

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 2°
Bogotá, D.C. -Colc

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120506-00006-0000

Fecha: 2013-08-06 13:58:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. Expediente No.: 11-120506
Patente de Invención: "FORMA CRISTALINA DE N-[3-METOXI-1-[[3-METOXI-1-[[1-(2-METILOXIRAN-2-IL)-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL]AMINO]-1-OXOPROPAN-2-IL]AMINO]-1-OXOPROPAN-2-IL]-2-METIL-1,3-TIAZOL-5-CARBOXAMIDA"
PCT: PCT/US2010/028126
Clasificación Int.: C07D231/16//487/04, C07F5/04//7/08.
Solicitante: ONYX THERAPEUTICS, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO NO. 5599 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 2 DE ABRIL DE 2013.

Humberto RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, identificado con la Cédula de Ciudadanía No.17'192.062 de Bogotá, 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 **ONYX THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en 249 E. Grand Avenue, San Francisco, California 94080, Estados Unidos de America; conforme al poder que para todos los efectos relacionadas con la Propiedad Industrial me fue conferido por la citada compañía, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.5599, notificado por Estado de 2 de abril de 2013, y cuya prorroga de termino fue radicado ante su Despacho el 25 de junio de 2013, me permito:

Manifestar:

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

a.- De la solicitud de Patente

Titulo

El titulo no corresponde con el objeto de la solicitud porque es general. La invención hace referencia a una forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-opropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida, y un método para su preparación, por lo cual se sugiere hacer la corrección necesaria.

De las Reivindicaciones:

La reivindicación 2 no es clara porque hace referencia a solventes orgánicos y entre ellos menciona el agua, que no es un solvente orgánico. Se solicita hacer la corrección correspondiente.

Las reivindicaciones 17 - 21 no son claras porque se refieren a una forma cristalina pero esta no se caracteriza apropiadamente debido a que no presenta el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo mas representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopias Raman e IR, la espectroscopia RMN-C13, o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio o caracterizar apropiadamente la forma cristalina.

La reivindicaciones 18 y 21 no son claras porque hacen referencia a los dibujos, según la expresión "como se muestra en la figura...". Se sugiere eliminar la referencia a la a los dibujos y caracterizar la invención de acuerdo a las características técnicas esenciales que se tengan soportadas en la descripción.

Las reivindicaciones 19 y 20 no son claras cuando emplean la expresión "...de aproximadamente... ...a aproximadamente..." porque es imprecisa, no permite distinguir la invención del estado de la técnica, además al tratarse del valor de punto de fusión de un compuesto el dato debe ser exacto. Se solicita eliminar la expresión del pliego reivindicatorio y reemplazarla por un valor concreto.

La reivindicación 22 no es clara porque aunque hace referencia a los picos característicos del difracto grama de rayos X en polvo para la forma cristalina del compuesto de formula II, la caracterización de la invención como "los valores 2θ " no es suficiente para indicar dicha característica. Se solicita hacer la aclaración correspondiente.

b. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determino con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 20 de marzo de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008/140782	Compounds for enzyme inhibition	20/Noviembre/2008
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1995
D3	Libro ²	Handbook of pharmaceutical salts	2002

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008140782A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20081120&DB=worldwide.spacenet.com&locale=en_EP, divulga (Pág. 80, líneas 10 - 21, Pág. 79, compuesto 96) una forma cristalina del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-etil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

D2 (Págs. 1912 - 1920) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la pre formulación 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.

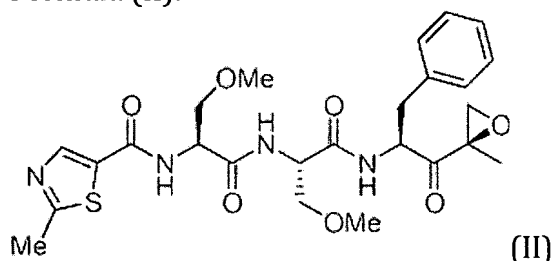
D3 (Págs. 198 - 200) enseña el proceso de cristalización basada en la disolución del compuesto y sobresaturación de la solución.

c. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 17 consiste en un compuesto cristalino que tiene una estructura de

Formula (II):



Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer el compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

En consecuencia, la reivindicación 17 no es nueva según lo divulgado en el documento D1. Es importante resaltar que el hecho de mencionar que el compuesto es cristalino las características técnicas esenciales que definen el polimorfo no le confiere novedad a la invención, de la misma manera se recuerda que el punto de fusión no es una característica que permita diferenciar formas cristalinas o suponer la existencia de tales.

