



Superintendencia de
Industria y Comercio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43360

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 29980 de 31 de mayo de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio declaró infundada la oposición presentada por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. y denegó patente de invención a la creación denominada: ‘SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]META NONA’, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la invención reclamada no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de julio de 2023 con el N° NC2023/0009150, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad EXELIXIS INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

En cuanto a la supuesta falta de nivel inventivo

La sociedad recurrente hace un recuento de los razonamientos técnicos expuestos en la resolución impugnada y manifiesta que *“como se menciona anteriormente, su Despacho rechazó las reivindicaciones pendientes por carecer supuestamente de actividad inventiva frente a D3 y D5 y rechazó la Reivindicación 7 sobre D3, D5 y D4. (...). Respecto a este particular, discrepo respetuosamente de la denegación de actividad inventiva por las razones que se han expuesto a lo largo del trámite y cada una de las cinco respuestas a la (sic) diferentes acciones oficiales emitidas por su Despacho. El Solicitante cita además la publicación de Cruz-Cabeza et al. como prueba adicional de la no obviedad de la invención. El Solicitante también señala las solicitudes homólogas adicionales que se han concedido en otros países.”*

A continuación, resalta que *“una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D3 y/o D5, se habría enfrentado al problema de producir un compuesto farmacéuticamente útil para su desarrollo comercial. En este sentido, insisto en el hecho que en ninguna de las Acciones Oficiales ni en la Resolución de negación, su Despacho ha identificado claramente al menos una razón por la que un experto se apartaría de la sal de hidrocloruro divulgada en D3, o por la que el experto produciría una sal de fumarato, más particularmente una sal de hemi-fumarato, y aún más particularmente una sal cristalina de hemi-fumarato de la Forma A. En este sentido, respetuosamente llamo la atención de su Despacho toda vez que el Examinador a lo largo del trámite, ha*



Ref. Expediente N° NC2018/0000086

*señalado declaraciones generales en el arte, pero en ningún momento en todo lo extenso del trámite, ha identificado y explicado en detalle una enseñanza puntual, definitiva, clara y precisa que hiciera que una persona versada en la materia contemplara una sal diferente a la sal HCl en D3, de hecho se menciona nuevamente que D3 proporciona, una lista de **más de 40 ejemplos de posibles sales de adición de ácido, así como numerosas posibles sales de adición de base**. Una vez más deseo hacer un respetuoso llamado de atención en cuanto a que en D3 no hay ninguna expectativa razonable de propiedades ventajosas para la sal de fumarato, porque ni siquiera hay una enseñanza puntual de preferir una sal de fumarato sobre las más de 40 sales propuestas”. -Negrilla y subraya del texto original-*

Respecto de las enseñanzas del estado de la técnica, la sociedad recurrente señala que “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 divulgadas en el párrafo [0103] se haya fabricado (aparte de la sal de clorhidrato) o que pudiera esperarse que tuviera propiedades beneficiosas, si se fabricara. Adicionalmente, vale la pena resaltar que el ácido fumárico es sólo uno de estos muchos ejemplos y no se señala entre ellos como susceptible de ser de interés. Del mismo modo, D5 enumera el ‘fumarato’ como uno más de una larga lista de sales ejemplares, más de 30 posibles ejemplos. En este sentido, como se ha mencionado a lo largo del trámite, a partir de las enseñanzas del arte previo citado por su Despacho, no es predecible que una sal de fumarato, por no hablar de una sal de hemifumarato, resuelva el problema al que se enfrenta el experto al proporcionar una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib que no sea higroscópica, termodinámicamente estable, que se forme de manera consistente en la fabricación y que se produzca de manera estable como una única forma polimórfica cristalina”.

*Sobre la motivación para resolver el problema técnico, la recurrente afirma que “reconoce que es común en la industria farmacéutica estar motivado para producir sales farmacéuticamente útiles. De hecho, el Solicitante ha afirmado que el problema técnico objetivo resuelto por la presente invención es la producción de una forma farmacéuticamente útil de los compuestos en D3. Sin embargo, una vez reiteramos a partir del conocimiento en el arte de patentes y la misma Guía de la SIC **que una motivación para resolver el problema técnico no hace obvia la solución a dicho problema**. Aunque la motivación pueda existir, la realización real de un estudio de sales es mucho más compleja, un ejemplo de esto es la motivación fundada al paso de los años por crear una vacuna contra el VIH, aunque es evidente que existe la motivación, no ha sido posible por ninguna casa farmacéutica tener un avance en este proyecto. En este sentido, una persona versada en la materia entendería fácilmente que los resultados en la formación de sales son impredecibles. Así las cosas, deseo señalar que fuera de la motivación que tenga el experto, deben realizarse múltiples pruebas y sopesarse múltiples factores para determinar qué sales pueden ser útiles desde el punto de vista farmacéutico. De hecho, es posible que no se descubra ninguna sal con propiedades deseables” -Negrilla y subraya del texto original-*

