

266 368

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Radicacion : 00048529 00000016

Folios: 13

Fecha (AMB): 2006-02-08 17:24:36

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de
Invención para "NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE
MELAGATRAN".-Clase A.61.-Expediente número
00-048.529.-

1. Me refiero al memorial de Recurso de Reposición presentado el 31 de Enero de 2006 en contra de la Resolución No. 34297 por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado.

2. Dando alcance al escrito arriba referido, atentamente me permito presentar a ese Despacho documento original consistente en la declaración rendida por la Dra. Sofía Nagard, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. 2006-02-06-086.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

267 369

TRADUCCION OFICIAL No 2006-02-06-086
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Apostilla, documento escrito en español

Numero de Solicitud de Colombia 00-048 529

Declaración

Yo, Sofia Någård, declaro lo siguiente

- 1 Recibí mi título de la Universidad de Gotemburgo He sido empleada de AstraZeneca (previamente Astra Hässle AB) R&D Mölndal, S-431 83 Molndal, Suecia, el solicitante de la solicitud anteriormente referenciada, desde 1993 Anexo mi Curriculum Vitae, el cual incluye una lista de mis publicaciones
- 2 Como un inventor en el presente caso, estuve directamente comprometida en los estudios que llevaron a la presente invención y que se revelan en la descripción del presente También estuve directamente relacionada con los experimentos que produjeron los datos que se incluyen a continuación en el Anexo A Por lo tanto, estoy plenamente calificada para hacer esta declaración
- 3 La presente solicitud se relaciona con formas sustancialmente cristalinas del compuesto $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(R)\text{Cgl}-(S)\text{Aze-Pab-H}$ (donde Cgl representa ciclohexilglicina, Axe representa azetidina-2-carboxilato y Pab-H representa

4-aminometilamidinobenceno). El compuesto es también conocido como melagatrán. Este compuesto y otros han sido descritos en WO 94/29336 como inhibidores de trombina.

4. En vista de toda la técnica anterior estoy consciente de, y en particular de los documentos de AstraZeneca citados por el examinador (a saber WO 94/29336, WO 97/23499 y WO 98/16252), y creo que la presente invención es patentable.
5. No creo que la técnica anterior revele melagatrán en una forma sustancialmente cristalina. Más bien, la técnica anterior más cercana según mi punto de vista, WO 94/29336, revela un método para obtener únicamente melagatrán amorfo.
6. No creo que sea posible para una persona versada en la técnica predecir, únicamente de la estructura molecular, cuál será el comportamiento de cristalización de un compuesto. Además, no creo que haya ninguna motivación en la técnica anterior para la persona versada en la técnica para aplicar las técnicas de cristalización descritas en la presente solicitud al melagatrán.
7. Más específicamente, y con referencia a la reivindicación pendiente expresada en esta solicitud de Colombia, no creo que sea posible alegar que las revelaciones anteriores equivalen a cualquier clase de sugerencia para hacer una forma sustancialmente cristalina de melagatrán en la forma de un hidrato (presente Reivindicación 1), en la forma de un anhidrato (actual Reivindicación 3), o en la forma de un *iso*-propanolato/hidrato mezclado (actual Reivindicación 6).

289371

8. La presente invención además proporciona una ventaja inesperada, que no creo que de ninguna manera pudiese haber sido predicha antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud.
9. Creo que los datos experimentales proporcionados por medio del Anexo A claramente demuestran una ventaja inesperada al revelar la estabilidad química mejorada de una forma cristalina de melagatrán descrita en la presente solicitud sobre la forma amorfa obtenida por medio de WO 94/29336.
10. Aunque yo esperarí que una o más formas cristalinas de una sustancia fuesen más estables desde un punto de vista físico que una forma amorfa correspondiente, este aumento significativo en estabilidad química para la forma cristalina me llega como una sorpresa y no podría de ninguna manera haber sido predicho a la luz de WO 94/29336 o cualquier otra técnica anterior de la cual estoy consciente.
11. Claramente, esta estabilidad química mejorada, que se observa en una forma cristalina de melagatrán proporciona una ventaja significativa e inesperada desde el punto de vista de la facilidad de manejo, fabricación de formulaciones farmacéuticas incluyendo la sustancia del medicamento, y el subsiguiente almacenamiento en forma sólida (v.g. en la forma de tabletas orales) antes de y durante la distribución, en farmacias y de hecho en los hogares de los pacientes.
12. En resumen, no creo que haya habido ninguna motivación, antes de la fecha de prioridad, para la persona versada en llegar a formas cristalinas de melagatrán según se describen en la presente solicitud. Además, no hay

