinámica del hemifumarato de TAF mostró que es termodinámicamente estable en la mayoría de los solventes, como acetonitrilo (ACN), tolueno, acetato de etilo, metil terc-butil éter (MTBE), acetona, THF y 2-metil -THF. Adicionalmente, la descripción de esta solicitud divulga experimentos en los que se demuestra que el monofumarato de TAF no es estable en estos solventes. Es más, en estos experimentos, se encontró que el monofumarato se transformó completamente en hemifumarato cuando se disolvía en THF y 2-metil-THF, y parcialmente al disolverse en ACN, acetato de etilo, MTBE y acetona, así como a temperatura ambiente. Por lo tanto, la **forma de hemifumarato resulta más estable**. (...) como se muestra en los datos de DSC, la forma hemi de TAF tiene un punto de fusión que es aproximadamente 10 °C más alto que el de la forma mono de TAF, lo que indica que la forma hemi tiene una estabilidad térmica mejorada en comparación con la forma mono” -Negrilla y subraya del texto original-*

Que, conforme a lo establecido en el inciso segundo del artículo 79 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y en el numeral 5.3.1., del Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante Oficio N° 11984 de 14 de julio de 2023, se corrió traslado a las sociedades TECNOQUIMICAS S.A., y LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S, en su calidad de opositoras, concediendo un término de cinco (5) días para que, si lo estimaran conveniente, hicieran valer sus argumentaciones en relación con el recurso interpuesto por la sociedad solicitante GILEAD SCIENCES, INC, y las pruebas allí aportadas. Sin embargo, las opositoras no se manifestaron al respecto

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud divisional respecto de la solicitud parental N° 14029801, tramitada con el radicado bajo el N° NC2022/0003016 del 15 de marzo del 2022, y requerida en una oportunidad durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486, mediante el Oficio N° 11171 del 18 de julio de 2022.

En el único requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones al título de la solicitud, y a la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones -al no incluir la proporción de

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

tenofovir alafenamida y ácido fumárico, una secuencia lógica de etapas y las condiciones técnicas esenciales del procedimiento en la reivindicación independiente; al presentar un excesivo número de reivindicaciones independientes y al definir un grupo de solventes de cristalización que no corresponden a una razonable generalización del solvente empleado-. Adicional a ello, se objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 6 del capítulo reivindicatorio presentado el 14 de agosto de 2020 respecto a las enseñanzas en conjunto de la pareja documental US7390791 -D1- y US2009/0176983 -D2-.

En respuesta al Oficio N° 11171, la solicitante presentó el día 25 de noviembre de 2022 argumentaciones a favor de la patentabilidad de la solicitud y un pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones. Sin embargo, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió declarar fundadas las oposiciones presentadas y denegar la patente al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de claridad, concisión y nivel inventivo.

Norma aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

(...).

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

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.

Modificaciones presentadas

En primer lugar, es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.”*

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(...) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración.”*¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha expresado que *“la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.”*²

En el caso bajo revisión, la recurrente presenta con el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio, bajo el radicado N° NC2023/0006461 del 16 de mayo de 2023 con el fin de que sea considerado al resolver el recurso. Al respecto, este Despacho considera lo siguiente:

El alcance de la materia reclamada se circunscribe a las reivindicaciones independientes en la categoría inventiva de procedimiento, en donde la primera reivindicación (1) reclama:

“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) una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida, a una temperatura en el rango de 0°C a 75°C, para proporcionar la cristalización del ácido fumárico y la tenofovir alafenamida para producir hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional, donde la proporción de tenofovir alafenamida a ácido fumárico es 2:1”.

La segunda reivindicación independiente (2) hace referencia a:

“Un método para preparar hemifumarato de tenofovir alafenamida que comprende los siguientes pasos:

mezclar a) un solvente que comprende acetonitrilo, cloruro de metileno, o mezclas de estos; b) ácido fumárico; c) tenofovir alafenamida; y d) una o más semillas de hemifumarato de tenofovir alafenamida; y cristalizar hemifumarato de tenofovir alafenamida adicional a una temperatura comprendida entre 0 °C y 70 °C, donde la proporción de tenofovir alafenamida a ácido fumárico es 2:1”.

¹ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 31-IP-2011. P. 11.

² Ibidem. P. 11.

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Y, la reivindicación dependiente 3 corresponde a una modalidad particular de la reivindicación 2.

