

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3
E-mail: mail@rubiolaw
Apartado Aéreo 218
Bogota, D.C. -Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-097215- -00011-0000

Fecha: 2014-03-21 13:50:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re:	Expediente No.	11-097215
	Patente de Invención:	"FORMA CRISTALINA DEL FOSFATO DE DIHIDROGENO R)-3-(4-(2-(2-METILTETRAZOL-5-IL)PIRIDIN-5-IL)-3-FLUOROFENIL)-5- HIDROXIMETIL OXAZOLIDIN-2-ONA"
	Solicitud Internacional:	PCT/US2010/023122
	Clasificación Internacional:	A61K31/675; C07D413/14
	Titular:	TRIUS THERAPEUTICS

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO NO. 23528 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 31 DE DICIEMBRE DE 2013

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., con la Oficina 506 de la Carrera 7 No. 74-64 de ésta ciudad, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la sociedad **TRIUS THERAPEUTICS.**, domiciliada en 6310 Nancy Ridge Dr., Suite 101, San Diego, California 92121, Estados Unidos de America; reconocido por su despacho y encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.23528, notificado por fijación en lista de 31 de Diciembre de 2013, me permito:

Manifestar:

En el informe oficial expedido contra la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT).

La reivindicación 1 reclama "Partículas cristalinas" las cuales son caracterizadas por la pureza del agente, lo cual no se considera una característica técnica de un cristal al igual que los "restos de partículas" o subproductos los cuales son impurezas y no características. Un polimorfo se puede caracterizar

apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La difracción de rayos X es la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado.

La reivindicación 7 reclama "Una mezcla de reacción", esta expresión es ambigua y no limita el alcance de la solicitud, adicionalmente esta no hace referencia a un producto o a un proceso por lo cual no existe claridad en el objeto de la reclamación. Del mismo modo, la expresión "una base" es una descripción funcional que abarca cualquier agente conocido o que pueda desarrollarse que posea dicha característica lo que implica una ilimitada cantidad de materia y le resta concisión y claridad a la solicitud.

La reivindicación 14 reclama un proceso para fabricar las partículas cristalinas caracterizadas porque comprende secar "las partículas cristalinas". Este método carece de claridad ya que no se define cuáles son las partículas que se someten a secado, adicionalmente la solicitante no establece adecuadamente el proceso reclamado, el cual debe caracterizarse por el conjunto de etapas secuenciales que permite convertir los elementos de entrada en un producto.

2. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 3 de febrero de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005058886	"Novel oxazolidinone derivatives"	30 / junio/ 2005
D2	FARMACIA PRÁCTICA. REMINGTON Vol. 2 17ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (Págs 1912- 1920,1922-1923)	76. Preformulación Polimorfismo Formación de sales	1987

El documento D1^[1] discute derivados de oxazolidinona sus sales y composiciones que los contienen los cuales son agentes antibacteriales (resumen). De manera específica, la anterioridad divulga el compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona (Pág. 16, compuesto 73), su proceso de elaboración y purificación (Págs. 48 y 62) y composiciones que lo contienen.

La anterioridad D2 se refiere al estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras (Págs. 1912-1920, 1922-1923).

3. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486) Nivel Inventivo (Art 18 D486)

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office²) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga el compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona (Pág. 16, compuesto 73), su proceso de elaboración y purificación (Págs. 48 y 62) y composiciones que lo contienen.

El Efecto Técnico que logra la nueva configuración cristalina no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita establecer alguna ventaja funcional o farmacológica con relación a lo divulgado en el estado de la técnica.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una forma cristalina alternativa del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las figuras 1 a 5 representan respectivamente el espectro FT-Raman, el espectro de difracción de rayos X, el DSC, el espectro 1H NMR y el espectro TG-FTIR y la Isoterma de absorción de vapor de agua de la forma cristalina 1 del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una manera de caracterización del cristal y no permite establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido.

Por lo tanto, se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de la nueva forma cristalina 1 (R=PO(OH)2) del compuesto fosfato di-hidrógeno de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona de la actual solicitud, con relación al compuesto divulgado en D1.