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 18 - 21 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 17, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un procedimiento para preparar un compuesto cristalino de formula II caracterizado porque comprende: i) preparación una solución de un compuesto de formula (II) en un disolvente orgánico; ii) llevar la solución a súper saturación para provocar la formación de cristales; y iii) aislar los cristales.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el documento D1, consiste en que menciona que la forma cristalina del compuesto de formula II y define un proceso para su cristalización.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporcionan un método de obtención del compuesto cristalino de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il] amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención del compuesto cristalino de formula II.

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización, que se basan en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas), donde la súper saturación es fundamental en cualquier tipo de cristalización³. Asimismo el documento D3 enseña que la súper saturación de la solución es un factor importante que determina la posibilidad del inicio de la cristalización del polimorfo, y que luego de la cristalización la forma cristalina puede aislarse por métodos conocidos por la persona versada en la materia, como filtración, secado, entre otros (Págs. 198 – 200).

En consecuencia, la reivindicación 1 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención de polimorfos del compuesto de formula II utilizaría las técnicas de cristalización por sobresaturación de la disolución, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización consistente en la disolución del activo, llevar a sobresaturación la solución para propiciar la cristalización y finalmente aislar los cristales obtenidos, con el ánimo de obtener la forma cristalina de interés, mas aun si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo anterior, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 - 16 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 23 consiste en un método para la preparación de un compuesto cristalino de formula II que comprende: i) hacer reaccionar un compuesto de formula III con un compuesto de formula IV en un disolvente; ii) preparación una solución de un compuesto de formula (II) en un segundo disolvente orgánico; iii) llevar la solución a súper saturación para provocar la formación de cristales; y iv) aislar los cristales.

El documento D1 es el estado de la técnica mas cercano porque enseña un método de preparación del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-

3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 23 y el documento D1, consiste en que la obtención del compuesto de fórmula II se hace en una sola etapa. El efecto que logra incluir esta característica es que proporcionan un método de obtención del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida en un solo paso.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención del compuesto de fórmula II más eficientes.

Sin embargo, el documento D1 enseña que el compuesto de partida es el compuesto de fórmula III (087 según D1) y que la reacción con el compuesto 079 y la posterior adición del compuesto 095 da lugar a la formación de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (esquema 17, Pág. 79). Por lo tanto, resulta obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, partiendo de los compuestos de partida de D1, hacer reaccionar los compuestos 079, con el grupo amino desprotegido, y 095 para dar lugar al compuesto de fórmula IV, para después llevar a cabo la reacción de la invención.

En consecuencia, la reivindicación 23 es obvia, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos alternativos de obtención del compuesto de fórmula II utilizaría los materiales que en D1 y realizaría una modificación en el procedimiento, conforme a sus conocimientos comunes, para llegar así al objeto de la invención.

Asimismo, la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención de polimorfos del compuesto de fórmula II utilizaría las técnicas de cristalización por sobresaturación de la disolución, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización consistente en la disolución del activo, llevar a sobresaturación la solución para propiciar la cristalización y finalmente aislar los cristales obtenidos, con el ánimo de obtener la forma cristalina de interés, mas aun si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados, esto de acuerdo a sus conocimientos comunes, tal como lo enseña el documento D3 (Págs. 198 - 200).

Por lo anterior, la reivindicación 23 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 22 consiste un compuesto cristalino de la reivindicación 17 que tiene valores de θ de 9.94, 9.39, 9.76, 10.60, 11.09, 12.74, 15.27, 17.74, 18.96, 20.58, 20.88, 21.58, 21.78, 22.25, 22.80, 24.25, 24.66, 26.04, 26.44, 28.32, 28.96, 29.65, 30.22, 30.46, 30.78, 32.17, 33.65, 34.49, 35.08, 35.33, 37.85, 38.48.