En cuanto al sustento de la modificación allegada, es oportuno señalar que el sustento de la materia ahora reclamada se encuentra de manera específica en los ejemplos 2 y 3 (Págs. 5 y 6; líneas 21 a 30 y 1 a 2. Preparación de hemifumarato de tenofovir alafenamida mediante cristalización selectiva)

Así entonces, se tendrá en cuenta la modificación allegada con el escrito del recurso, debido a que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por concepto de modificaciones voluntarias, según recibo N° 175595 del 16 de mayo de 2023 que obra en el sistema SIPI.

Claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486, *“las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”*.

De la anterior disposición andina claramente se desprende que no solo es exigible que las reivindicaciones de la solicitud sean claras, sino que también deben definir la materia, ser concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Sin embargo, una vez revisado el contenido del capítulo reivindicatorio este Despacho encuentra que las mismas no se ajustan a lo legalmente establecido.

Para aclarar la conclusión anterior, se considera necesario hacer énfasis en que en el **ejemplo 2** de la solicitud se indica que *“se cargó en un reactor 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil] adenina como suspensión en ACN (9,7 kg de 5 suspensión, 13,8% en peso, una mezcla diasteromérica de 1,0 kg (2,10 mol, 1 equiv. En mol) de 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina, 0,3 kg de 9-[(R)-2-[[[(R)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina, y se lavó con diclorometano (5 kg)” ... “la solución anterior se cargó ácido fumárico (0,13 kg, 1,12 mol, 0,542 equiv. De 15 mol) seguido por ACN (1 kg), y la mezcla se calentó a 67°C hasta 73°C”*.

Y que en el **ejemplo 3** se menciona que *“se cargó 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina (10 g), ácido fumárico (1,22 g) y ACN (100 mL). La mezcla se calentó a 70 hasta 75°C para 5 disolver los sólidos. Todo particulado no disuelto se eliminó mediante filtración a través de un filtro de cartucho. La solución filtrada se enfrió a 60 hasta 65°C, y se sembró con 1% (en peso) de hemifumarato de tenofovir alafenamida”*

Para concluir que los reactivos de los procedimientos de elaboración de **hemifumarato de tenofovir alafenamida** de la solicitud son:

Ejemplo 2

1. Una suspensión de 9-[(R)-2-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil]adenina en acetonitrilo;

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

2. **Una mezcla diasteromérica** de tenofovir alafenamida y GS-7339 (**1:0,3**) que comprende:
 - 9-[(R)-2-[[**(S)**]-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil] adenina o **tenofovir alafenamida** o **GS-7340** (1,0 equivalente de mol), y
 - 9-[(R)-2-[[**(R)**]-[(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil]amino]fenoxifosfinil]-metoxi]propil] adenina o **GS-7339** (0,3 equivalente de mol);
3. Ácido fumárico (0,542 equivalente de mol);
4. **Cristales semilla de hemifumarato de tenofovir alafenamida GS-7340-2**

Ejemplo 3

1. **tenofovir alafenamida;**
2. Ácido fumárico (0,30 equivalente de mol);
3. Acetonitrilo
4. **Cristales semilla de hemifumarato de tenofovir alafenamida**

A partir de lo que es posible afirmar que **los ejemplos 2 y 3 requieren de cristales semilla de hemifumarato de tenofovir alafenamida**, sin embargo, **la solicitud en estudio no enseña un procedimiento específico para la obtención de los referidos cristales semilla**, puesto que en el ejemplo 1, en donde la solicitante indica que se presenta el desarrollo de la forma cristalina de hemifumarato de tenofovir alafenamida empleada en los ejemplos 2 y 3, se señala que **el producto obtenido está conformado por la mezcla de:** monofumarato de tenofovir alafenamida, monofumarato de GS-7339, y hemifumarato de tenofovir alafenamida (Ejemplo 1; Pág. 11; líneas 29 a 31). Es decir, la mezcla obtenida en el ejemplo 1 de la solicitud de ninguna manera corresponde a una forma cristalina de hemifumarato de tenofovir alafenamida y, por tanto, no puede ser considerada como los “*cristales semillas*” necesarios para reproducir los ejemplos 2 y 3 en donde sí se enseñan procedimientos de elaboración del compuesto de acuerdo con la solicitud en estudio.