Adicionalmente, el documento D2 enseña diferentes métodos útiles en la determinación de la presencia de diferentes estructuras cristalinas de una molécula, tales como la fusión, el calentamiento, la sublimación, calentamiento de la solución y la recristalización (Pág. 2227 dos columnas) y además da a conocer que existen métodos por medio de los cuales es posible obtener dichas formas cristalinas en cantidades mayores (Pág. 2227 último párrafo).

4. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005058886	1 a 12 y 14 a 17	Nivel inventivo
D2	FARMACIA PRACTICA REMINGTON Vol. 2 17ª Edición Editorial Médica Panamericana - Capítulo VIII Preparados Farmacéuticos y su elaboración (Págs 1912- 1920 1922-1923)	1 a 12 y 14 a 17	Nivel inventivo

En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

1. Reivindicaciones

Acompañamos a esta respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1-17), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la

solicitud internacional PCT originalmente presentada, lo cual es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486.

En las nuevas reivindicaciones que se adjuntan, las reivindicaciones numeradas como 4 a 6 se han insertado como nuevas, y las reivindicaciones originales 10 a 12 y 16 se han eliminado. Las restantes reivindicaciones se han reenumerado y subordinado correspondientemente.

En cuanto a las objeciones emitidas por la Examinadora en su reporte de examen de patentabilidad, tenemos las siguientes consideraciones:

- La Examinadora considera que la materia de la reivindicación 1 presentada con fecha 21 de Agosto de 2013, caracteriza incorrectamente la pureza del agente, lo cual no se considera una característica técnica de un cristal al igual que los "restos de partículas" o subproductos, los cuales son impurezas y no características.
- El solicitante discrepa respetuosamente de este razonamiento y enfoque, debido a que las reivindicaciones enmendadas en la mencionada fecha, cuya materia de protección se mantiene en las reivindicaciones que aquí se adjuntan, no se dirigen a compuestos polimórficos "per se" sino a un producto formado por partículas cristalinas, las cuales contienen diferentes proporciones de determinados compuestos, y a los procesos para la obtención de dichas partículas, materias consideradas como patentables según el Artículo 14, de la Decisión 486.
- La reivindicación 1 de la solicitud en su definición más amplia, y las que a ella se subordinan para definir este aspecto de forma más particular, a saber las reivindicaciones 2 a 4, se dirigen a los compuestos que componen las partículas cristalinas de la invención, lo cual constituye sin dudas una característica de índole técnica, mal interpretada como pureza según el criterio de la Examinadora.
- En un ámbito más restringido de la protección, la Examinadora notará que las partículas también se definen en las reivindicaciones 5 a 7 por sus parámetros fisicoquímicos, tales como Patrón de Difracción de Rayos X (reivindicación 5), Patrón de DSC (reivindicación 6) y Diámetro de Volumen Medio (reivindicación 7).
- En nuestra opinión, la invención reivindicada según las reivindicaciones que se adjuntan, y de acuerdo a lo explicado previamente, incluye materia claramente patentable según la Decisión 486, por lo que entendemos que la objeción planteada contra las mismas carece de sustento técnico y legal, y por tanto debe retirarse.

2. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El informe del examen de patentabilidad cita como referencias relevantes para la patentabilidad de la invención los siguientes documentos del estado de la técnica:

- D1: WO 2005/058886
- D2: Farmacia Práctica Remington Vol. 2. Edic 17.

Si bien en dicho informe se concluye que la solicitud presenta novedad sobre dichos documentos de la técnica anterior, en el análisis del nivel inventivo la Examinadora encuentra que la materia reivindicada se deriva de manera evidente de la combinación de lo divulgado en ambos documentos.

Discrepamos respetuosamente de esta conclusión de la Examinadora, ya que las partículas cristalinas de la invención proporcionan una solución al problema de la obtención de tamaños de partículas más grandes. En particular, como se explica en el párrafo 0054 de la solicitud internacional análoga, y se demuestra en los ejemplos de realización, los inventores encontraron que, de manera sorprendente, el aumento de la velocidad a la cual la mezcla de reacción se añade al ácido afecta el tamaño de partícula y hace que se formen partículas más grandes. En los métodos convencionales, se obtuvieron tamaños de partículas mucho más pequeños debido a que la solución de ácido se añadió a la mezcla de reacción y por lo tanto la mezcla de reacción se puso en contacto con la solución de ácido más lentamente.

