

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2021/0017343

Asunto: Solicitud de patente para: "FORMA CRISTALINA A DE LA SAL DE BESILATO DEL COMPUESTO N-(4-FLUOROFENIL)-N-(4-((7-METOXI-6-(METILCARBAMOIL)QUINOLIN-4-IL)OXI)FENIL)CICLOPROPANO-1,1-DICARBOXAMIDA".

Solicitante: EXELIXIS, INC.

Fecha de solicitud: 16 de diciembre de 2021

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 15384, notificado por fijación en lista el 03 de septiembre de 2024.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al primer examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 8 Reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- La Reivindicación 2 originalmente presentada es retirada del alcance de la invención.
- La nueva Reivindicación 1 ahora incluye las características técnicas esenciales de la Reivindicación 2 originalmente presentada.
- En la nueva Reivindicación 1 la forma de sal cristalina del Compuesto 1 se ha limitado únicamente a la Forma A de besilato del Compuesto 1, la Forma A de camsilato del Compuesto 1, la Forma B de camsilato del Compuesto 1, la Forma B de citrato del Compuesto 1, la Forma A de esilato del Compuesto 1, la Forma B de HBr del Compuesto 1, la Forma A de maleato del Compuesto 1, la Forma B de maleato del Compuesto 1, la Forma A de mesilato del Compuesto 1, la Forma B de mesilato del Compuesto 1, la Forma C de mesilato del Compuesto 1, la Forma A de oxalato del Compuesto 1, la Forma B de oxalato del Compuesto 1, la Forma C de oxalato del Compuesto 1, la Forma A de

sulfato del Compuesto 1, la Forma B de sulfato del Compuesto 1, la Forma C de sulfato del Compuesto 1, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 y la Forma B de tosilato del Compuesto 1. Esta modificación se hace siguiendo las amables sugerencias del Examinador Y ENCUENTRA SUSTENTO EN EL Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado.

- Las expresiones “(...) sustancialmente idéntico al de la Figura (...)”, “alrededor de” y “excipiente farmacéuticamente aceptable” son retiradas de todo el alcance de la invención. Esta modificación se hace para dar mayor claridad al alcance de la invención.
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TITULO

Respecto de la observación concerniente al título, deseo señalar que éste ha sido modificado para clarificar únicamente la materia reclamada y éste ahora lee así:

“FORMA CRISTALINA A DE LA SAL DE BESILATO DEL COMPUESTO N-(4-FLUOROFENIL)-N-(4-((7-METOXI-6-(METILCARBAMOIL)QUINOLIN-4-IL)OXI)FENIL)CICLOPROPANO-1,1-DICARBOXAMIDA”

Dicho título guarda correspondencia con los términos utilizados en la nueva Reivindicación 1, por lo que considero superada cualquier objeción relacionada con el título.

III. EN CUANTO A LAS OBJECIONES DE CLARIDAD

En cuanto a las Objeciones elevadas por el Examinador para las Reivindicaciones 1-9 por ser poco claras, afirmando que cualquier forma sólida cristalina debe caracterizarse por (a) picos en el patrón de difracción de rayos X de polvo (XPRD); (b) el método DSC y, opcionalmente, uno o más de DTA, TGA o HSM; y (c) al menos uno de los métodos espectroscópicos. Deseo señalar que, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, la nueva Reivindicación 1 ha sido modificada incorporando las limitaciones de la Reivindicación 2 originalmente presentada, incluyendo así los picos de XPRD para clarificar aún más las formas cristalinas reclamadas.

El Examinador también objetó las expresiones “sustancialmente idéntico a la Figura ...”, “alrededor de” y “excipiente farmacéuticamente aceptable”. En respuesta, dicha expresiones ha sido eliminadas de todo el alcance de la invención.