270372

absolutamente ninguna motivación, antes de la fecha de prioridad, para llegar a las formas cristalinas específicas de melagatrán en la forma de un hidrato, anhidrato o *iso*-propanolato/hidrato mezclado según se describe en las presentes reivindicaciones modificadas. Esto es claramente indicativo de nivel inventivo.

13. Además, no hay absolutamente ninguna sugerencia de las ventajas inesperadas (en estabilidad química) de la invención, ventajas que se describen en los datos experimentales presentados. Estos datos claramente demuestran evidencia de paso inventivo, y por lo tanto, de patentabilidad.
14. Por el presente declaro que todas las afirmaciones hechas en el presente de mi propio conocimiento son verdaderas y todas las declaraciones sobre información y creencia se cree que son verdaderas.

Fecha: 25 / 01 / 2006

Día Mes Año

(firma: ilegible)

Firmado: Sofía Någård

Científica

Lugar: Mölndal, Suecia

2A 3x3

Curriculum vitae

Nombre:

Mona Sofia Någård

Educación:

Gimnasio, Educación técnica con énfasis en química	1989
Maestría en Ciencias en Química en la Universidad de Gotemburgo	1994

Tesis de la Maestría en Ciencias:

Infección de grandes volúmenes de muestras usando isotacoforesis como una técnica de preconcentración en línea para electroforesis de zonas capilares.

Publicaciones:

Larsson M, Någård S: *On-column ITP focusing in CZE for the quantitation of low-molecular-weight basic solutes in biological samples.* Journal of Microcolumn Separations 6(2):107-113, 1994 Mar-Abr.

Witte DT, Någård S, Larsson M: *Improved sensitivity by on-line isotachophoretic preconcentration in the capillary zone electrophoretic determination of peptide-like solutes.* Journal of Chromatography A, 687 (1):155-166, 1994 Dic 9.

Gustafsson D, Nyström JE, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, Elg M, Antonsson T, Hoffmann KJ, Ungell AL, Sørensen H, Någård S, Abrahamsson A, Bylund R: *The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: Intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects.* Thrombosis Research. 101(3):171-181, 2001 Feb 1.

27/2374

Owens PK, Wikstrom H, Någård S, Karlsson L: *Development and validation of a capillary electrophoresis method for ximelagatran assay and related substance determination in drug substance and tablets.* Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. 27(3-4):587-598, 2002 Ene 15.

Empleo:

Análisis de Sustancias, Investigación & Desarrollo Farmacéutico & Analítico,
Astra Hässle AB (hoy AstraZeneca R&D Mölndal) 1993-

Experiencia Profesional:

1993-2005 Análisis de Sustancias representativas para melagatrán (-93 - -99) y ximelagatrán (-96 - -05)

El análisis de Sustancias representativo para un compuesto es responsable del desarrollo de procedimientos analíticos apropiados para la evaluación de las características de calidad y químicas del compuesto, tal como por ejemplo, identidad, pureza, ensayo y estabilidad, y el desempeño y documentación de los análisis. El análisis de sustancia representativo es el que lleva al equipo funcional de químicos sintéticos y químicos analíticos que expresan la especificación para el control de la calidad del compuesto. El papel exige conocimiento de química orgánica, cristalización, formas polimórficas y química analíticas.

1999 marzo a agosto, Gerente del equipo (reemplazo) dentro del Análisis de Sustancias.

