



No. 10-000935- -00011-0000

Fecha: 2013-09-12 14:29:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12**Clarke, Modet & C^o**

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 10.000.935

Solicitud de patente a nombre de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Yo, **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ** actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta e identificada como aparece al pie de mi firma domiciliada en la Carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.** solicitante de la patente de la referencia, *interpongo recurso de reposición* contra la resolución No. 43955 del día 30 de julio de 2013, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para la solicitud contenida en el expediente de la referencia.

1. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 21 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Así las cosas, cabe aclarar que el nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 21 reivindicaciones y la materia contenida en dichas reivindicaciones corresponde a la misma materia de las reivindicaciones allegadas junto con el memorial de respuesta al oficio No. 16546 notificado por fijación en lista el 18 de septiembre de 2012, con la diferencia que la reivindicación 5 se ha modificado, ya que debido a un error involuntario se ha notado que las reivindicaciones 5 y 7 deben referirse a ambas formas la alfa y la beta.

De esta manera, la reivindicación 5 se ha modificado de la siguiente manera:

5. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino}-metil)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 1, en el que el zwitterión cristalino comprende un cristal de la Forma alfa o un cristal de la Forma beta, en el que el cristal de la forma alfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo

a aproximadamente 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2- theta y el cristal beta se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 11,0, 12,4 y 15,2 grados 2 - theta.

Del mismo modo, la reivindicación 7 se lee:

7. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 6, en el que el zwitterion cristalino comprende un cristal de la Forma alfa o un cristal de la forma beta, en el que el cristal de la Forma alfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2 - theta y el cristal beta se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a 11,0 , 12,4 , y 15,2 grados 2 - theta.

1.1 La indebida interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00.

Es deseo del solicitante presentar argumentos contra las declaraciones de esa Superintendencia indicando como primera medida que el examinador no realizó una adecuada interpretación del artículo 18 de la Decisión 486/00 y parte de premisas erradas, en cuanto a la supuesta obviedad de la materia objeto de la presente invención, y realiza un equivocado análisis del requisito en cuestión, para finalmente negar sin justificación la patente para la solicitud en comento.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina 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”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

En vista de lo anterior, el solicitante desea se tengan en cuenta los siguientes argumentos así como los argumentos inicialmente presentados en respuesta al oficio No. 16546 notificado por fijación en lista el 18 de septiembre de 2012, los cuales dan soporte a los dichos siguientes argumentos y demuestran que la solicitud de la referencia cumple con el requisito de nivel inventivo:

El examinador ha reiterado su rechazo en cuanto a las reivindicaciones 1-7, porque considera que se hubieran derivado de manera obvia en vista de los documentos D1 y D2, y ha rechazado las reivindicaciones 8-21 en vista de la combinación de los

documentos D1 o D2 con D3, por lo que respetuosamente nos permitimos decir que no nos encontramos de acuerdo con dichas premisas teniendo en cuenta las siguientes razones:

Inicialmente, es deseo del solicitante poner de presente que se debe tener en cuenta que como se ha explicado anteriormente, la formación de una forma cristalina del ion híbrido es inusual. Los Zwitteriones no tienden a cristalizar, ya que no son muy solubles y precipitan a menudo de las soluciones en forma de sólidos amorfos. Por lo tanto, la capacidad del ion híbrido del presente compuesto para formar cristales es inusual.

Además, el solicitante ha realizado esfuerzos para producir una forma cristalina del compuesto presente, que no tuvieron éxito hasta que se produjo el zwitterión.

Por otra parte, como se ha descrito anteriormente, las formas cristalinas α y β proporcionan ventajas significativa sobre el compuesto del arte previo, y no son simplemente formas alternativas equivalentes del compuesto del arte anterior.

En la preparación de productos farmacéuticos, es altamente deseable tener la composición farmacéutica en una forma cristalina en lugar de un precipitado amorfo. Puesto que las moléculas individuales en un cristal se ordenan en una red las moléculas tienen menos exposición al aire y al agua y, por tanto, los cristales del compuesto son más estables que las formas amorfas correspondientes. En consecuencia, la vida útil de la forma cristalina del zwitterión será mayor que la vida útil de la forma amorfa correspondiente al arte previo. Por otra parte, ya que el ácido 5-metil benzóico en un cristal es menos susceptible a los factores ambientales, es menos probable que la producción necesite cámaras de humedad controlada o envases resistentes a la humedad. Por lo tanto, se reduce el costo total de producir y distribuir el compuesto final. Por último, debido a que la formación de un cristal requiere empaquetamiento bien ordenado de moléculas dentro del cristal, los compuestos contaminantes se excluyen del cristal. Por consiguiente, la capacidad para formar un cristal permite la producción del ácido 5-metil benzoico con un mayor grado de pureza que la obtenida usando una forma amorfa.