Respecto de la impredecibilidad del polimorfismo, la recurrente argumenta que “la estructura e incluso simplemente la 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, mucho menos si se encuentra mencionado entre 30-40 opciones diferentes sin ninguna enseñanza particular, de hecho, no se nombra la

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

*sal de hemifumarato. Insistimos en que el polimorfismo es **inherentemente impredecible** y un alto porcentaje de pequeñas moléculas similares a fármacos parecen no mostrar polimorfismo, al menos no dentro de los límites de una experimentación razonable. Véase Cruz-Cabeza, et al. ‘Facts and fictions about polymorphism’, CHEM. SOC. REV. 2015, 44, 8619-8635, documento adjunto a este memorial.” -Negrilla y subraya del texto original-*

Cita una breve conclusión de Cruz-Cabeza, et al., relacionada con el polimorfismo, y señala que “de acuerdo con lo anterior, y a pesar que su Despacho decidió no considerar las enseñanzas de un documento presentado por el Solicitante toda vez que la publicación de este es posterior a la Solicitud bajo estudio, (página 13, primer párrafo, Resolución de Negación), lo cual no es claro si desconoce las enseñanzas de dicho documento porque reconoce que es un avance farmacéutico las enseñanzas de la presente invención o porque no toma los avances del campo farmacéutico de forma transversal como es el deber ser, sino erróneamente de forma lineal. Sin embargo, deseo insistir en el hecho que la producción real de sales, y sus formas cristalinas, a menudo puede ser difícil e impredecible. Esto se demuestra específicamente para cobimetinib por la divulgación independiente de un tercero en el tiempo transcurrido desde la publicación de la presente solicitud.” -Subraya del texto original-

Sobre la publicación internacional WO2019/086469, la sociedad recurrente afirma que “describe procesos para producir cobimetinib. En la página 22 del documento WO2019/086469, los inventores afirman que ‘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 forma cristalina o salina. Varias pruebas para precipitar la forma salina a partir de diferentes disolventes fracasaron, resultando en una precipitación nula o sólo insuficiente’. Por lo tanto, las pruebas demuestran que, en lugar de ser rutinario o predecible, los autores del documento WO2019/086469 encontraron que era desafiante e impredecible resolver el problema técnico de producir una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib. Lo encontraron desafiante a pesar del hecho de que una forma de sal publicada estaba disponible para ellos (de la presente divulgación), mientras que los inventores de la presente solicitud no tenían tal guía disponible para ellos”.

Adicionalmente, sobre el efecto técnico, la recurrente manifiesta que “se le recuerda al Examinador que el nivel inventivo de una Solicitud no se basa en proveer un efecto técnico mejorado sobre ninguna enseñanza anterior o revelada en el arte previo, solo basta con que lo revelado y aquí reclamado no se derive de forma obvia de dicho arte previo...”

Por otra parte, asegura que “vale la pena mencionar que las propiedades de las sales, y sus formas cristalinas, también son impredecibles. Lo cual es más evidente a partir (sic) de las enseñanzas de la presente invención, en donde en los párrafos [00147] y [00148] de la Descripción se menciona 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 amorfo/cristalinas dependiendo del disolvente y las condiciones. Sin embargo, en el caso de la sal de fumarato, se produjo una única forma cristalina, la Forma A, de forma consistente con una gran cantidad de disolventes y condiciones. Específicamente, en aproximadamente

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

3000 experimentos de cristalización de la sal hemifumarato de cobimetinib, la forma A fue la única forma polimórfica observada.” -Negrilla y subraya del texto original-.

En seguida, dice que “la sal hemifumarato de la 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, ya que se ve afectada por una complicada mezcla de factores que incluyen la polaridad, la lipofilia, el potencial de ionización y el 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>).”

Afirma que “en este sentido, habría sido impredecible para una persona con conocimientos ordinarios en la materia establecer que la sal de fumarato de las presentes reivindicaciones conservara la mezcla de propiedades deseadas, mientras que otras sales no. También habría sido impredecible que la sal de hemifumarato de la forma A fuera la única forma observada en miles de experimentos de cristalización.” -Negrilla del texto original-.

Así las cosas, “pese a la errónea interpretación que hizo su Despacho de los resultados aportados a lo largo del trámite, una vez más insistimos en el hecho que los efectos técnicos de la presente invención no solo son impredecibles y ventajosos en cuanto a la sal cristalina de hemifumarato Forma A; incluso en comparación con la sal amorfa de hemifumarato correspondiente y la sal de hidrócloruro (HCl) correspondiente, sino que además representan un efecto técnico inventivo respecto al arte previo citado; lo cual es más evidente a partir de los siguientes resultados en donde, se describen con más detalle en referencia a los datos experimentales que se proporcionan a continuación. (...).”

