

Cra. 7 # 74 – 64
Oficina 506
P.O. Box 21848
Bogotá, D.C.
Colombia

HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS - LAWYERS

Tel: (571) 3132408 - 3132423
3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Web: www.rubiolawyers.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120506- -00011-0000

Fecha: 2014-01-31 14:26:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Re: Expediente No.
Patente de Invención:

11-120506

"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/US2010/028126
ONYX THERAPEUTICS, INC.

Solicitud Internacional:
Titular:

COMPLEMENTO AL RECURSO DE REPOSICION
PRESENTADO EL 12 DE DICIEMBRE DE 2013, CONTRA LA
RESOLUCIÓN No. 62492 DE 25 DE OCTUBRE DE 2013,
NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA DE 5 DE
NOVIEMBRE DE 2013, DESFIJADA EL 5 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 **ONYX THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en 249 E. Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América; reconocido por su despacho, por medio del presente escrito presento **COMPLEMENTO** al Recurso de Reposición presentado ante esa respetable entidad el 12 de diciembre de 2013, contra la Resolución No. 62492 de 25 de Octubre de 2013, notificada por fijación en lista el 5 de Noviembre de 2013, desfijada el 5 de Diciembre de 2013; con el propósito que sea revocada y en su lugar proferir otra, en que se **OTORGUE** el privilegio de la Patente de Invención denominada: **"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"**, conforme a lo siguiente:

Por considerarla pieza importante en la decisión del recurso de reposición, previamente incoado, me permito transcribir la declaración efectuada por uno de los inventores de la patente de invención de la referencia, Sr. **Pasit Phiasivongsa**, con relación al desarrollo de la forma cristalina del oprozomib (OPZ) y su importancia para el programa OPZ en general:

Yo soy el científico que originalmente descubrió la forma cristalina de oprozomib en los primeros días poco después del descubrimiento de la molécula, a mediados del 2007. **Antes de descubrir la forma cristalina, se**

estaba considerando la terminación del programa debido a la inestabilidad de la molécula, como lo describo a continuación.

La inestabilidad de la forma amorfa frente a la forma cristalina de oprozomib no es evidente por la simple comparación de la pérdida de peso a partir de los análisis termogravimétricos de la Figura 3 y 7, aunque esa diferencia es real. Esto coincide con el mecanismo de descomposición, como lo explicaré. Lo más evidente y que puede observarse visualmente, es el cambio en la apariencia de la forma amorfa de oprozomib.

Cuando se almacena a temperaturas de congelación ($< -10^{\circ}\text{C}$), el polvo blanco es capaz de fluir; sin embargo, cuando el sólido amorfo de oprozomib se lleva a temperatura ambiente (15 a 30°C) para su posterior procesamiento en diferentes formulaciones, el polvo blanco capaz de fluir cambia rápidamente a un aceite de color marrón oscuro, indicando un cambio físico y la descomposición/degradación. En la Figura 4, el análisis por barrido de calorimetría diferencial del oprozomib amorfo muestra claramente que la forma amorfa comienza a fundirse alrededor de 0 a 5°C , y a un máximo de 35°C . Una sustancia oleosa incapaz de fluir hace que su posterior procesamiento en la formulación de tabletas sea muy difícil (o muy poco práctica debido a problemas de estabilidad y uniformidad) mediante las tecnologías de fabricación actuales. Todos los intentos de hacer formulaciones de comprimidos y cápsulas prototipo fallaron en los criterios de estabilidad y prueba de disolución. Las sustancias oleosas podrían formularse en productos de formulación de llenado líquido. Las formulaciones de lleno líquido son comercialmente viables, aunque más caros, y a menudo se requieren más píldoras, y no pueden hacerse en masa como las formulaciones de comprimidos. Sin embargo, la descomposición observada (escisión de la ojiva de ketoepoxide, el grupo funcional más lábil en la molécula) a temperaturas ambiente no necesariamente fluye por la pérdida de peso sustancial debido a la escisión hidrolítica del grupo funcional epóxido reactivo que no libera cualquier subproducto gaseoso. Por lo tanto, las diferencias en los análisis termogravimétricos no serían considerables. En cualquier caso, la descomposición/degradación también hace que la fabricación de las formulaciones de llenado líquidos sea muy difícil, resultando en un medicamento con una corta vida útil, y que requiere condiciones de almacenamiento bajo congelamiento para el producto, lo que hará que la cadena de suministro comercial sea mucho más costosa y difícil.