Más aún, las reivindicaciones modificadas se dirigen a partículas cristalinas que están formadas por una combinación de compuestos que ni se describen ni se sugieren en las referencias citadas, tanto si las mismas se consideran por separado, o combinadas entre sí.

Por ejemplo, la Tabla 11 en el párrafo 0147 de la solicitud internacional PCT, muestra que el material obtenido de acuerdo con el citado documento WO 2005/058886, contenía cantidades no detectables de los compuestos 600.025, 600.042, y 600.043, los mismos que se corresponden con los compuestos mencionados en la reivindicación 1 enmendada de la presente solicitud (véanse las páginas 37-42 de dicha solicitud PCT).

Puesto que los compuestos divulgados en el documento D1, así como los procedimientos para su obtención, distan de las partículas cristalinas de la presente invención, y considerando que la referencia D2 es una divulgación general sobre el fenómeno del polimorfismo que ocurre en los compuestos químicos, no es en lo absoluto aparente que la combinación de las enseñanzas de los mismos conlleven a las características técnicas incluidas en las nuevas

reivindicaciones según se han enmendado. En todo caso, para llegar a estas particularidades reivindicadas a partir de lo divulgado en dicho estado de la técnica, habría que realizar experimentación adicional, acto que marca la necesidad de un esfuerzo inventivo adicional y por consiguiente demuestra la indudable patentabilidad de la presente invención.

Por lo tanto, reafirmamos que las reivindicaciones, según se han enmendado, no solo son novedosas, sino que no se derivan de manera obvia del estado de la técnica citado en el examen de patentabilidad de la presente solicitud de patente.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y que ni el documento D1 y D2 solos o en combinación afectan la presente solicitud conforme fue expuesto anteriormente, consideramos que se han subsanado todos y cada uno de las objeciones expuestas por el examinador, por tanto el nuevo capítulo reivindicatorio contiene materia nueva susceptible de considerarse con novedosa conforme lo establece el artículo 16 de la Decisión 486. Solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Anexo:

- i) Capítulo reivindicatorio modificado (reivindicaciones 1-17).

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias de la Examinadora y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, solicito muy amablemente a su Despacho, que considerando los argumentos aquí expuestos, sea concedido el privilegio de invención solicitado, y en caso contrario se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite

Atentamente,

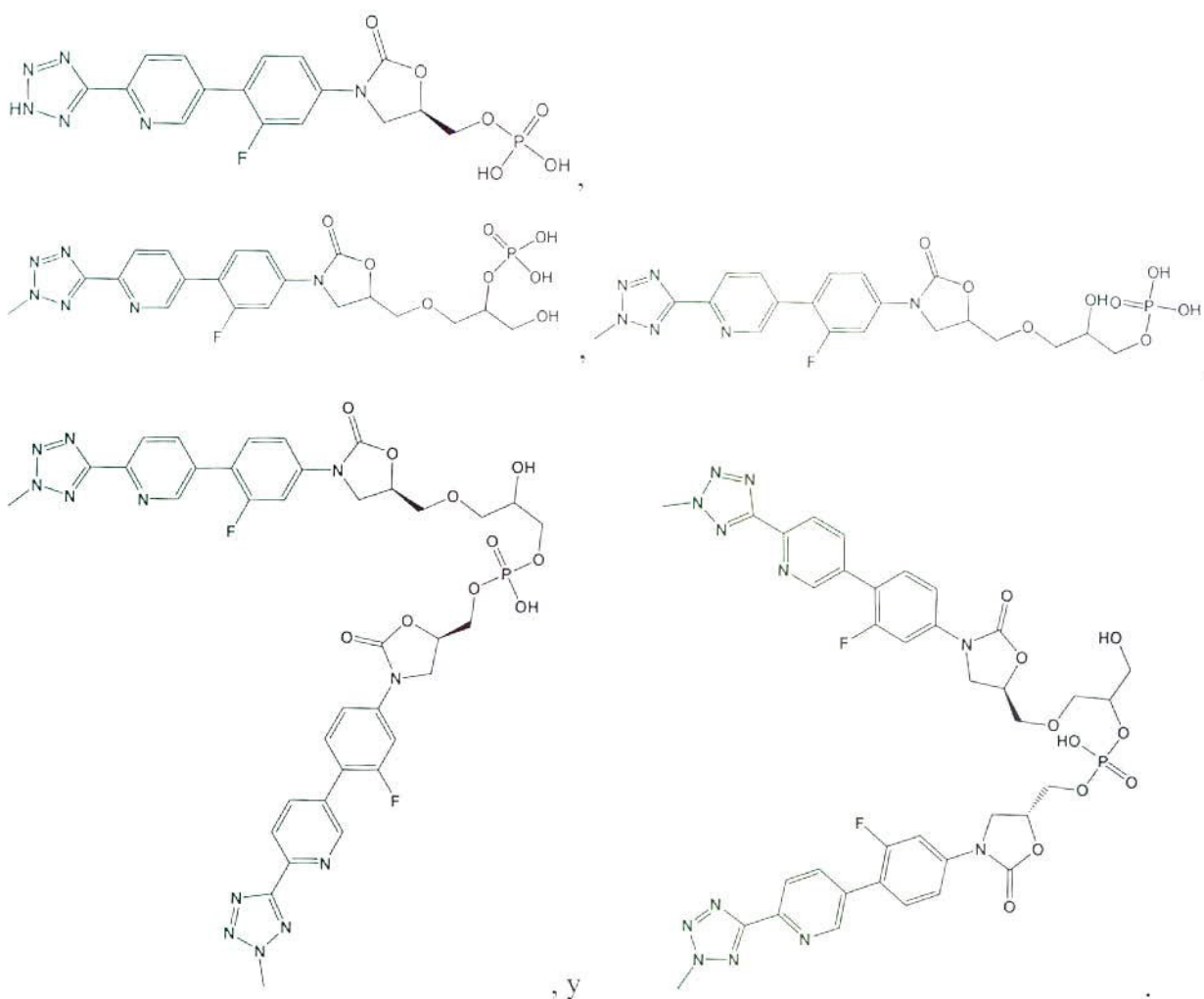

HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

REIVINDICACIONES

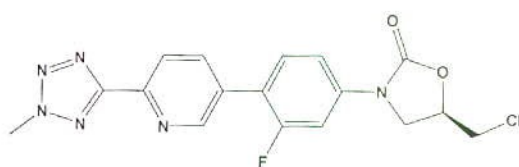
1. Partículas cristalinas que comprenden:

entre 96% y 99,9% por peso de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato; y

al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de :

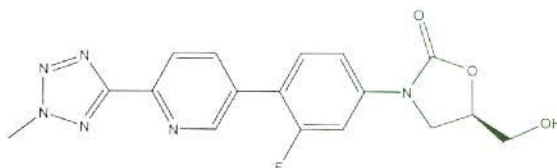


2. Las partículas cristalinas de la reivindicación 1, las cuales contienen entre 0,01% y 0,99% por peso de (R)-5-(clorometil)-3-(3-fluoro-4-(6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-2-ona que tiene la siguiente estructura:



3. Las partículas cristalinas de las reivindicaciones 1 o 2, que comprenden entre 97% y 99,9% por peso de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno.

4. Las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprenden un compuesto que tiene la siguiente estructura:



5 presente en una cantidad entre 0,01 y 0,99% por peso.

5. Las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tienen un patrón de difracción de Rayos X que comprende los siguientes picos: 14,7°; 15,2°; 16,6°; 20,3°; 26,8°, y 28,2°.

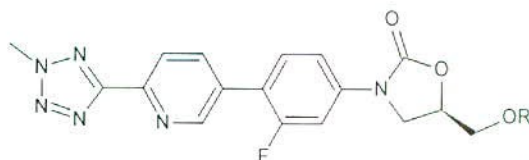
6. Las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque tienen un patrón de DSC de picos endo-endo entre 255° y 258°C.