Afirma que “en la Tabla 1 se comparan los datos de GVS de las dos sales. Cuando se sometió a un aumento de la humedad relativa del 40% al 90%, el peso de la muestra de sal de hemifumarato aumentó sólo un 0,26%, mientras que el peso de la muestra de sal de HCl aumentó un 8,3%. La propiedad no higroscópica de la sal cristalina reivindicada en la presente invención es ventajosa porque evita la absorción de agua, que puede dar lugar a problemas de estabilidad y de dosificación precisa debido a la incertidumbre sobre el porcentaje de agua en una composición farmacéutica. Así las cosas, **habría sido impredecible para un experto, a la vista de D3-D5, que la sal de fumarato resolviera los problemas de absorción de agua que se producen con otras sales como la sal de HCl.**

Tabla 1: 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%

(...). Como se muestra en la Tabla 2 a continuación, la sal cristalina de Forma A reclamada en la Reivindicación 1 de la presente invención, se produjo consistentemente bajo una amplia gama de condiciones y la forma amorfa se produjo sólo bajo condiciones muy específicas (enfriamiento por enfriamiento rápido o molienda mecánica).

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

(...) Además, como se muestra en las Tablas 3 y 4, la sal cristalina de la Forma A permaneció estable y no pasó a ninguna otra forma polimórfica cuando se suspendió en una variedad de disolventes a temperatura ambiente y a 50°C. Por el contrario, la forma amorfa se transformó en una sal cristalina de forma A en muchas condiciones (calentamiento, siembra, diversas condiciones de disolvente). Habría sido impredecible para un experto que la sal hemi-fumarato del Compuesto I pudiera obtenerse como una única forma polimórfica que no cambiara fácilmente a otras formas. (...).

Por último y no menos importante, una vez más deseo resaltar que otro efecto técnico de la presente invención, el cual se demuestra con los datos adicionales proporcionados a lo largo del trámite y que se presentan de nuevo en este Recurso para su fácil ubicación demuestran que: la sal hemi-fumarato de forma A cristalina no es higroscópica, mientras que la sal hemifumarato amorfa es higroscópica. (...)

Tabla 5: Higroscopicidad (frente a sal amorfa)

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

(...)”

Insiste que el Despacho “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.” -Negrilla y subraya del texto original-.

Respecto del documento de Paulekuhn, G. S. et al, citado en la resolución impugnada, dice que “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%.”

Agrega que “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. (...) 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.”

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Señala la recurrente, que *“en vista de este escenario, y en caso de que el Despacho considere que la presente invención, a la luz de todos los argumentos presentados anteriormente, continúa siendo obvia, solicito respetuosamente se responda cada una de las siguientes preguntas:*

- ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a escoger precisamente el fumarato de las más de 40 opciones presentadas en D3?*
- ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia omitiría las propiedades probadas de una sal de clorhidrato, como la mencionada en D3 y buscaría una sal de fumarato?*
- ¿Qué enseñanza hay en el arte previo que le indique a una persona versada a esperar cambios en la solubilidad, higroscopicidad y estabilidad de una sal de clorhidrato a una de fumarato?*
- ¿Hay diferencias entre una sal de fumarato y una de hemifumarato?, ¿la presente invención cual reclama?*
- ¿Hay diferencias entre una sal de cristalina y una amorfa?, ¿la presente invención cual reclama?*
- ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia esperaría que todos los cambios anteriores podrían presentar los resultados obtenidos por la invención?*
- ¿Qué sustento científico tiene el Despacho para asegurar que las sales aquí reclamadas son extrapolables y que se obtendrían los resultados presentados por la presente invención?”*

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

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 tramitada con el radicado N° NC2018/0000086 del 5 de enero del 2018, requerida en cinco (5) oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, mediante los Oficios N° 3230 del 27 de mayo de 2019, N° 828 del 23 de enero del 2020, N° 989 del 29 de enero del 2021, N° 12225 del 2 de agosto del 2021, y N° 16317 del 6 de octubre del 2022.

Resolución N° 43360

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

En el primer requerimiento de fondo, la Dirección de Nuevas Creaciones objetó la claridad del título y de las reivindicaciones -puesto que estas hacían referencia a los dibujos- y se pronunció frente a la oposición presentada por LAFRANCOL S.A.S. Respecto del requisito de nivel inventivo se indicó que la sal cristalina de cobimetinib era obvia a la luz de las enseñanzas en conjunto de los documentos WO2008076415 (D1) y “Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy” (D2). En respuesta al mencionado Oficio N° 3230 la sociedad solicitante presentó aclaraciones y un nuevo pliego reivindicatorio, conformado por 6 reivindicaciones bajo el N° NC2018/0000086 del 27 de septiembre de 2019.