Todos los desafíos y dificultades descritas anteriormente para el oprozomib amorfo se evitaron con el descubrimiento de la forma cristalina del polvo blanco capaz de fluir de oprozomib. Es estable, sin cambios, en almacenamiento a temperatura ambiente. Permite el procesamiento de oprozomib en diferentes comprimidos o formulaciones de llenado líquido mediante las tecnologías de fabricación estándar. En la Figura 1, el análisis de barrido por calorimetría diferencial del oprozomib cristalino

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

Solicitud No. **11-120506**

muestra que la forma cristalina sólo comienza a fundirse a una temperatura mucho más alta (aproximadamente 110° C) que la forma amorfa, y con máximos de 146° C

Por tanto, respetuosamente solicitamos a su Despacho que al momento de resolver el recurso de reposición presentado contra la negativa de la patente de la referencia, se sirva tener en cuenta los comentarios incluidos en la presente petición.

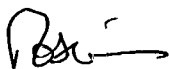
De igual forma comedidamente solicitamos que la entidad se sirva tener en cuenta todos y cada uno de los hechos expuestos y peticiones solicitadas en el escrito del recurso de Reposición.

Anexo

- Declaración efectuada por el inventor Sr. **Pasit Phiasivongsa**, junto con su traducción de inglés a español.

Del Señor Superintendente de Industria y Comercio,

Muy atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

Y

AFFIDAVIT PRESENTED BY DR. PASIT PHIASIVONGSA

Amgen, Thousand Oaks, CA
January 29, 2014

I, Dr. Pasit Phiasivongsa, Director of (78) Clinical Development of U.S.A. nationality and full legal age, state the following in relation to the discovery of the

CRYSTALLINE FORM OF N-[3-METHOXY-1-[[3-METHOXY-1-[[1-(2-METHILOXIRANE-2-IL)-1-OXO-3-PHENYLPROPANE-2-IL] AMINO]-1-OXOPROPANE-2-IL] AMINO]-1-OXOPROPANE-2-IL]-2-METHYL-1,3-THIAZOLE-5-CARBOXAMIDE

which is comprised in the PCT/US2010/028126 and which is contained in the Colombian Patent Application number 11-120506:

1. I am the scientist who, with my co-inventors, discovered the above indicated crystalline form of N-[3-methoxy-1-[[3-methoxy-1-[[1-(2-methiloxirane-2-il)-1-oxo-3-phenylpropane-2-il] amino]-1-oxopropane-2-il]amino]-1-oxopropane-2-il]-2-methyl-1,3-thiazole-5-carboxamide ("oprozomib").
2. Before discovery of the crystalline form as described in the Patent Application, the program related to oprozomib was being considered for termination due to the instability of the amorphous form of oprozomib and the consequential difficulties in the ability to both handle it and formulate it at ambient temperatures.
3. The instability of the amorphous form versus the crystalline form of oprozomib can be seen by comparing the weight loss indicated from the thermogravimetric analyses (TGA) of Figure 3 and 7 of the above mentioned PCT and Colombian Patent Applications. While slight, the difference in weight loss is consistent with the mechanism of decomposition. The observed decomposition of oprozomib at ambient temperatures is likely via cleavage of the epoxide functional group, the most labile functional group in the molecule. This decomposition does not result in substantial

- weight loss, since hydrolytic cleavage of the epoxide functional group does not liberate any gaseous byproduct. Therefore, as noted in the TGA analysis, the differences in weight loss are not dramatic.
4. Additionally, there is visual evidence of the instability of the amorphous oprozomib. Particularly, a change in the appearance of the amorphous form of oprozomib is observable over time, further indicating decomposition and instability.
 5. Specifically, when stored frozen, at temperatures less than -10 °C, the amorphous oprozomib white powder is flowable. However, when amorphous oprozomib is brought to ambient temperatures (15 to 30 °C), the white flowable powder quickly changes into dark brown oil, indicating a physical change and decomposition or degradation. In Figure 4 of the Patent Application, the differential scanning calorimetry (DSC) analysis of amorphous oprozomib clearly shows that the amorphous form begins to melt around 0 to 5 °C, and peaks at 35 °C. Such a non-flowable oily substance renders further processing into a tablet formulation difficult, if not impractical, due to stability and uniformity challenges. All previous attempts at making prototype oprozomib tablet and capsule formulations from amorphous oprozomib failed both stability and dissolution testing criteria.
 6. Formulating the amorphous oprozomib in a formulation other than a solid formulation, such as tablet, could be possible, but is far less desirable. Oily substances, such as amorphous oprozomib at ambient temperatures, can potentially be formulated into liquid fill formulation products. Though liquid fill formulations are commercially viable, they are more expensive and often require greater dosage units. Therefore, they are not as scalable or as commercially desirable as tablet formulations. Further, the decomposition or degradation of amorphous oprozomib would make the manufacture of a liquid fill formulation quite challenging, and result in a formulation with short shelf-life. This would require frozen storage conditions for the product. Both the short shelf-life and requirement for frozen storage would render the commercial manufacture and distribution of the drug product much more expensive and difficult.
 7. All the challenges and difficulties described above for amorphous oprozomib were avoided with the discovery of the crystalline form of oprozomib. Its white flowable powder is stable and