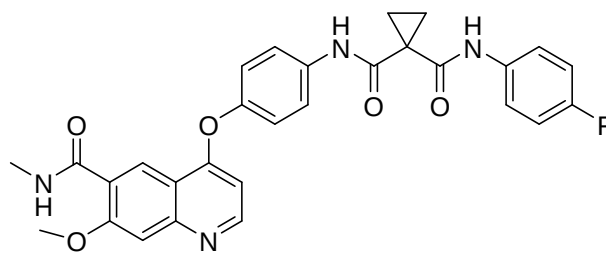
En cuanto a las Objeciones elevadas para la Descripción, en primer lugar, se hace necesario aclarar la intención de dichas Objeciones las cuales pueden indicar que en el Capítulo Descriptivo no se hace referencia a las posibles formas cristalinas reclamadas dentro de la Reivindicación 1, o que el presente Capítulo Descriptivo no presenta para todas y cada una de las modalidades preferidas de la invención con ejemplos puntuales. De acuerdo con lo anterior, respetuosamente deseo señalar que:

Si a lo que hace referencia el Examinador en su objeción es que el Capítulo Descriptivo de la presente invención no describe todas y cada una de las modalidades de la invención, difiero de la opinión del Examinador toda vez que en las páginas 123-131 de la memoria descriptiva de la presente invención, se encuentra soportada dicha información por lo cual el alcance de la Reivindicación 1 si cuenta con su debido soporte.

Por otra parte, si a lo que se refiere el Examinador es a la falta de ejemplos puntuales de todas y cada una de dichas modalidades, deseo señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido que los ejemplos específicos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención desarrollada. Así mismo, un inventor está en todo su derecho de reclamar protección para la totalidad el concepto inventivo desarrollado, el cual en este caso corresponde a todas y cada una de las estructuras cristalinas del compuesto (i) y no existe obligación alguna de realizar una limitación exclusivamente a las modalidades o compuestos que se encuentren probados o sustentados en los ejemplos, de hecho, la propia guía de la SIC en su numeral 2.7.2 establece que:

“...la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.” pp. 93

En este orden de ideas, restringir la materia reclamada únicamente a los componentes probados dentro de los ejemplos limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho. De hecho, reclamar que dentro de la invención se reclaman compuestos de formula (I)



(I)

ya es una generalización razonable de los ejemplos específicos revelados dentro del Capítulo Descriptivo, y dichos ejemplos proporcionan soporte suficiente para toda la materia reclamada en la presente invención, lo que es aún más claro a la luz de los 31 compuestos elucidados y 29 ejemplos de formas cristalinas del compuesto (i) donde se menciona específicamente los apartes del Capítulo Descriptivo que sustentan los componentes reivindicados

Por último, el Examinador afirma que las Figuras 15 (esilato Forma A) y 18 (esilato Forma B) muestran el mismo patrón de XRPD y no diferencian cada polimorfo. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador toda vez que la Figura 18 muestra el patrón XRPD del esilato Forma B mezclado con el esilato Forma A. Sin embargo, para facilitar el trámite de la presente invención, en la nueva Reivindicación 1 se ha eliminado el esilato Forma B y su patrón XRPD asociado en la Figura 18. Así las cosas, la nueva Reivindicación 1 ahora solo menciona el esilato Forma A caracterizado por sus picos de XRPD.

Con base en todo lo anterior, considero que tanto el Capítulo Reivindicatorio Modificados como el Descriptivo adjuntos cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 28 y 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO A LA UNIDAD DE INVENCION

El Examinador afirmó que las reivindicaciones carecen de unidad de invención y las separó en 31 grupos inventivos, con cada forma de sal cristalina reivindicada como una invención independiente. En cuanto a lo anterior deseo señalar que:

En primer lugar, en los 31 grupos inventivos propuestos por el Examinador se incluyó al menos una forma cristalina del compuesto 1, en este sentido, es evidente que se reconoce un mismo

objeto inventivo en toda la solicitud la cual, tal y como se fundamenta, en el alcance de la Reivindicación 1; es el compuesto 1.

En segundo lugar, deseo llamar la atención del Examinador en cuanto a que las reivindicaciones enmendadas se dirigen a formas cristalinas específicas del Compuesto 1, no a todas las formas cristalinas posibles de este compuesto. La nueva Reivindicación 1 está redactada en un términos cerrados como lo es “*consiste*”, que da una generalización muy limitada del alcance que se pretende proteger.