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica mas cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 22 porque divulga el compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida (Compuesto 96, Pag. 79).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el compuesto del documento D1, consiste en que revela de manera específica una forma cristalina del compuesto caracterizadas por su difracto grama de rayos X.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica mas cercano:

Según la descripción de la solicitud efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener diferentes formas cristalinas del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

Efectivamente se observa que se obtuvo una nueva forma cristalina para el compuesto de formula II, sin embargo esto no corresponde a un efecto técnico o ventaja inesperada respecto al compuesto del estado del arte. Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas de la nueva forma cristalina del compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida reclamada en la actual solicitud, con respecto a la forma solida del mismo compuesto divulgada en D1.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de pre

formulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades,(v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Pag. 1913, ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (Pag. 1915 columna de la izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga una forma solida del compuesto de formula II, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar metodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (Págs. 1915 - 1919). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina reclamada en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque no se demostró en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de la forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida con respecto a la forma solida del mismo compuesto conocida con anterioridad que permita probar, un efecto realmente inesperado.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, a la forma solida del compuesto de formula II divulgada en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina de N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]amino]-1-oxopropan-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida tal como la reivindicada.

Conclusión:

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2008/140782	17 - 21	Novedad
D1	WO2008/140782	1 - 16, 22 y 23	Nivel inventivo
D2	Libro	1 - 16, 22 y 23	Nivel inventivo
D3	Libro	1 - 16, 22 y 23	Nivel inventivo

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

2.1. Título

De acuerdo a lo sugerido por el examinador hemos modificado el título de la patente, por:

"FORMA CRISTALINA DE N-[3-METOXI-1-[[3-METOXI-1-[[1-(2-METILOXIRAN-2-IL)-1-OXO-3-FENILPROPAN-2-IL]AMINO]-1-OXOPROPAN-2-IL]AMINO]-1-OXOPROPAN-2-IL]-2-METIL-1,3-TIAZOL-5-CARBOXAMIDA"

2.2. Reivindicaciones

- Con el objeto de superar las objeciones formales emitidas en el examen de patentabilidad con respecto a las reivindicaciones, acompañamos a esta respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (1-3), restringiéndolo a un solo concepto común inventivo, cuyo contenido se encuentra sustentado en el de la solicitud originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el Artículo 34 de la Decisión Andina 486.
- Respetuosamente informamos al examinador que las reivindicaciones aquí enmendadas se han adaptado esencialmente a las reivindicaciones de la patente análoga Europea No. EP 2408758.
- Así mismo nos permitimos informar que el solicitante se reserva el derecho de presentar una o más solicitudes de patente divisionales para las restantes reivindicaciones originales no elegidas en esta oportunidad, conforme a lo expresamente autorizado en el Artículo 36 de la Decisión 486.
- Adicionalmente debemos comentar que se han eliminado las reivindicaciones 1-16, dejando así el Grupo Inventivo de la reivindicación 17 del capítulo original, ahora reivindicación 1 y las dependientes 19 y 20, ahora 2 y 3 respectivamente.
- El examinador también ha objetado la expresión "aproximadamente" de las reivindicaciones 19 y 20 porque no permite distinguir la invención del estado de la técnica. En las nuevas reivindicaciones enmendadas esta expresión se ha eliminado, superándose también así esta observación.

**2.3. Examen de Patentabilidad
Novedad**

- El examinador objeta la reivindicación 22 – inicial – porque considera que no es suficiente la referencia de los picos característicos del difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del compuesto de la fórmula II. Al respecto debemos comentar que como es evidente a partir de la Fig. 7, la forma amorfa de compuesto (II) es degradada incluso a bajas temperaturas de alrededor de 38°C. Esto es evidente a partir de la terminación abrupta de la pérdida de peso a partir de alrededor de 38°C. En comparación, la forma cristalina del compuesto de la fórmula (II) es estable a estas temperaturas (ver la Fig. 3). Por lo tanto, uno **efecto técnico** se da en el que la forma cristalina tiene un aumento de la estabilidad contra la degradación, en comparación a la forma amorfa, en particular a una temperatura en un rango de 38-50°C. Este

rango de temperatura es importante para el almacenamiento de medicamentos.