En el mismo sentido, se advierte que los procedimientos de elaboración de **hemifumarato de tenofovir alafenamida** revelados en la solicitud se caracterizan por **relaciones estequiométricas específicas** entre el tenofovir alafenamida y el ácido fumárico como: **1:0,54** (Ejemplo 2) y **1:0,30** (Ejemplo 3), y esta característica técnica esencial del reactivo limitante, que evita que se obtenga el **fumarato de tenofovir alafenamida** no fue incluida en la reivindicación independiente de procedimiento para el pliego reivindicatorio en estudio. **Por lo que el alcance del pliego reivindicatorio en estudio no solo incluye los procedimientos para la elaboración de la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida (2:1) sino además incluye los procedimientos para la elaboración de las sales monofumarato del compuesto (1:1).** Por lo anterior, este Despacho encuentra que la relación estequiométrica para el producto (2:1) -ahora incluida en las reivindicaciones independientes- **no** es una característica técnica del procedimiento reclamado sino que corresponde a un resultado que se pretende alcanzar con este procedimiento y, en consecuencia, tal y como se indicó el acto administrativo impugnado, el pliego reivindicatorio en estudio **no** es claro y tampoco corresponde a una razonable generalización de la materia reclamada, puesto que no incluye en sus reivindicaciones independientes las etapas técnicas y condiciones mínimas para obtener la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida, en vez de la sal monofumarato del compuesto.

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Así las cosas, no obstante allegar con el recurso un nuevo capítulo reivindicatorio con el propósito de superar las observaciones formuladas, la objeción por falta de cumplimiento de los requisitos establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486 se mantiene para la materia reclamada.

Resultado del análisis de nivel inventivo

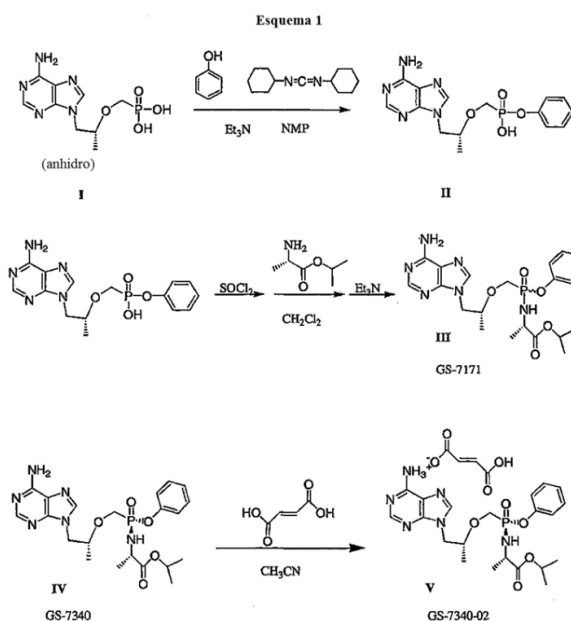
Respecto a lo argumentado por la recurrente sobre este particular, en primer lugar, es importante aclarar que de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Ahora bien, en el presente caso se observa que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características técnicas similares; en consecuencia, no cumple con lo establecido en el mencionado artículo 18.

En efecto, verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: US7390791 -D1- y US 2009/0176983 -D2-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 16 de agosto de 2011.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

Sobre el documento D1 se corrobora que divulga un procedimiento para la preparación de la sal fumarato de tenofovir alafenamida (GS-7340-02) y de acuerdo con las siguientes etapas:



[Esquema 1 compuesto (V)]

Además, enseña una serie de procedimientos de separación de diastereoisómeros para obtener tenofovir alafenamida de alta pureza diastereoisomérica (**compuesto IV o GS-7340 del esquema 1**), en donde específicamente el **Método D** comprende las etapas

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

de: cargar una solución de GS-7171 (compuesto III del esquema 1) en acetonitrilo, concentrar a presión reducida, disolver en acetonitrilo, sembrar con un cristal de tenofovir alafenamida y después agitar, enfriar y aislar los sólidos por filtración para obtener un sólido con un 98% de pureza diastereoisomérica (Ejemplo 3; **Separación del Diastereómero mediante Cristalización**).