Finalmente, el Examinador reconoció que la invención reivindicada no está anticipada en el estado del arte toda vez que no se presentan objeciones de novedad. Así las cosas, se entiende que las reivindicaciones se refieren a la característica técnica especial de las formas salinas del Compuesto 1 no divulgada en las referencias citadas del estado de la técnica. En consecuencia, las reivindicaciones actualmente presentadas constituyen un único concepto inventivo.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

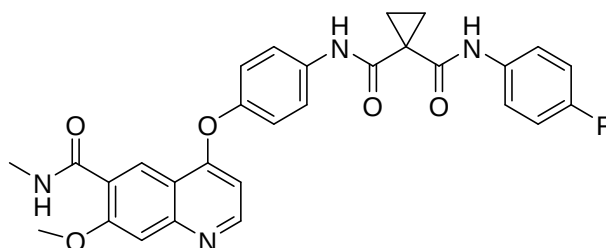
En el señalado Oficio No 15384 el Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

Tabla 1: Estado de la técnica encontrado antes de la fecha de prioridad de la Solicitud en trámite, 03 de junio de 2019.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CN109761899A	<i>“Quinoline derivative, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, application thereof, medicines and pharmaceutical compositions”</i>	17 de mayo de 2019
D2	US2011034439A1	<i>“Acylothiourea compound or salt thereof, and use thereof”</i>	10 de febrero de 2011

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

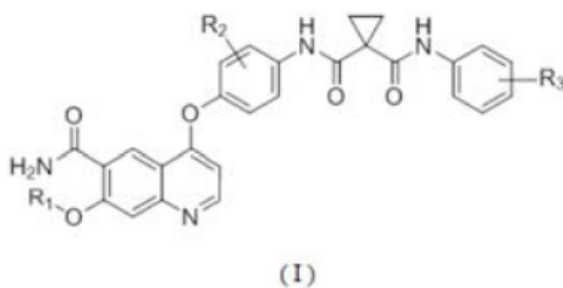
El Examinador considera que las Reivindicaciones 1 a 7 y 9 carecen de nivel inventivo respecto a las enseñanzas de D1 y D2. De acuerdo con lo anterior, en primer lugar, llamo la atención del Examinador en cuanto a las modificaciones hechas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde la nueva Reivindicación 1 ahora reclama dentro de su alcance una forma de sal cristalina del Compuesto 1



Compuesto 1

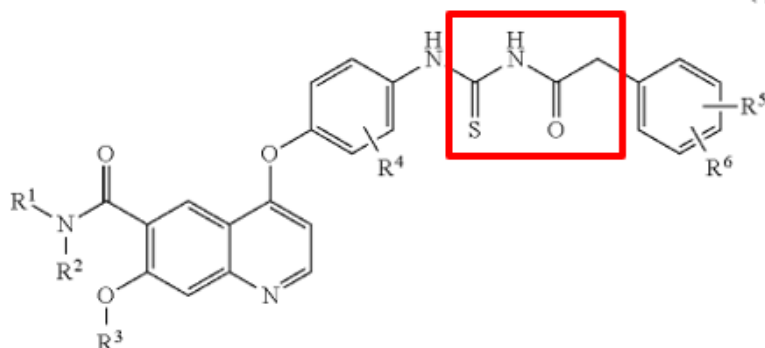
seleccionada dentro del grupo que consiste en la Forma A de besilato del Compuesto 1, la Forma A de camsilato del Compuesto 1, la Forma B de camsilato del Compuesto 1, la Forma B de citrato del Compuesto 1, la Forma A de esilato del Compuesto 1, la Forma B de HBr del Compuesto 1, la Forma A de maleato del Compuesto 1, la Forma B de maleato del Compuesto 1, la Forma A de mesilato del Compuesto 1, la Forma B de mesilato del Compuesto 1, la Forma C de mesilato del Compuesto 1, la Forma A de oxalato del Compuesto 1, la Forma B de oxalato del Compuesto 1, la Forma C de oxalato del Compuesto 1, la Forma A de sulfato del Compuesto 1, la Forma B de sulfato del Compuesto 1, la Forma C de sulfato del Compuesto 1, la Forma B de hemitartrato del Compuesto 1, la Forma A de tosilato del Compuesto 1 y la Forma B de tosilato del Compuesto 1, en donde cada uno de los compuestos seleccionados presentan su patrón patrón de XRPD en una escala de 2 Theta como método de caracterización.