Por tanto, **el problema del efecto técnico** podría entonces ser definido como la provisión de una forma de medicamento que no está sujeta a la degradación a temperaturas ligeramente elevadas, tales como 38-50°C.

La solución reivindicada no se sugiere en la técnica anterior. Asimismo, no es evidente para una persona versada en la materia con conocimientos generales en la materia.

En primer lugar, cuando se considera la degradación del fármaco, no habría ninguna razón para que el experto en la materia, esperara que un cristalino a partir del compuesto de fórmula (II) debiera realizar una mejora de su forma amorfa. Aunque es bien conocido que las formas cristalinas de drogas generalmente tienen ciertas propiedades distintas vis-à-vis sus formas amorfas (por ejemplo, menor solubilidad, mejor filtrabilidad, etc), la degradación inducida por la temperatura no es una propiedad que está asociada con cristalinidad. Por lo tanto, es verdaderamente inesperado que la forma cristalina del compuesto de fórmula (II) exhibe una menor degradación de la forma amorfa.

En segundo lugar, para el experto en la materia, que parecería fuese contraproducente exponer una degradación sensible a epóxido-portador de tripéptido tal como el compuesto de fórmula (II) a un procedimiento de re-cristalización con el fin de reducir su degradación térmica: La re-cristalización es un procedimiento relativamente áspero que requiere calefacción y/o la exposición de la droga a un estado solubilizado altamente reactivo durante períodos prolongados de tiempo. Tales condiciones tienden a favorecer la degradación del epóxido. Por lo tanto, no es una perspectiva obvia para recrystalizar epóxido que contiene un fármaco con la esperanza de reducir su degradación.

Por otra parte, en la búsqueda de una manera de hacer frente a la degradación, el experto no estaba obligado a investigar el polimorfismo ya que hay otras alternativas disponibles para hacer frente a los problemas de degradación; tales como: vías alternas más comunes incluyen restricción de las condiciones de almacenamiento de sólo-refrigerador o la exploración de aditivos estabilizantes liofilización

Por las razones expuestas anteriormente, consideramos que las reivindicaciones como se han modificado tienen nivel inventivo y novedad frente a los documentos señalados por el examinador.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción, 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

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 10 de 10

Expediente No. 11-120506

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.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, solicito muy amablemente a su Despacho, llevar a cabo un nuevo estudio de patentabilidad teniendo en cuenta los argumentos aquí expuestos y 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

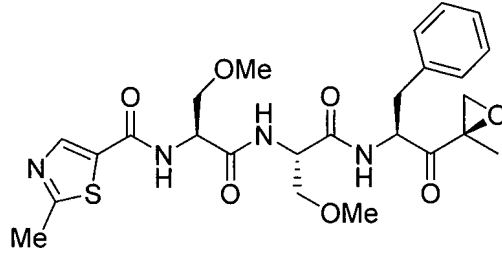
C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 de Consejo Superior
de la Judicatura.**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cristalino que tiene una estructura de Fórmula (II)



(II)

5

CARACTERIZADO porque el compuesto cristalino tiene valores 2θ de 8.94; 9.39; 9.76; 10.60; 11.09; 12.74; 15.27; 17.74; 18.96; 20.58; 20.88; 21.58; 21.78; 22.25; 22.80; 24.25; 24.66; 26.04; 26.44; 28.32; 28.96; 29.65; 30.22; 30.46; 30.78; 32.17; 33.65; 34.49; 35.08; 35.33; 37.85; and 38.48.

10

2. Un compuesto cristalino de la reivindicación 1, que tiene un punto de fundición de 140 a 155°C.

3. Un compuesto cristalino de la reivindicación 1, que tiene un punto de fundición de 145 a 150°C.

15