Después, la Dirección emitió el segundo requerimiento, en donde indicó que la totalidad de materia reclamada era obvia respecto de la pareja documental D1 y D2. En atención al mencionado Oficio N° 828 la solicitante presentó el 16 de junio de 2020 aclaraciones y una modificación al capítulo reivindicatorio, bajo el número NC2018/0000086.

Posterior a ello, se emitió el tercer requerimiento de fondo, en donde se indicó que las reivindicaciones no eran claras ni estaban enteramente sustentadas en la descripción -al no estar caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, por lo que se sugiere incluir el difractograma de rayos X en polvo en la forma cristalina reivindicada-. Adicional a ello, se señaló que las reivindicaciones 1 a 6 eran obvias a la luz de las enseñanzas en conjunto de la publicación internacional “WO07044515” (D3) y Brittain, H.G. “*Polymorphism in pharmaceutical solids*” (D4). En respuesta al citado Oficio N° 989, la solicitante mediante escrito radicado bajo N° NC2021/0007887 del 16 de junio de 2021, presentó argumentaciones y un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reclamaciones.

A continuación, el 2 de agosto de 2021 se notificó un cuarto requerimiento, y se reiteró que la forma cristalina reclamada no era clara -al no estar caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, por lo que nuevamente se sugirió el difractograma de rayos X en polvo de la misma-. Adicional a ello, se reiteró la objeción por nivel inventivo para la totalidad de la materia reclamada respecto de las enseñanzas del documento D3 (reivindicación 1) y de la pareja documental D3 y D4 (reivindicaciones 2 a 7). Posterior a ello, el 9 de diciembre de 2021 la solicitante presentó una respuesta al requerimiento y allegó un pliego reivindicatorio mediante escrito radicado bajo N° NC2021/0016706.

Finalmente, se expide el quinto requerimiento de fondo, en donde se comunicó exclusivamente una objeción por nivel inventivo respecto de las parejas documentales D3 y D4 para la sal hemifumarato de cobimetinib y del documento D3 y la publicación internacional WO2014027056 (D5) para el procedimiento de elaboración de esta sal. En respuesta al Oficio N° 16317 presentaron argumentos en favor de la patentabilidad de la solicitud, bajo el radicado número NC2018/0000086 del 6 de febrero de 2022. Sin embargo, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de nivel inventivo respecto de las parejas documentales D3 y D4, y D3 y D5 respectivamente.

Normativa 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

Resolución N° 43360

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

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.”

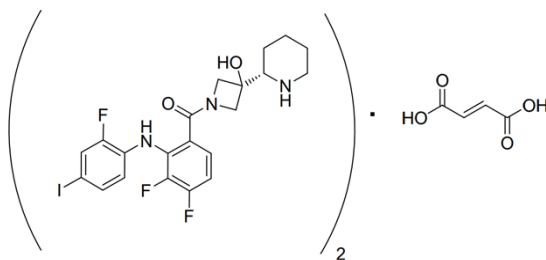
Objeto de la invención

El problema planteado 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)azetidín-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)azetidín-1-il]-metanona.

Acerca del alcance de la materia reclamada

El alcance de la materia reivindicada se circunscribe a las dos únicas reivindicaciones independientes -en las categorías inventivas de producto y procedimiento-, presentadas el 9 de diciembre de 2021 mediante escrito radicado bajo N° NC2021/0016706, en donde la única reivindicación para la primera categoría (1) reclama:

“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, en donde la sal fumarato tiene la fórmula:

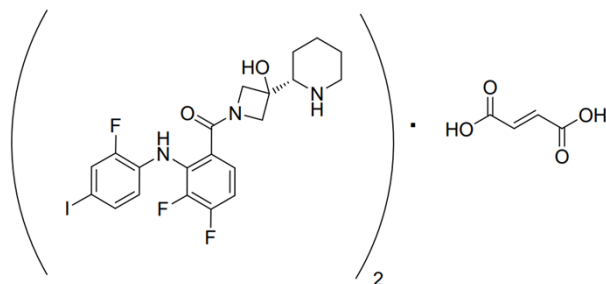


Y las reivindicaciones dependientes de esta misma categoría inventiva 2 a 6 corresponden a modalidades particulares de la reivindicación independiente 1.

Y respecto de la segunda categoría inventiva su única reivindicación independiente (7) hace referencia a:

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

“Un proceso para preparar la sal de fumarato cristalina del compuesto I de la Reivindicación 2 designada como forma A de fórmula



en donde el Compuesto I es (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidín-1-il]-metanona, el proceso comprende:

- i. agregar ácido fumárico disuelto en un disolvente a una mezcla del compuesto I disuelto en un disolvente para formar la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A; y*
- ii. recoger los cristales resultantes de la sal de fumarato cristalina del compuesto I designada como forma A”.*

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.