7. Las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas por un diámetro de volumen medio entre 1 µm y 44 µm.

8. Una composición farmacéutica que comprende las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

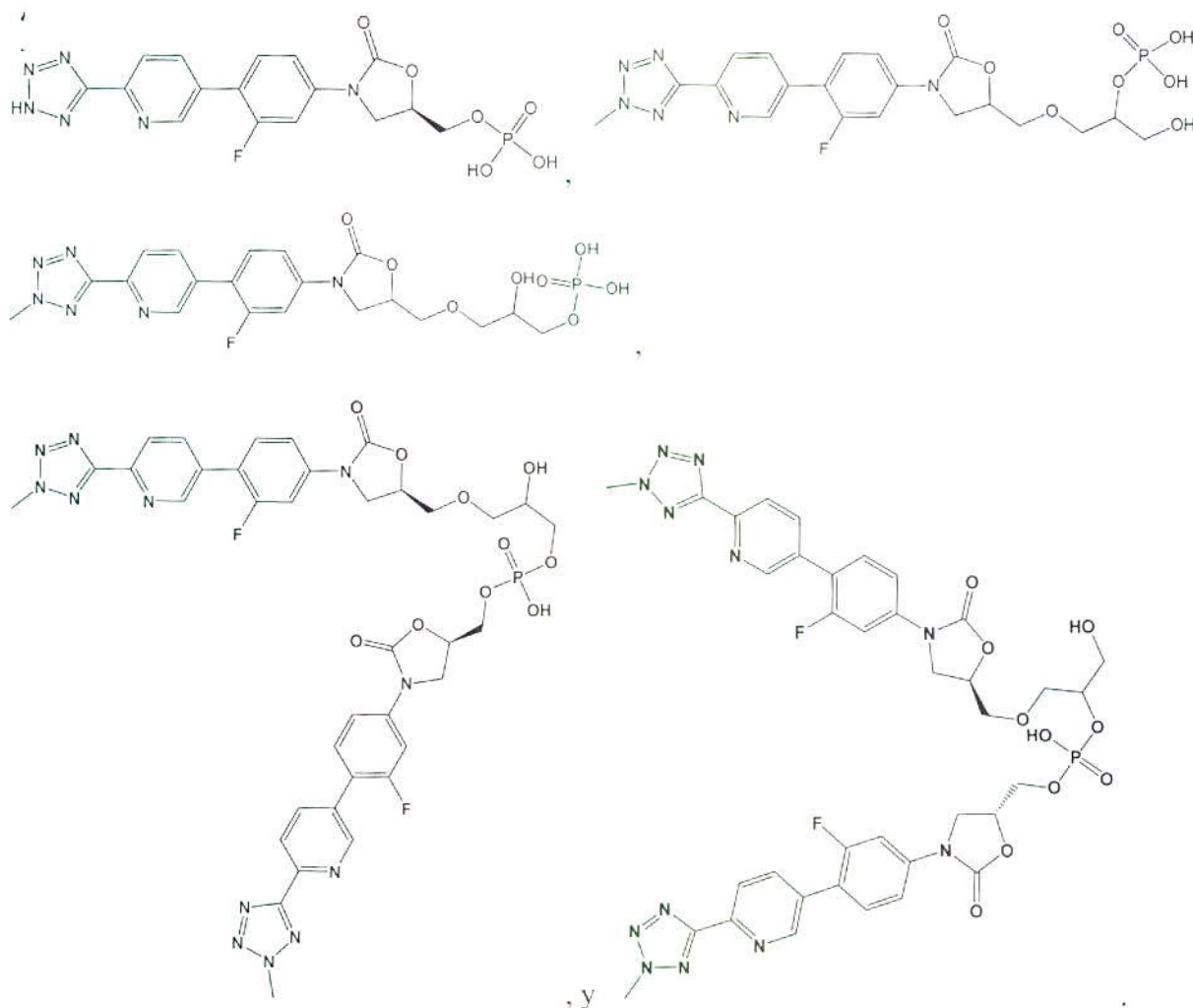
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable es al menos un miembro seleccionado a partir del grupo que consiste de manitol, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada y estearato de magnesio.