unchanged upon storage at ambient temperatures. This beneficial physical attribute allows processing of the crystalline oprozomib into various tablet or liquid fill formulations by standard manufacturing technologies. As shown in Figure 1, the DSC analysis of crystalline oprozomib shows that the crystalline form begins to melt at much higher temperatures (about 110 °C) compared to the amorphous form, and peaks at 146 °C. Since the crystalline form begins to melt well above ambient temperatures, it is more easily handled and formulated, and has greater stability at ambient temperatures, thereby alleviating the storage issues discussed above for the amorphous oprozomib.

8. These properties of the crystalline form of oprozomib result in an advantage over the amorphous form that could not have been predicted in view of a mere general understanding that some compounds can exist in a crystalline form.
9. I attach a copy of my curriculum which I certify is accurate and correct.

X

I SWEAR OR AFFIRM THAT THE ABOVE AND FOREGOING REPRESENTATIONS, THAT ARE MADE FOR THEM TO BE PRESENTED IN THE APPEALED FILED BY ONYX THERAPEUTICS, INC. FOR REVERSAL AGAINST DECISION NO. 62492 DATED OCTOBER 25, 2013, NOTIFIED THROUGH LISTING OF NOVEMBER 5, 2013, AND REMOVED FROM LIST ON DECEMBER 5, 2013 ARE TRUE AND CORRECT TO THE BEST OF MY INFORMATION, KNOWLEDGE, AND BELIEF.



Pasit Phiasivongsa

STATE OF California
COUNTY OF Ventura

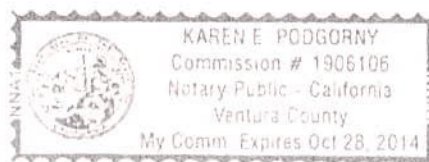
On January 29, 2014, before me, Karen E. Podgorny, appeared Pasit Phiasivongsa who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.



Notary Public



A

DECLARACIÓN JURADA PRESENTADA POR EL DR. PASIT PHIASIVONGSA

Amgen, Thousand Oaks, CA

29 de enero de 2014

Yo, el Dr. Pasit Phiasivongsa, Director de Desarrollos Químicos nacional de EE.UU y mayor de edad, declaro lo siguiente en relación con el descubrimiento de

LA FORMA CRISTALINA DE N-[3-METOXI-1-[[3-METOXI-1-[[1-(2-METILOXIRANO-2-IL)-1-OXO-3-FENIL-PROPANO-2-IL] AMINO]-1-OXOPROPANO-2-IL] AMINO]-1-OXOPROPANO-2-IL]-2-METIL-1,3-THLAZOLE-5-CARBOXAMIDA

la cual está comprendida en el documento PCT/US2010/028126 y la cual está contenida en la solicitud de patente colombiana número 11-120.506:

1. Yo soy el científico que, junto con mis coinventores, descubrí la forma cristalina que se ha indicado anteriormente: N-[3-metoxi-1-[[3-metoxi-1-[[1-(2-metiloxirano-2-il)-1-oxo-3-fenil-propano-2-il] amino] 1-oxopropano-2-il] amino]-1 oxopropano-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida ("oprozomib").
2. Antes del descubrimiento de la forma cristalina como se describe en la Solicitud de Patente, el programa relacionado con el oprozomib estaba siendo considerado para su terminación debido a la inestabilidad de la forma amorfa de oprozomib y las dificultades resultantes tanto para manejarlo como formularlo a temperaturas ambiente.
3. La inestabilidad de la forma amorfa en comparación con la forma cristalina de oprozomib se puede ver mediante la comparación de la pérdida de peso indicada a partir de los análisis termogravimétricos (TGA) de la Figura 3 y 7 en el documento PCT mencionado anteriormente y las solicitudes de patente colombianas. Aunque leve, la diferencia en la pérdida de peso concuerda con el mecanismo de descomposición. La descomposición observada de oprozomib a temperatura ambiente es probable mediante la escisión del grupo funcional epóxido, el grupo funcional más lábil en la molécula. Esta descomposición no da lugar a una pérdida de peso sustancial, ya que la escisión hidrolítica del grupo funcional

epóxido no libera ningún subproducto gaseoso. Por lo tanto, como se ha señalado en el análisis TGA, las diferencias en la pérdida de peso no son dramáticas.