De igual forma, la anterioridad revela que el tenofovir alafenamida resultante de procedimientos de separación de diastereoisómeros, junto con ácido fumárico y acetonitrilo se cargan en un reactor revestido de vidrio, se calientan a reflujo para disolver los sólidos, se filtran en caliente y se enfría a 5°C durante 16 horas. Y que el producto se aísla por filtración, se enjuaga con acetonitrilo y se seca. Este proceso se caracteriza porque la proporción de tenofovir alafenamida y ácido fumárico que se utiliza es de 2.71: 2.44 mol (1:1) (Ejemplo 4; **Preparación de la Sal de Fumarato de GS-7340**). Por lo que le asiste razón a la sociedad recurrente cuando indica que “D1 se refiere al monofumarato de tenofovir alafenamida, más no hace mención alguna de la forma hemi de este ingrediente activo”.

- **Diferencia entre la invención y el documento más cercano**

Frente a la diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud y el procedimiento de elaboración de la sal fumarato de tenofovir alafenamida divulgado en el documento D1 se encuentra que consiste en que la solicitud en estudio define en la etapa de cristalización incluir cristales semilla de hemifumarato de tenofovir alafenamida.

- **Efecto técnico asociado a la diferencia**

Con relación al efecto técnico atribuible a la diferencia técnica reconocida, este Despacho encuentra que no existe evidencia que incluir en la etapa de cristalización los cristales semilla de hemifumarato de tenofovir alafenamida proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya presentaba el procedimiento de elaboración de la sal fumarato de tenofovir alafenamida revelada en el documento D1.

- **Problema técnico objetivo**

Por lo anterior, se advierte que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para la elaboración de una sal fumarato de tenofovir alafenamida revelado en el documento D1 con el fin de proporcionar un procedimiento alternativo para la elaboración de una sal fumarato del compuesto?

- **Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica**

Ahora bien, dado que el documento complementario D2 revela un método para preparar un cocrystal de tenofovir disoproxil y ácido fumárico en una relación molar estequiométrica (2:1) que comprende las etapas de mezclar en un solvente fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF) para formar una suspensión, filtrar a temperatura ambiente, adicionar hemifumarato de tenofovir disoproxil (cristales semilla) y dejar en reposo toda la noche a 5°C (Párr. [0038] y [0122] a [0129]). Y aparte de eso, el documento refiere que los solventes preferidos para la cristalización por semilla son: etanol, agua, 1,4-dioxano, acetonitrilo, 2-etoxietilacetato, 2-metil-4-pentanol,

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

tetrahidrofurano, butilbenceno, amileter, tert-butil metil eter, ciclopentanona (Párr. [0052]).

También, la anterioridad D2 refiere que el 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, **es más estable y menos higroscópico que la forma cristalina conocida actualmente de fumarato de tenofovir disoproxil** (Gilead 1) (Párr. 0009). Además de eso, el documento complementario D2 revela la utilización de cristales semilla del compuesto a cristalizar durante su procedimiento de elaboración y precisa la relación estequiométrica entre el éster de tenofovir y el ácido fumárico para los procedimiento de elaboración de las sales hemifumarato de los profármacos de tenofovir.

Por consiguiente, se ratifica que la totalidad de las características técnicas del procedimiento reclamado y del efecto técnico descrito para esta materia se encuentran anticipados por las enseñanzas en conjunto de la pareja documental D1 y D2. En conclusión, la elaboración de hemifumarato de tenofovir alafenamida reclamado es obvio respecto al estado de la técnica citado en el examen de patentabilidad definitivo de la solicitud que fue incorporado en el acto impugnado.

- **Sobre las propiedades de las sales fumarato de tenofovir**

✓ **De las impurezas diastereoméricas**

Respecto a los argumentos relacionados con la eliminación de las impurezas diastereoméricas por parte de la sal hemifumarato tenofovir alafenamida (1:2) de la solicitud respecto de la sal fumarato (1:1) revelada en el documento D1, resulta pertinente aclarar que el procedimiento de elaboración divulgado en el antecedente D1 refiere que una etapa de purificación cromatográfica de diastereómeros permite obtener tenofovir alafenamida (GS-7340) con una pureza diastereomérica mayor al 99%, tal y como se indica en el ejemplo 3 del antecedente, de la siguiente manera:

“se disolvió en la fase móvil, y se bombearon alícuotas de 15 aproximadamente 1 g de GS-7171 en el sistema cromatográfico. El diastereómero no deseado, designado como GS7339, fue el primer pico de mayor amplitud (aprox. 15 min. de duración) en eluirse de la columna. Cuando el pico de GS-7339 había terminado de eluirse, la fase móvil se conmutó inmediatamente por alcohol metílico al 100 %, que causó que el diastereómero deseado, designado como GS-7340 (IV)” (Ejemplo 3, Separación de Diastereómeros mediante Cromatografía de Elución en Semi-discontinua)