10. Una composición farmacéutica que comprenden una combinación de:
entre 96% y 99,9% por peso de un compuesto que tiene la siguiente estructura

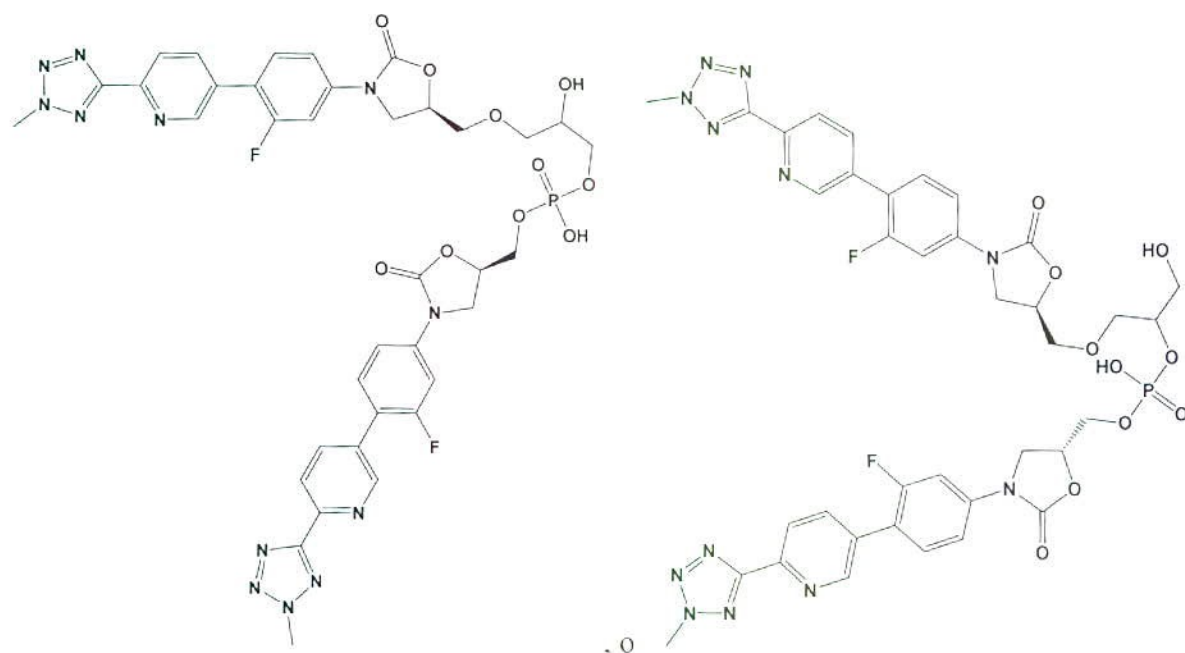


en el que R = PO(ONa)₂; y

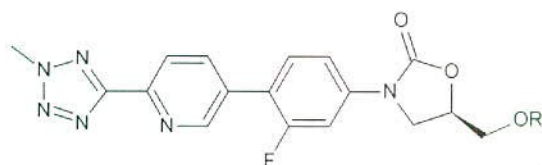
- un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable; y
una sal de un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de :



11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la combinación comprende al menos una sal de:



12. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 10 y 11, donde las partículas cristalinas comprenden entre 97% y 99,9% por peso de



en el que $R = PO(ONa)_2$.

13. Un proceso para la obtención de las partículas cristalinas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende secar el (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)-piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato cristalizado.

14. El proceso de la reivindicación 13, que además comprende filtrar el (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato cristalizado a partir de un sobrenadante antes de la etapa de secado.

15. El proceso de la reivindicación 14, que comprende además poner en contacto la sal de (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato cristalino con una solución ácida para formar (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato cristalizado antes de la etapa de filtrado.

16. El proceso de la reivindicación 15, donde la etapa de poner en contacto comprende adicionar una mezcla de reacción que comprende la sal de (*R*)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona dihidrógeno fosfato cristalino a la solución ácida.

17. El proceso de las reivindicaciones 15 y 16, donde la solución ácida comprende HCl y etanol, o HCl y THF.