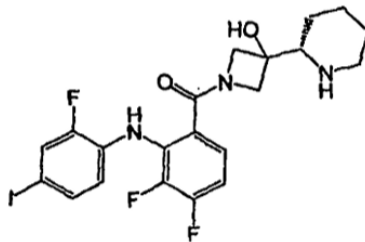
Ahora bien, en el presente caso se observa que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo de la solicitud divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características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

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2007044515 (D3), Brittain, H.G. “*Polymorphism in pharmaceutical solids*” (D4) y WO2014027056 (D5), pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 30 de junio de 2015.

- Estado de la técnica más cercano a la invención

Sobre el documento D3 se corrobora que revela la [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodo fenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(2S)-2-piperidinil)azetidín-1-il]-metanona o **Cobimetinib**, junto con su sal clorhidrato, así:

Ref. Expediente N° NC2018/0000086



(Ejemplo 22(a) y Tabla 1, Compuesto N° 28)

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

Frente a la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 de la solicitud y el producto revelado en el documento D3 esta instancia encuentra que la misma consiste en que la solicitud en estudio reclama la sal hemifumarato de cobimetinib mientras que el documento revela la sal clorhidrato de este mismo compuesto.

- **Efecto técnico asociado a la diferencia**

Con relación al efecto técnico atribuible a la diferencia reconocida esta instancia ratifica que **no existe evidencia de un efecto técnico probado asociable a la sal hemifumarato del cobimetinib**, puesto que la única propiedad fisicoquímica valorada simultáneamente para las sales hemifumarato y clorhidrato de la anterioridad D3 está relacionada con su comportamiento frente a la humedad relativa, y su resultado indica que ambas son higroscópicas, tal y como se deduce de los valores obtenidos para las propiedades físicas de sales hemifumarato (amorfa y/o polimorfo A) y clorhidrato de cobimetinib, que fueron proporcionados por la solicitante -durante el trámite administrativo-, y que se resume en la siguiente tabla, así:

Compuesto / Propiedad	Hemifumarato de cobimetinib polimorfo de forma A	Hemifumarato de cobimetinib amorfo	Clorhidrato de cobimetinib 08044683
Solubilidad Acuosa	1,6 mg/mL	No evaluada	No evaluada
Punto de Ebullición	239 °C	No evaluada	No evaluada
Higroscopicidad GVS 0-90% HR	+0.2 wt% No higroscópica (tablas 1 y 5 del recurso)	+9.94 wt% Higroscópica (tabla 5 del recurso)	+8,3 wt%* Higroscópica (tabla 1 del recurso)
Velocidad de disolución intrínseca	0.0756 (mg*cm-2*min-1) (tabla 6 de la descripción)	2.6996 (mg*cm-2*min-1) (tabla 6 de la descripción)	No evaluada
Interconversión mediada por solvente	Excepcional (tabla 3 y 4 del recurso)	Común (tabla 3 y 4 del recurso)	No evaluada

* GVS 40-90% HR

De donde sencillamente se puede concluir que las propiedades ventajosas atribuidas por la recurrente a la materia reclamada en la reivindicación 1, es decir, ser una forma sólida no higroscópica y más estable respecto de la sal clorhidrato de cobimetinib revelada en el antecedente D3 **están asociados a la forma cristalina A de la sal hemifumarato de cobimetinib y no para su forma amorfa** -que hace parte del alcance de la reivindicación independiente 1-. Por lo que no es técnicamente posible atribuirle un efecto técnico probado a la materia reclamada en la reivindicación independiente 1.

Por otra parte, la comparación de las restantes propiedades físicas evaluadas por la recurrente y presentadas en el cuadro anterior muestran que, aunque **el polimorfo de**



Ref. Expediente N° NC2018/0000086

forma A de la sal hemifumarato de cobimetinib no es higroscópico y es más estable en los solventes evaluados, presenta una velocidad de disolución intrínseca significativamente inferior a la de la forma amorfa, tan es así, que en la solicitud refiere sobre el particular que *“La velocidad de disolución intrínseca de ambas formas es muy diferente. Basándose en los datos, **la forma amorfa posee una velocidad de disolución intrínseca aproximadamente 35 veces más rápida que la forma cristalina A**”* (Descripción; Pág. 98).

- **Problema técnico objetivo**

Por lo anterior, se encuentra que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede reformular así: ¿Cómo obtener una forma sólida de cobimetinib alternativa a la revelada en el documento D3?

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

Ahora bien, dado que el documento D5 refiere una sal farmacéuticamente de otro inhibidor de la quinasa MEK, denominado como [3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3[(2S)-2-piperidinil]-1-azetidil]-metanona o cobimetinib (Párr. [0034]), cuyo número de registro CAS: 934660-93-2 (Párr. [0156]).

Y que además, el antecedente hace referencia a que las sales farmacéuticamente aceptables de sus compuestos incluyen, entre otros, sales de 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, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato) (Párr. 0180).