4. Además, existe evidencia visual de la inestabilidad del oprozomib amorfo. En particular, un cambio en la apariencia de la forma amorfa de oprozomib se puede observar con el tiempo, lo que indica además la descomposición y la inestabilidad.
5. Específicamente, cuando se almacena congelado, a temperaturas de menos de -10°C , el polvo blanco amorfo de oprozomib es capaz de fluir. Sin embargo, cuando el oprozomib amorfo se lleva a temperatura ambiente (15 a 30°C), el polvo blanco y fluido pasa rápidamente a ser un aceite de color marrón oscuro, indicando su cambio físico y su descomposición o degradación. En la Figura 4 de la Solicitud de Patente, el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para el oprozomib amorfo muestra claramente que la forma amorfa comienza a fundirse alrededor de 0 a 5°C , y con picos de 35°C . Dicha sustancia oleosa no fluida hace que el procesamiento adicional en una formulación de tableta sea difícil, o poco práctica, debido a los desafíos de estabilidad y uniformidad. Todos los intentos anteriores de hacer formulaciones de tabletas prototipo de oprozomib y cápsulas de oprozomib amorfo fallaron tanto en los criterios de la estabilidad como en los de prueba de disolución.
6. La formulación del oprozomib amorfo en una formulación diferente a una formulación sólida, tal como en una tableta, podría ser posible, pero es mucho menos deseable. Las sustancias aceitosas, tales como el oprozomib amorfo a temperatura ambiente, se podrían formular en productos de formulación de llenado líquido. Aunque las formulaciones de llenado líquido son comercialmente viables, son más costosas y con frecuencia requieren mayores unidades de dosificación. Por lo tanto, no son tan escalables o comercialmente deseables como las formulaciones de tabletas. Además, la descomposición o la degradación del oprozomib amorfo harían que la fabricación de una formulación de llenado líquido fuese bastante difícil, y daría lugar a una formulación con una vida útil muy corta. Además requeriría condiciones de almacenamiento bajo congelamiento para el producto. Tanto la corta vida útil y el requisito de almacenamiento bajo congelamiento harían que la fabricación y distribución del medicamento fuese mucho más costosa y difícil.

- 10
7. Todos los desafíos y dificultades descritas anteriormente para el oprozomib amorfo se evitaron con el descubrimiento de la forma cristalina del oprozomib. Su polvo blanco y fluido es estable y no presenta cambios bajo almacenamiento a temperatura ambiente. Este atributo físico beneficioso permite el procesamiento del oprozomib cristalino en diferentes formulaciones de tabletas o formulaciones de llenado líquido mediante tecnologías de fabricación estándar. Como se muestra en la Figura 1, el análisis de DSC del oprozomib cristalino muestra que la forma cristalina comienza a fundirse a temperaturas mucho más altas (aproximadamente 110 °C) en comparación con la forma amorfa, y con máximos de 146 °C. Dado que la forma cristalina comienza a derretirse muy por encima de la temperatura ambiente, se maneja y formula más fácilmente, y tiene una mayor estabilidad a temperaturas ambiente, aliviando de ese modo los problemas de almacenamiento del oprozomib amorfo mencionados anteriormente.
 8. Estas propiedades de la forma cristalina de oprozomib producen una ventaja frente a la forma amorfa que no se hubiera podido prever a la vista de un mero entendimiento general de que algunos compuestos pueden existir en una forma cristalina.
 9. Adjunto una copia de mi curriculum, el cual certifico que es preciso y correcto.
- 10

(11)

JURO O TESTIFICO QUE LA ANTERIOR Y LA ACTUAL DECLARACIÓN, HECHAS PARA SER PRESENTADAS EN EL RECURSO DE REPOSICIÓN PRESENTADO POR ONYX THERAPEUTICS, INC. CONTRA LA DECISIÓN NO. 62492 DEL 25 DE OCTUBRE DE 2013, NOTIFICADO POR PUBLICACIÓN EN LISTA EL 5 DE NOVIEMBRE DE 2013, Y RETIRADA DE LISTA EL 05 DE DICIEMBRE DE 2013, SON VERDADERAS Y CORRECTAS A MI LEAL SABER Y ENTENDER.

[Firma]

Pasit Phiasivongsa

ESTADO DE California

CONDADO DE Ventura

El 29 de enero de 2014, ante mí, Karen E. Podgorny, compareció Pasit Phiasivongsa que me demostró sobre la base de evidencia satisfactoria que es la persona cuya firma aparece en este documento, y reconoció que él/ella firmó el documento actuando bajo las facultades concedidas, y que con su firma en el instrumento, la persona, o la entidad en nombre de la cual actúa, formalizó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

CERTIFICO con mi firma y sello oficial.

[Firma]

Notario Público

KAREN E. PODGORNÝ Licencia # 1906106 Notario Público - California Condado de Ventura Mi Licencia vence el 28 de Octubre de 2014