En segundo lugar, aunque D1 divulga un compuesto de la fórmula (I)



es importante resaltar que el compuesto 1 de la presente invención contiene un grupo carbamoilo sustituido con metilo (-C(O)NHMe) unido a un núcleo de quinoleína. Ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 contiene este grupo, incluyendo los compuestos divulgados en el párrafo [0045] y los Ejemplos 1-4 de D1 citados por el Examinador. Adicionalmente, D1 no menciona ninguna forma cristalina o forma de sal, y mucho menos las formas de sal cristalina específicas aquí reclamadas. En este sentido, D1 no divulga ni sugiere a un experto en la materia a obtener las formas de sal cristalina reivindicadas del compuesto 1 como equivocadamente lo afirma el Examinador.

D2 como documento complementario, no suple las deficiencias de D1. D2 divulga un compuesto de formula (i)



En donde, la estructura de la columna vertebral de la fórmula (I) en D2 es diferente no solo a la estructura del compuesto descrito en D1 sino también a la del Compuesto 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, una persona con conocimientos ordinarios en la materia no estaría motivada para combinar D1 y D2 y llegar al compuesto de la presente invención, ni mucho menos a las formas específicas de sal cristalina. Además, en la Opinión Escrita de la correspondiente solicitud PCT se afirma que podría reconocerse una actividad inventiva si se presentaran pruebas de la inhibición de la tirosina cinasa del receptor TAM.

En este sentido deseo resaltar que la presente invención se dirige a formas de sal cristalina del Compuesto 1, que es un inhibidor de tirosina quinasas receptoras TAM tales como Axl y Mer para el tratamiento del cáncer. Como se discute en los párrafos [0003]--[0005] de la Descripción, Axl y Mer pertenecen a la subfamilia TAM de receptores tirosina quinasas. Se cree que la sobreexpresión de Axl causa crecimiento tumoral a través de la activación de vías de señalización proliferativas y antiapoptóticas en varios tipos de cáncer. La sobreexpresión de Mer en células cancerosas conduce a un aumento de la metástasis. El efecto del Compuesto 1 en la inhibición de Axl y Mer se demuestra en los Ejemplos del documento WO 2019/148044, que se incorpora a la Descripción de la presente solicitud por referencia. El Compuesto 1 se divulga en WO 2019/148044 como Compuesto 8 en las Tablas 2 y 3, que proporcionan datos de actividad para este compuesto. Como se proporciona en los ejemplos de la presente invención, el Compuesto 1 aquí reclamado muestra una actividad excelente frente a Axl y Mer. Ni D1 ni D2 se refieren a este tipo específico de inhibidor de proteína cinasa.

En tercer lugar, vale la pena mencionar que de acuerdo con *Braga et al.*, a pesar de que se ha estudiado a profundidad el tema de las formas cristalinas, el fenómeno de polimorfismo en sí representa un reto científico.¹ Es difícil predecir si una molécula específica formará cristales y si presentará una o más de una forma cristalina.² De hecho, *Braga et al.* afirman que el

¹ Braga et al. p. 27

² Braga et al. p. 31

polimorfismo es uno de los fenómenos más fascinantes de la química del estado sólido y, de hecho, es un fenómeno -difícil-, estudiado durante muchas décadas principalmente, y por separado, en los campos de la química orgánica e inorgánica. A pesar de los enormes esfuerzos de muchos investigadores, nuestro conocimiento del fenómeno todavía es básico, y la relación entre el crecimiento de una fase cristalina y la nucleación de los primeros cristales a menudo es misteriosa. Es un hecho que, a pesar de las ambiciones del gremio científico, la construcción del cristal aún no está estrictamente dentro del conocimiento del humano.