Este Despacho encuentra que la selección (elaboración) de la sal fumarato de cobimetinib resulta obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos D3 y D5. En consecuencia, la materia reclamada no cumple con el requisito de nivel inventivo exigido en el artículo 14 de la Decisión 486.

Respecto al argumento de la recurrente según el cual *“una motivación para resolver el problema técnico no hace obvia la solución a dicho problema”* esta Oficina concluye que la afirmación anterior es cierta, sin embargo, para el caso que nos ocupa no es aplicable puesto que: además de la motivación existente para resolver el problema técnico, incluso reconocida por la recurrente, se corroboró durante el trámite administrativo que la elaboración de la sal reclamada, no presenta una ventaja o efecto técnico respecto a la forma sólida del compuesto conocida en el documento D3 (clorhidrato), lo que convierte a este desarrollo en una opción (o alternativa) para resolver un problema técnico que ya había sido resuelto en la anterioridad D3, e incluso cuestiona la existencia del problema técnico que el solicitante afirma pretende resolver. Por lo tanto, este argumento no es disuasivo respecto de la falta de nivel inventivo de la solicitud.

- **Sobre la obviedad de la selección de la sal fumarato de cobimetinib (1:2)**

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Sobre este particular, este Despacho encuentra que el hecho que el documento D3 no haga especial énfasis en las sales fumarato de los compuestos desarrollados en el antecedente, de ninguna manera es una limitante para su selección o un indicio de nivel inventivo para la solicitud en estudio, puesto que para los autores del referido antecedente **seleccionar una sal de uno de estos compuestos** no implica actividad inventiva ni experimentación indebida al ser una de las etapas del desarrollo galénico requeridas para lograr que cualquiera de los principios activos allí descritos logren convertirse en una forma de dosificación farmacéutica, útil para la administración a una persona que así lo requiera.

Ahora bien, toda vez que la solicitante no logró demostrar que la sal hemifumarato de cobimetinib reclamada en la reivindicación independiente 1, incluyendo las formas amorfas o cristalinas, presenten un efecto técnico probado distinto al que presenta la sal clorhidrato del mismo compuesto revelada en la anterioridad, resulta técnicamente razonable considerar que la materia reclamada es obvia respecto del estado de la técnica citado, incluso de las enseñanzas de esta sola anterioridad.

- **Acerca de la publicación internacional WO2019086469**

Respecto al documento referido por la sociedad recurrente se encuentra que esta solicitud de patente posterior refiere una nueva ruta de síntesis para la producción de cobimetinib enantioméricamente puro, nuevos intermediarios en la síntesis de cobimetinib y **una sal hemifumarato de cobimetinib amorfa** -caracterizada porque comprende un alto contenido de la sal (pureza)-. De igual forma, menciona que los procedimientos de elaboración previos presentaban limitada aplicabilidad industrial, debido a que algunos de los reactivos y de los procesos de separación enantiomérica requeridos eran costosos y difíciles de llevar a cabo a escala industrial.

Ahora bien, aunque efectivamente el documento afirma que *“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, en forma cristalina o salina. Varias pruebas para precipitar la forma de sal a partir de diferentes disolventes fallaron, lo que resultó en una precipitación nula o insuficiente. Sorprendentemente, se descubrió que es posible producir material amorfo con un rendimiento bastante alto mediante el proceso de precipitación descrito anteriormente”*, el documento precisa que es difícil encontrar formas adecuadas de lograr **un material estereoquímicamente bien definido**, haciendo referencia a la pureza enantiomérica del compuesto base (cobimetinib) y no de su sal fumarato. Por lo tanto, el argumento de la recurrente carece de validez.

Por otra parte, el documento revela que *“el material amorfo mostró una cinética de disolución mucho mejor en comparación con una variante cristalina, lo que indica que la biodisponibilidad del material amorfo puede ser superior en comparación con la forma cristalina”*. De donde se concluye que, contrario a lo argumentado por la recurrente, las propiedades de no higroscopicidad y estabilidad en solventes que caracterizan la forma cristalina A de la sal hemifumarato resultan menos deseables o adecuadas desde el punto de vista farmacotécnico, que la cinética de disolución que presenta la forma amorfa de esta sal. Por lo anterior, los argumentos de la sociedad recurrente en este punto tampoco resultan disuasivos para reconocer el salto cualitativo a la regla técnica necesario para superar la objeción por nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

- **Frente al artículo Facts and fictions about polymorphism**

Sobre la publicación de Cruz-Cabeza et al., esta Oficina advierte que este es un artículo de revisión de los datos cristalográficos de la base de datos estructurales de Cambridge (CSD), en donde se hace referencia a que:

- *“la flexibilidad o el tamaño molecular no tiene correlación con la capacidad de un compuesto para ser polimórfico”* (resumen);
- las moléculas quirales son menos propensas al polimorfismo (45 y 60% respectivamente), que sus homólogos aquirales (61 y 73%) (resumen y 4.2 Molecular structure and polymorphism);
- *“los compuestos capaces de formar enlaces de hidrógeno exhiben solamente una ligera mayor propensión al polimorfismo que aquellos que no lo hacen”* (resumen);
- *“al menos uno de cada dos compuestos del conjunto de Roche y Lilly muestra polimorfismo con una estimación más alta de hasta tres de cada cuatro cuando los compuestos se analizan intensivamente”* (resumen);
- *“muchas de las ficciones del polimorfismo tratan de una supuesta conexión entre alguna propiedad molecular y la propensión por polimorfismo”* (4.2 Molecular structure and polymorphism)
- *“En cuanto a la búsqueda de polimorfos de un fármaco candidato la situación descrita por Caira en 1998 sigue siendo muy válida hoy ‘Investigación sistemática de un compuesto para determinar si es propenso al polimorfismo... es una práctica rutinaria en estudios de preformulación farmacéutica’ (7. Perspective on solid form screens in drug development)”*;
- *“El hecho de que la detección de polimorfos sea un componente de la “rutina” de investigación y desarrollo de un ingrediente activo farmacéutico sólido de ninguna manera implica que un particular la detección de polimorfos es un procedimiento de rutina. No existen recetas tipo “libro de cocina” para llevar a cabo tales exámenes”* (7. Perspective on solid form screens in drug development).
- *“Algunos han propagado la ficción de que buscar un cristal es un procedimiento rutinario, especialmente en los círculos de propiedad intelectual”* (7. Perspective on solid form screens in drug development).
- *“Varias empresas innovadoras proporcionaron acceso a métodos de alto rendimiento para el cribado de formas cristalinas, ya sea como un paquete único equipado independiente (por ejemplo, Symyx) o como un servicio proporcionado (por ejemplo, Transform Pharmaceuticals), con la expectativa de automatizar la búsqueda de formas cristalinas y la definición panorama de formación del cristal”*

Ahora bien, se hace énfasis en el hecho que *“la investigación sistemática de un compuesto para determinar si es propenso al polimorfismo... es una práctica rutinaria en estudios de preformulación farmacéutica”*, como lo reconocen los autores del artículo, lo anterior, sin desconocer que este proceso no siempre logra un resultado satisfactorio, puesto que en al menos 1 de cada 4 compuestos no se logran identificar formas polimórficas y tampoco es posible predecir las propiedades fisicoquímicas del cristal desarrollado. Sin embargo, para esta Superintendencia no es razonable atribuirle nivel inventivo a una nueva forma cristalina *per se* por el hecho que está presente una variación en una propiedad fisicoquímica respecto a su sólido de referencia, toda vez que esta situación **no es un salto cualitativo a la regla técnica sino que se limita a diferencia cuantitativa**, que además para el caso en estudio está prevista por múltiples

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

anterioridades del estado de la técnica, dentro de los que se incluye el documento complementario D4.

Aunado a ello, esta Superintendencia advierte que contrario a lo señalado por la recurrente **los procedimientos de cribado de formas cristalinas**, ya no se efectúan de manera empírica puesto que, como lo indica este mismo artículo: *“Varias empresas innovadoras proporcionaron acceso a métodos de alto rendimiento para el cribado de formas cristalinas, ya sea como un paquete único equipado independiente (por ejemplo, Symyx) o como un servicio proporcionado (por ejemplo, Transform Pharmaceuticals), con la expectativa de automatizar la búsqueda de formas cristalinas y la definición panorama de formación del cristal”*. Así, pues, la identificación de nuevas formas cristalinas es una actividad rutinaria, no requiere de recursos extraordinarios e incluso puede limitarse su desarrollo a días o horas -dependiente de la técnica empleada- (Fig. 5; Timescales of different methods used to screen solid phases).

Finalmente, para esta Entidad es necesario señalar que los principales investigadores de este artículo han trabajado en el desarrollo de nuevas formas cristalinas, para múltiples compañías farmacéuticas, por lo que es posible un conflicto de interés con la elaboración del documento y las opiniones allí presentadas, tanto así, que en los análisis solo se emplearon los datos de las formas cristalinas desarrolladas por empresas en la que al menos uno de los investigadores hubiese laborado.

- Frente al cuestionario aportado

Sobre este particular, para responder de una forma clara y eficiente se agrupan las preguntas directamente relacionadas entre sí, de la siguiente manera:

Preguntas 1, 2 y 3

1. ¿Por qué **la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a escoger precisamente el fumarato de las más de 40 opciones presentadas en D3?**
2. ¿Por qué **la persona medianamente versada en la materia** omitiría las propiedades probadas de una sal de clorhidrato, como la mencionada en D3 y buscaría una sal de fumarato?
3. ¿Qué enseñanza hay en el arte previo que le indique a **una persona versada** a esperar cambios en la solubilidad, higroscopicidad y estabilidad de una sal de clorhidrato a una de fumarato?