El Examinador indica que no hemos proporcionado "apoyo a las propiedades mejoradas de obtención de las formas cristalinas α o β o el zwitterión del compuesto", específicamente "ninguna evidencia de las ventajas asociadas a las propiedades físico-químicas" de la forma cristalina.

En este sentido, es deseo del solicitante suministrar los datos adjuntos de presentación de informes de las propiedades físico-químicas de los cristales, en concreto los puntos de fusión y la estabilidad, para la consideración del Examinador. Solicitamos que estos datos sean tratados como datos confidenciales.

Con base en estos argumentos y los datos de apoyo, consideramos que las reivindicaciones pendientes son inventivas sobre el arte previo y solicitamos al Examinador que permita que las reivindicaciones sean concedidas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; el método comprende los pasos de:
combinar un ácido ionizable fuerte, que se selecciona de ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fórmico y ácido fosfórico, con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar una sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; y
lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con una base inorgánica, que se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, acetato de sodio y/o fosfato de sodio, para obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.
2. El método de la reivindicación 1, que además comprende el paso de lavar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con agua.
3. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque la base inorgánica es hidróxido de sodio.
4. El método de la reivindicación 1, caracterizado además porque el ácido ionizable es ácido clorhídrico y caracterizado además porque la sal es la sal de clorhidrato de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico.
5. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 1, en el que el zwitterión cristalino comprende un cristal de la Forma alfa o un cristal de la Forma beta, en el que el cristal de la forma alfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2- theta y el cristal beta se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a aproximadamente 11,0, 12,4 y 15,2 grados 2 - theta.
6. Un método para preparar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; el método comprende los pasos de:
combinar ácido clorhídrico con 5-([2-tert-butoxicarbonilamino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico para preparar la sal de clorhidrato de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico;
lavar la sal de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con hidróxido de sodio para

obtener el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico; y lavar el zwitterion de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico con agua.

7. El zwitterion cristalino de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico preparado mediante el proceso de la reivindicación 6, en el que el zwitterión cristalino comprende un cristal de la Forma alfa o un cristal de la forma beta, en el que el cristal de la Forma alfa se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a 14,0, 14,3, y 14,7 grados 2 - theta y el cristal beta se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción de rayos X en polvo a 11,0, 12,4, y 15,2 grados 2 - theta.

8. El zwitterion cristalino de Forma α de 5-([2-amino-3-(4-carbamoil-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil)-2-ácido metoxibenzoico, caracterizado además porque el cristal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a aproximadamente 14,0, 14,3 y 14,7 grados 2-teta.

9. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 10,2, 11,3, 14,0, 14,3 y 14,7 grados 2-teta.

10. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 10,2, 11,3, 11,8, 14,0, 14,3, 14,7, 16,1 y 18,3 grados 2-teta.

11. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra a continuación:

Posición [$^{\circ}2\theta$]
8,0
9,4
10,2
11,3
11,8
14,0
14,3
14,7
15,7
16,1
16,7
17,1
18,1
18,3
18,7
19,1

20,1
21,5
22,5
22,7
23,7
24,4
25,0
25,7
26,9
27,8
28,7
29,8

12. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similares a los picos de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1.

13. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al TGA de la Figura 2.

14. El cristal α de la reivindicación 8, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por una medición por calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 3.

15. El zwitterion cristalino de Forma β de 5-([2-amino-3-(4-carbamoyl-2,6-dimetilfenil)-propionil]-[1-(4-fenil-1h-imidazol-2-il)-etil]-amino)-metil-2-ácido metoxibenzoico, caracterizado además porque el cristal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 11,0, 12,4 y 15,2 grados 2-teta.

16. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 11,0, 12,4, 14,9, 15,2 y 22,1 grados 2-teta.

17. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a 11,0, 12,4, 14,9, 15,2, 22,1, 25,6, 27,4 y 30,4 grados 2-teta.

18. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestran en la Tabla 2.

19. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo sustancialmente similares a los picos de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1.

20. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por un análisis térmico gravimétrico (TGA) sustancialmente similar al TGA de la Figura 4.

21. El cristal β de la reivindicación 15, caracterizado además porque el cristal está caracterizado por una medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la Figura 5.