Gerente de línea para 5 personas que incluyen a un aprendiz, dos ingenieros de laboratorio, un representante de Análisis de Sustancias y un especialista técnico.

2005- Representante de Análisis de Sustancias para un compuesto nuevo.

27335

Patentes:

Nuevas Formas Cristalinas; A2151

25 / 01 / 2006

(firma: ilegible)

Fecha

Firma

Legalización del documento, documento escrito en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 6 de febrero de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

274 376

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

4. y lleva el timbre/sello de Notario Público

en Estocolmo

Lo cual certifica

5. en Estocolmo

6. el 30.1.2006

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 427

9. Timbre/Sello:

10. Firma:

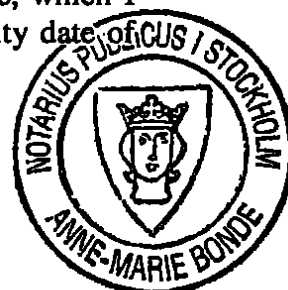


275377

Declaration

I, Sofia Någård, declare as follows:

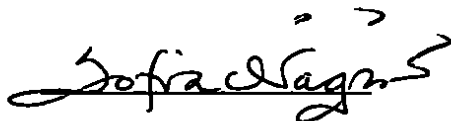
1. I received my degree from Göteborg University. I have been employed by AstraZeneca (previously Astra Hässle AB) R&D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Sweden, the applicant of the above-referenced application, since 1993. I enclose a CV, which includes a list of my publications.
2. As an inventor in the present case, I was directly involved in the studies that led to the present invention and which are disclosed in the instant specification. I was also directly involved with the experiments that yielded the data set forth in Exhibit A. I am therefore fully qualified to make this declaration.
3. The present application relates to substantially crystalline forms of the compound $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-(R)\text{Cgl}-(S)\text{Aze-Pab-H}$ (wherein Cgl represents cyclohexylglycine, Aze represents azetidine-2-carboxylate and Pab-H represents 4-aminomethylamidinobenzene). The compound is also known as melagatran. This compound and others have been described in WO 94/29336 as being thrombin inhibitors.
4. In view of all the prior art that I am aware of, and in particular the AstraZeneca documents cited by the examiner (namely WO 94/29336, WO 97/23499 and WO 98/16252), I believe that the present invention is patentable.
5. I do not believe that the prior art discloses melagatran in a substantially crystalline form. Rather, the closest prior art in my view, WO 94/29336, discloses a method of obtaining amorphous melagatran only.
6. I do not believe that it is possible for a person skilled in the art to predict, from molecular structure alone, what the crystallisation behaviour of a compound will be. Further, I do not believe that there is any motivation in the prior art for the person skilled in the art to apply the crystallisation techniques described in the present application to melagatran.
7. More particularly, and with reference to the pending claim set in this Colombian application, I do not believe that it could possibly be alleged that the prior disclosures amount to any kind of suggestion to make a substantially crystalline form of melagatran in the form of a hydrate (present Claim 1), in the form of an anhydrate (current Claim 3), or in the form of a mixed *iso*-propanolate/hydrate (current Claim 6).
8. The present invention further provides an unexpected advantage, which I believe could in no way have been predicted prior to the priority date of the present application.