Esta Oficina aclara que aunque el documento D3 no refiera una preferencia por las sales fumarato de los compuestos desarrollados y solo elabore la sal clorhidrato del compuesto base de la solicitud, ello no es una limitante para la elaboración (escogencia) de las sales del ácido fumárico de los citados compuestos ni corresponde a indicio de nivel inventivo para la solicitud en estudio, toda vez que para los inventores del antecedente D3 **desarrollar una sal cualquiera de uno de mencionados compuestos** no implica actividad inventiva ni experimentación indebida adicional, puesto que todas las sales farmacéuticas desarrolladas a partir de los compuestos revelados en la anterioridad D3 preservarán la actividad como inhibidor de la quinasa MEK, que es la actividad farmacológica del compuesto parental, junto con todas sus sales y serán útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas (Resumen y Párr. [0087]).

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

Respecto a la presunta omisión de las propiedades físicas probadas de la sal clorhidrato de cobimetinib se aclara a la recurrente que en el antecedente D3 la única referencia a esta sal consiste en señalar que: “El sólido se recogió por filtración para producir la sal clorhidrato de 1-({3,4difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]fenil}carbonil)-3-[(2R)-piperidin-2-il]azetidín-3-ol (49mg, rendimiento del 72%) en forma de un sólido incoloro. $^1\text{HMRN}$ (400MHz, CDCl_3): 8,43-8,39 (d, 1H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,337,31 (dt, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 4H), 3,10-3,08 (d, 1H), 2,722,69 (d, 1H), 2,64-2,62 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 4H); MS(EI)” (Ejemplo 22(a) y 22(b)), Por lo que la única información técnica sobre las propiedades físicas o químicas de la sal clorhidrato de cobimetinib que se deriva de manera directa de estos apartes del antecedente D3 se limita a que la sal es sólida y presenta el espectro de RMN de ^1H allí descrito. En consecuencia, contrario a lo señalado por la sociedad recurrente, esta Oficina no omitió valorar ninguna propiedad fisicoquímica de la sal clorhidrato.

Preguntas 4 y 5

4. *¿Hay diferencias entre una sal de fumarato y una de hemifumarato?, ¿la presente invención cual reclama?*
5. *¿Hay diferencias entre una sal de cristalina y una amorfa?, ¿la presente invención cual reclama?*

Aunque ambas sales son derivadas del ácido fumárico, la diferencia entre una sal de fumarato y una hemifumarato radica en la relación estequiométrica respecto al contraión, en el primer caso es 1:1 y para el segundo es 2:1. Ahora bien, respecto del alcance de la materia reclamada este consiste en cualquier sal hemifumarato de cobimetinib, independientemente de su estado físico o de su ordenamiento en el estado sólido, puesto que el alcance de la protección solicitada incluye todos los ordenamientos periódicos, regulares y con geometría reconocible (cristalinos) y los ordenamientos localizados y restringidos -que no se repite en las tres dimensiones del espacio- (amorfos) de esta sal.

Preguntas 6 y 7

6. *¿Por qué la persona medianamente versada en la materia esperaría que todos los cambios anteriores podrían presentar **los resultados obtenidos por la invención?***
7. *¿Qué sustento científico tiene el Despacho para asegurar que las sales aquí reclamadas son extrapolables y que se obtendrían **los resultados presentados por la presente invención?***

En este punto, este Despacho hace énfasis en que el solicitante no logró demostrar que la sal hemifumarato reclamada en la única reivindicación independiente de producto presente una variación deseable en la solubilidad y/o higroscopicidad y/o estabilidad respecto de la sal de clorhidrato de cobimetinib revelada en el antecedente D3, por lo que para comprobación de la falta de nivel inventivo de la materia reclamada no se requiere una motivación o indicación específica de estos efectos o ventajas en el arte previo, sino que el estudio se puede limitar a determinar si a partir de las enseñanzas del estado de la técnica presentado la materia reclamada se deriva de manera evidente de este y la respuesta para el caso en estudio es afirmativa.

Resolución N° 43360

Ref. Expediente N° NC2018/0000086

En conclusión, se encuentra que las enseñanzas del arte previo son pertinentes para derivar la sal de fumarato y el procedimiento de preparación reivindicados, sin necesidad de acudir a un análisis de tipo retrospectivo, por lo que este Despacho ratifica que la solicitud bajo revisión no amerita el privilegio solicitado de acuerdo con lo previsto en los artículos 14 y 18 de la mencionada Decisión 486.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 29980 de 31 de mayo de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad EXELIXIS INC., en calidad de solicitante, y al LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S., en su calidad de opositor, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 31 de julio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.07.31
23:01:06 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.