Adicionalmente, *Braga et al.* concluyen que la pregunta sobre si un material cristalino contiene solo moléculas A en diferentes disposiciones (por ejemplo, polimorfos), o moléculas A y moléculas B, y si esta última asociación debería considerarse un co-cristal o un solvato es algo semántico. Sin embargo, es incuestionable que los cristales de diferente composición no solo tienen diferentes estructuras cristalinas, sino que también pueden poseer diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad, comportamiento térmico, resistencia al estrés mecánico, absorción de gas / capacidad de liberación, color, punto de fusión, etc. Estas diferencias pueden ser relevantes y tener implicaciones económicas y prácticas, cuando se considera, por ejemplo, la biodisponibilidad de un fármaco o la estabilidad térmica de un pigmento. La reproducibilidad y la predictibilidad son paradigmas en las ciencias exactas. Esta es la razón por la cual, además de todas las razones utilitarias asociadas con la comercialización de materiales de estado sólido, nos gustaría aprender cómo hacer polimorfos o, lo que es lo mismo, cómo prevenir eficazmente la formación de polimorfos.

Así las cosas, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia (Guía de la SIC) establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) *en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”.³

De acuerdo con *Braga et al.*, a pesar de que se ha estudiado a profundidad el tema de las formas cristalinas, el fenómeno de polimorfismo en sí representa un reto científico.⁴ Es difícil predecir si una molécula específica formará cristales y si presentará una o más de una forma

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.5.1

⁴ Braga et al. p. 27

cristalina.⁵ De hecho, *Braga et al.* afirman que el polimorfismo es uno de los fenómenos más fascinantes de la química del estado sólido y, de hecho, es un fenómeno -difícil-, estudiado durante muchas décadas principalmente, y por separado, en los campos de la química orgánica e inorgánica. A pesar de los enormes esfuerzos de muchos investigadores, nuestro conocimiento del fenómeno todavía es básico, y la relación entre el crecimiento de una fase cristalina y la nucleación de los primeros cristales a menudo es misteriosa. Es un hecho que, a pesar de las ambiciones del gremio científico, la construcción del cristal aún no está estrictamente dentro del conocimiento del humano.

Además, *Braga et al.* concluyen que la pregunta sobre si un material cristalino contiene solo moléculas A en diferentes disposiciones (por ejemplo, polimorfos), o moléculas A y moléculas B, y si esta última asociación debería considerarse un co-cristal o un solvato es algo semántico. Sin embargo, es incuestionable que los cristales de diferente composición no solo tienen diferentes estructuras cristalinas, sino que también pueden poseer diferentes propiedades físicas, tales como solubilidad, comportamiento térmico, resistencia al estrés mecánico, absorción de gas / capacidad de liberación, color, punto de fusión, etc. Estas diferencias pueden ser relevantes y tener implicaciones económicas y prácticas, cuando se considera, por ejemplo, la biodisponibilidad de un fármaco o la estabilidad térmica de un pigmento. La reproducibilidad y la predictibilidad son paradigmas en las ciencias exactas. Esta es la razón por la cual, además de todas las razones utilitarias asociadas con la comercialización de materiales de estado sólido, nos gustaría aprender cómo hacer polimorfos o, lo que es lo mismo, cómo prevenir eficazmente la formación de polimorfos.

Así las cosas, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia (Guía de la SIC) establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.⁶ De acuerdo con lo anterior, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

⁵ Braga et al. p. 31

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.13.5.1

En conclusión, cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

Finalmente, deseo agregar que la presente invención ha sido concedida en Europa (EP3976587A1). Ahora bien, a pesar que las decisiones en otras jurisdicciones no tienen un carácter vinculante que obligue a la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a tomar las mismas decisiones, es importante resaltar que los estándares de patentabilidad, en particular de nivel inventivo, son semejantes a nivel mundial y las decisiones en otros países sí dan luces e indicios acerca de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el numeral 1.2.2.5.1. del Título X de la circular única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 8 Reivindicaciones; y
2. Pago en línea por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908

COLO-15391-0841-0007-4
DRS\DRS\ID-310884\WPC15391
No. M-2024-310884\DRS