Confidencial

ANEXO I

Solicitud de Patente Colombiana N ° 10.000.935

RESPUESTA A LA ACCIÓN DE LA OFICINA DE FECHA SEPTIEMBRE 4, 2013

DATOS DE APOYO

1. Puntos de fusión

La forma amorfa del compuesto ácido 5 -([2-amino-3- (4-carbamoyl- 2, 6-dimetil-fenil)-propionil]- [1-(4-fenil-1H-imidazol- 2-il)-etil]-amino)- metil)-2- metoxi-benzóico divulgada en el arte previo no tiene punto de fusión. Por el contrario, los cristales alfa y beta tienen puntos de fusión definidos con una temperatura de comienzo de fusión de 189,4°C para el alfa Forma y 175,9°C para la forma beta. Estos datos demuestran el mayor grado de pureza y la homogeneidad de las formas cristalinas.

Estos datos se muestran en las figuras adjuntas 6 y 7. El termograma DSC de la forma alfa forma se presenta en la Figura 6. La pérdida de solvente está representada por la amplia endoterma inicial en la temperatura pico de 44,8 ° C. La fusión concurrente y la degradación del compuesto están representadas por la segunda endoterma con temperatura de inicio de 189,4 ° C. El termograma DSC de la forma beta se presenta en la Figura 7. La amplia endoterma en el pico de temperatura de 65,8°C se atribuye a la pérdida de solvente. La fusión concurrente y la degradación del compuesto están representadas por la segunda endoterma con temperatura de inicio de 175,9 ° C.

2. Estabilidad

Estabilidad del fármaco a granel

Se informó que el zwitterión cristalino es estable en el estado sólido cuando se expone al calor (60-80°C), el calor y la humedad (60°C y 75 RH) y a la luz fluorescente por un período de 28 días. Se observó < 3% de degradación mediante el área del pico se observó en las

9

tres condiciones de estrés. Bajo condiciones de auto-oxidación (300 psi 02/70°C), el compuesto mostró 6 y 8% de degradación después de 9 y 14 días, respectivamente.

3. Estabilidad de la solución

Se llevaron a cabo estudios de degradación de soluciones a 70°C en soluciones ácidas (HCl 0,1 N), básicas (NaOH 0,1 N) y neutras (agua). La estabilidad también se determinó en peróxido de hidrógeno al 0.3% a 50 ° C y en solución acuosa bajo condiciones de luz fluorescente. Además, se estudiaron formulaciones de 1 mg/ml en agua, solución salina para inyección y dextrosa al 5% y 10-25 mg/ml en una solución acuosa de hidroxipropil-β-ciclodextrina por cuatro semanas a 5 y 25 ° C.

En la solución a pH neutro y protegida de la luz, el zwitterión cristalino es estable con ca., 1% de degradación después de 6,5 horas. La degradación por hidrólisis fue ca., 13% en solución básica después de 4 horas y 3,4% en condiciones ácidas después de 8 horas. En peróxido de hidrógeno al 0,3%, el zwitterión cristalino no se oxida fácilmente con sólo ca. 1% de degradación después de 2 horas. La exposición a la luz fluorescente en solución acuosa produjo 3.2% de degradación después de 4 días.

En las formulaciones, el compuesto fue estable (< 2% de degradación) en agua, solución salina y soluciones de HPβCO por 4 semanas a 5-8°C y 3 semanas a temperatura ambiente. En la dextrosa, el compuesto mostró ca., 4.3% de degradación después de 4 semanas a 5°C.