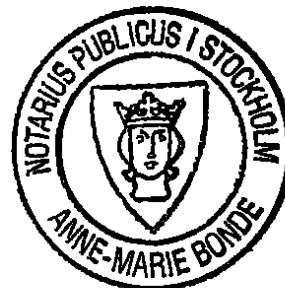
276 378

9. I believe that the experimental data provided by means of Exhibit A clearly demonstrate an unexpected advantage in displaying enhanced chemical stability of a crystalline form of melagatran described in the present application over the amorphous form obtained by means of WO 94/29336.
10. Although, I might expect one or more crystalline forms of a substance to be more stable from a **physical** point of view than a corresponding amorphous form, this significant increase in **chemical** stability for the crystalline form comes as a surprise to me and could in no way have been predicted in the light of WO 94/29336 or any other prior art of which I am aware.
11. Clearly, this enhanced chemical stability, which is observed in a crystalline form of melagatran provides a significant and unexpected advantage from the point of view of ease of handling, manufacture of pharmaceutical formulations including the drug substance, and subsequent storage in solid form (e.g. in the form of oral tablets) prior to and during distribution, in pharmacies and indeed in the homes of patients.
12. In summary, I do not believe that there was any motivation, prior to the priority date, for the skilled person to arrive at any crystalline forms of melagatran as described in the present application. Further, there is absolutely no motivation whatsoever, prior to the priority date, to arrive at the specific crystalline forms of melagatran in the form of a hydrate, anhydrate or mixed *iso*-propanolate/hydrate as outlined by the present amended claim set. This is clearly indicative of inventiveness.
13. Further, there is absolutely no suggestion of the unexpected advantages (in chemical stability) of the invention, which advantages are outlined by the experimental data submitted. These data clearly demonstrate evidence of inventive step, and therefore patentability.
14. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and all statements on information and belief are believed to be true.

Date: 25/01/2006
Day Month Year


Signed: Sofia Nägård, MSc
Senior Scientist

Place: Mölndal, Sweden



277 309

Curriculum vitae

Name:

Mona Sofia Någård

Education:

Gymnasium, Technical education with chemistry speciality 1989
Master of Science in Chemistry at Göteborg University 1994

Master of science thesis:

Injection of large sample volumes using isotachophoresis as an on-line preconcentration technique for capillary zone electrophoresis.

Publications:

Larsson M, Någård S: *On-column ITP focusing in CZE for the quantitation of low-molecular-weight basic solutes in biological samples.* Journal of Microcolumn Separations 6(2):107-113, 1994 Mar-Apr.

Witte DT, Någård S, Larsson M: *Improved sensitivity by on-line isotachophoretic preconcentration in the capillary zone electrophoretic determination of peptide-like solutes.* Journal of Chromatography A, 687 (1):155-166, 1994 Dec 9.

Gustafsson D, Nyström JE, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, Elg M, Antonsson T, Hoffmann KJ, Ungell AL, Sörensen H, Någård S, Abrahamsson A, Bylund R: *The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: Intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects.* Thrombosis Research. 101(3):171-181, 2001 Feb 1.

Owens PK, Wikstrom H, Någård S, Karlsson L: *Development and validation of a capillary electrophoresis method for ximelagatran assay and related substance determination in drug substance and tablets.* Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis. 27(3-4):587-598, 2002 Jan 15.

Employment:

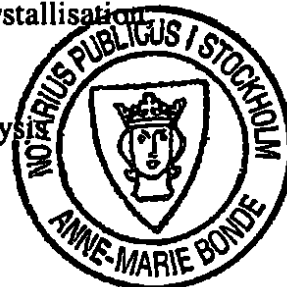
Substance Analysis, Pharmaceutical & Analytical R&D,
Astra Hässle AB (today AstraZeneca R&D Mölndal) 1993-

Working experience:

1993-2005 Substance Analysis representative for melagatran (-93 - -99) and ximelagatran (-96 - -05).

The Substance analysis representative for a compound is responsible for the development of appropriate analytical procedures for the assessment of the quality and chemical characteristics of the compound, such as eg identity, purity, assay and stability, and the performance and documentation of the analyses. The substance analysis representative is the one leading the cross-functional team of synthetic chemists and analytical chemists that set the specification for the control of the quality of the compound. The role demands knowledge of organic chemistry, crystallisation, polymorphic forms and analytical chemistry.

1999 March to Aug, Team manager (replacement) within Substance Analysis



278
380

Line manager for 5 people comprising of a trainee, two laboratory engineers, a Substance Analysis representative and a technique specialist

2005- Substance Analysis representative for a new compound

Patents:
New Crystalline Forms, A2151

25/01/2006 Sofia Nagard
Date Signature

La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notaria Pública
de Estocolmo, Suecia, certifica que

SOFIA NAGARD

ha otorgado y firmado
Derecho 200 - 30.1.2006
Certificación

[Handwritten signature]