De donde se concluye que el reactivo tenofovir alafenamida (**compuesto IV del esquema 1 o GS-7340 en el antecedente D1**) presenta una pureza diastereomérica superior (<99%), a la señalada por la recurrente en la tabla 2 de su descripción (90,7%) y que además es mayor a la de la **mezcla tenofovir alafenamida y GS-7339 empleada en la elaboración de su sal hemifumarato de la solicitud** (90%; tabla 2 de la solicitud). Es así como se concluye que no existe una correlación directa entre el procedimiento ahora reclamado y la prueba técnica señalada por la recurrente, puesto que el reactivo del procedimiento descrito en la tabla 2 de la solicitud correspondería **a una mezcla diastereomérica entre tenofovir alafenamida y su diastereómero GS-7339 (90:10)** - probablemente corresponda a la mezcla GS-7171 en el documento D1- mientras que en el procedimiento reclamado es **tenofovir alafenamida**.

De igual forma, contrario a lo argumentado por la recurrente el procedimiento descrito en el documento D1 ya había resuelto **el problema asociado a la presencia de la**

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

impureza diastereomérica GS-7339 fumarato en el producto, puesto que el procedimiento del documento D1 permite obtener tenofovir alafenamida (reactivo) con una pureza diastereomérica superior (mayor al 99% o su equivalente 1% de impurezas) y dado que la pureza de este reactivo limita a un máximo del 1% el contenido de la impureza diastereomérica, que se puede encontrar en el producto descrito en el esquema 1 de la anterioridad D1. Por lo tanto, los argumentos de la recurrente carecen de validez.

✓ **Estabilidad química e higroscopicidad**

Con relación a la estabilidad acuosa de las dos sales fumarato de tenofovir alafenamida si bien es cierto que la sal hemifumarato (2:1) es más estable que la sal fumarato (1:1) (menor porcentaje total de productos de degradación en los ensayos de estabilidad para todas las condiciones de temperatura y la humedad relativa (RH) evaluadas), se encuentra que el efecto técnico evidenciado no resulta sorprendente respecto al estado de la técnica presentado en el examen de patentabilidad, dado que el documento complementario ya había anticipado el efecto de la elaboración de una sal hemifumarato de un éster de tenofovir respecto de su sal monofumarato así: *“El cocrystal TDFA 2:1 del invención **es más estable y menos higroscópico** que la actual forma cristalina conocida de tenofovir DF”* (Documento D2; Resumen de la Invención; Párr. [0009])

Aunado a lo anterior, aunque se observa que la sal cristalina hemifumarato del compuesto revelada en la solicitud no es higroscópica y presenta una endoterma de inicio de calorimetría de análisis diferencial (DSC) de 130.77°C (Fig. 2) - por lo menos 10°C superior a la revelada de la sal fumarato en el ejemplo 4 del documento D1-, se aclara que la solicitud inicial no hace referencia respecto de una inestabilidad térmica asociable con su punto de fusión o la higroscopicidad de sal fumarato conocida en el estado de la técnica. Por lo tanto, la variación en el punto de fusión o higroscopicidad entre las dos sales no son pruebas técnicas de una inestabilidad de la sal fumarato revelada en el documento D1.

✓ **Estabilidad termodinámica**

Respecto a la estabilidad termodinámica y las interconversiones entre las sales fumarato de tenofovir alafenamida mediadas por solvente, la solicitud refiere que se realizaron ensayos en donde se suspendiendo monofumarato de tenofovir alafenamida en los solventes: acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, éter metil-tert-butílico (MTBE), acetona, tetrahidrofurano y 2-metil tetrahidrofurano mostrando que no era estable en estas condiciones mientras que la forma hemifumarato de tenofovir alafenamida si era, hasta el punto en que en la mayoría de los citados solventes se presenta una interconversión a la forma hemifumarato de la solicitud (Párr. [0066]). Sin embargo, para este Despacho las transiciones sólidas entre la forma monofumarato y la forma hemifumarato de los ésteres de tenofovir no pueden considerarse un efecto técnico sorprendente dado que el documento D2 ya anticipaba este comportamiento en los proceso para la elaboración de la sal hemifumarato por evaporación de solvente como: tetrahidrofurano, 2-metil-4-pentanol, 2,2,2-trifluoroetanol, acetona, diclorometano, nitrometano y agua (Documento D2; **Crystallisation of TDFA 2:1 on Microliter Scale**; Párr. [0035], [0109]-[0111] y [0131]-[0141]). Es decir, este comportamiento estaba sugerido por las enseñanzas del documento D2.