ANEXO II

Figura 6. DSC Termograma de la forma I de JNJ-27018966-AAA, Lote 21298-27

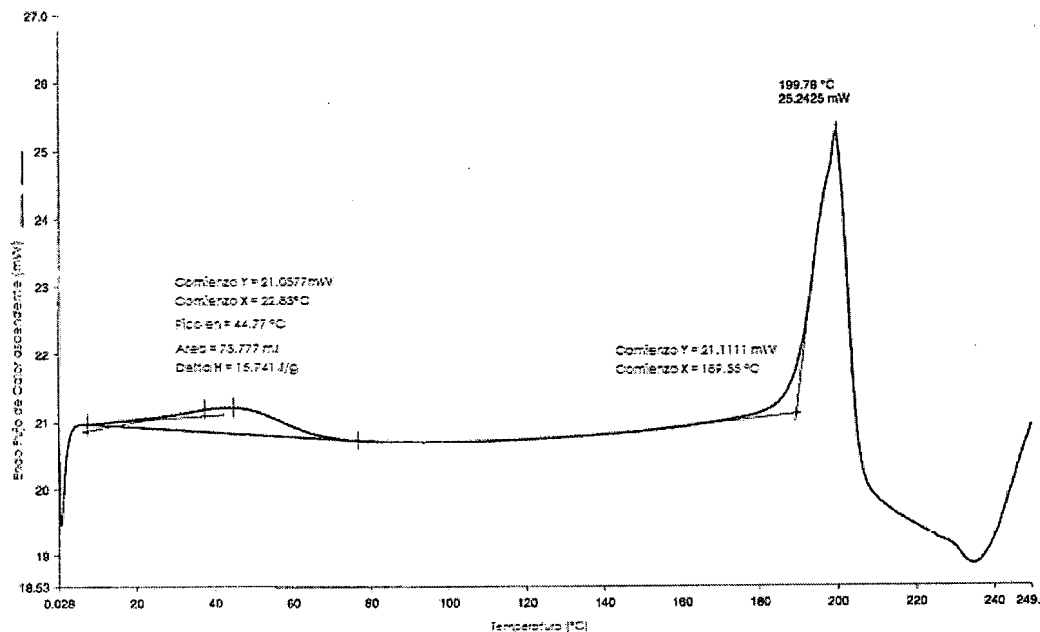
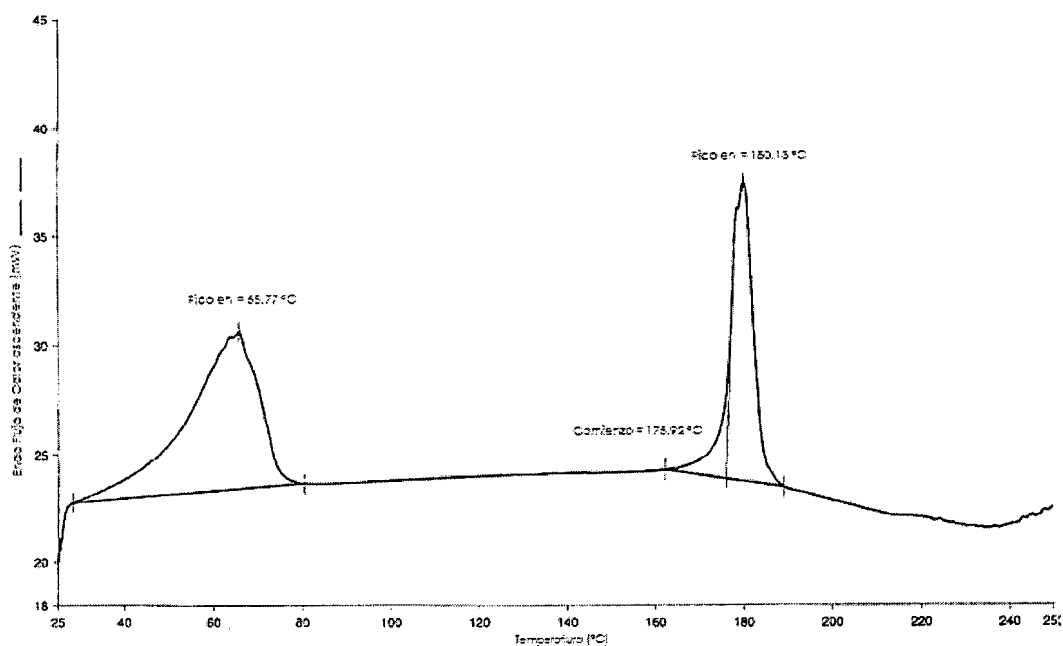


Figura 7. DSC Termograma de la Forma II de JNJ - 27018966 - AAA, Lote 21875 - 78



4.4 Análisis termo-gravimétrico (TGA)

El Termograma TGA de la forma I de JNJ - 27018966 - AAA se presenta en la Figura 8. Se observa una pérdida de peso de 0.77% desde 25.22 - 179.9 °C atribuida a la pérdida de solvente.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En resumen, el solicitante tiene por lo tanto también el firme concepto de que la presente invención implica un nivel inventivo.

En consecuencia, teniendo en cuanto los anteriores argumentos y considerando que las anterioridades citadas no revelan o sugieren la presente invención, ni existe revelación o sugerencia que lleve a una persona versada a obtener de manera obvia la presente invención, es claro que las reivindicaciones de la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad.

Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, solicito a usted lo siguiente:

- a) Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se consideren y se resuelvan **TODOS** los argumentos y **TODAS** las cuestiones planteadas así como las que aparezcan con motivo de este recurso.
- b) Que se revoque la resolución No. 43955 del día 30 de julio de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud de mi mandante

Señor Superintendente,


SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

P-2440

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 10.000.935

Solicitud de patente a nombre de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Yo, DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

personalmente por

Diego

quien exhibió la c.c.

y Tarjeta Profesional No.

Fecha

Diego Rodriguez
163882 *136*

20824 C.S.J.

06 AGO 2013

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

[Large signature]