- **Del desarrollo de la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida**

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

Sobre los argumentos relacionados con la identificación de la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida se halla que el siguiente aparte *“el monofumarato de tenofovir alafenamida, divulgado en D1, es una forma previa del TAF también desarrollada por el solicitante antes de la invención del hemifumarato de TAF, la cual mostró ser estable en 17 solventes distintos, en los que en ningún caso se encontró conversión entre la forma mono y la forma hemi del TAF”* y *“antes de realizar el experimento que inesperadamente llevó a la producción del hemifumarato de TAF, el Solicitante usaba la estequiometría de reactivos y los solventes de forma similar a como se usaban en ese momento para preparar hemifumarato, así como lo sugiere el examinador en su análisis. Sin embargo, **dichas condiciones no llevaron a la producción de la forma de hemifumarato de tenofovir alafenamida**”* corrobora que la forma monofumarato de tenofovir alafenamida divulgada en el documento D1 presenta una estabilidad termodinámica significativa - contrario a lo que ahora argumenta la recurrente-, aunque este Despacho reconoce que el comportamiento en algunos solventes puede ser diferente al de la forma hemifumarato. Por lo tanto, este argumento no es disuasivo respecto de la falta de nivel inventivo del procedimiento reclamado.

- **De las propiedades físicas de los sólidos**

Sobre el argumento de la recurrente según el cual *“es necesario recalcar que la existencia de ciertas propiedades físicas de una sustancia, como pueden ser la solubilidad, la estabilidad, e incluso la facilidad con la que se pueden separar de las impurezas, están íntimamente relacionadas a su estructura de estado sólido, la cual es inherentemente impredecible”*, este Despacho está de acuerdo con esta afirmación, sin embargo, la impredecibilidad en estas propiedades **per se** no le otorgan nivel inventivo a una nueva forma sólida, puesto que la obviedad de esta materia reclamada se establece respecto del estado de la técnica que probablemente se empleó en su desarrollo o simplemente con aquel que comparte características técnicas estructurales. Ahora bien, tal y como ya fue discutido en el presente acto administrativo, aunque la sal hemifumarato de tenofovir alafenamida presenta valores diferentes en algunas propiedades físicas respecto de la sal monofumarato esto no implica que la sal hemifumarato presente un efecto técnico sorprendente respecto de la sal fumarato revelada en el documento D1 y mucho menos que el procedimiento de elaboración reclamado en la presente solicitud divisional no se derive de manera evidente del estado de la técnica, como fue comprobado durante el trámite administrativo de la presente solicitud.

Análisis retrospectivo

Finalmente, frente a la afirmación de la sociedad recurrente según la cual *“resulta claro entonces que la única forma de unir los dos documentos es teniendo conocimiento previo de la invención, por lo que el examen realizado por la SIC es incorrecto, pues incurre reiterativamente en análisis retrospectivos incorrectos e inaceptables al momento de evaluar el nivel inventivo”*, este Despacho observa que los dos antecedentes revelan sales fumarato de ésteres de tenofovir, por lo que de manera individual pertenecen al campo técnico particular de la solicitud y además en conjunto anticipan la totalidad de las etapas, condiciones técnicas y efecto del procedimiento ahora reclamado.

En este orden, no es cierto que se haya efectuado un análisis errado o de tipo retrospectivo a la invención objeto de la solicitud, por el contrario, el examen practicado evidencia que existen suficientes enseñanzas en el estado de la técnica para obtener la materia reivindicada sin un ejercicio real de actividad inventiva, por lo que se corrobora que la solicitud no merece el privilegio solicitado de acuerdo con lo previsto en los

Resolución N° 34118

Ref. Expediente N° NC2022/0003016

artículos 14 y 18 Decisión 486, además que no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 30 de la misma normativa.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 16624 de 31 de marzo de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a GILEAD SCIENCES, INC., en calidad de solicitante, y a TECNOQUIMICAS S.A., y LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., en calidad de opositores, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 27 de junio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.06.27
17:03:02 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.