

**LLOREDA & CIA. S. A.**  
**ABOGADOS**

BOGOTÁ - COLOMBIA  
 OFICINA FUNDADA EN 1941  
 APARTADO AEREO 12304  
 TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700  
 FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-054870-00008-0000

Fecha: 2009-08-25 16:16:15 Dep. 2020 NUECREACION  
 Tra 11 PATENTE IYII Evt: 379 FASE NACIONAL II  
 Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 15

R E D A  
 8. PISO  
 10.com  
 ho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA".-Clase C07H 19/06.-Expediente número 05-054.870.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 13 de Febrero de 2009 y a mi memorial de 6 de Mayo de 2009 solicitando la extensión del plazo para dar respuesta al auto mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones de Claridad de la descripción, Novedad y Nivel Inventivo expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 250, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DEL CAPITULO DESCRIPTIVO.**

El señor Examinador señala en su concepto técnico que la presente solicitud incumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que existe una supuesta falta de claridad y sustento de los hallazgos de la invención para los cuales se busca protección mediante la solicitud en cuestión.

A este respecto, el señor Examinador sostiene que:

- (i) No existen datos que demuestren que la base libre del compuesto de fórmula I tiene problemas de higroscopicidad lo que crea un problema de manipulación y formulación.



## LLOREDA & CIA. S. A.

temperatura máxima de 388 °C (lo que implica un ascenso neto en la temperatura de 286 °C), de forma adiabática, esto es, sin flujo de calor desde o hacia los alrededores.

Así mismo, me permito señalar que la persona versada en la materia reconoce que la liberación de 194 calorías por gramo (811.7 Julios por gramo) en el proceso de descomposición térmica del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina, representa una gran liberación de energía, toda vez que conoce que ha sido establecido que una reacción para considerarse como de potencial peligrosidad libera al menos 500 julios por gramo<sup>2</sup>.

Con base en lo anterior, es completamente claro que la persona para la cual van dirigidos los hallazgos de la presente invención reconoce sin ambigüedad que la materia objeto de la presente solicitud sí presenta ventajas técnicas frente a lo revelado en el estado del arte previo, toda vez que el polimorfo C de la sal hemisulfato del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina, presenta en calorimetría ARC -en condiciones adiabáticas- un proceso de liberación de energía que inicia 50 °C por encima de la temperatura en la que inicia dicho proceso en la base libre del mismo, esto es, a 152 °C, tal y como se encuentra consignado en la página 9 de la memoria descriptiva de la solicitud, lo cual constituye una evidencia directa de la mayor estabilidad térmica de dicho polimorfo respecto a su base libre.

Sumado a lo anterior, se destaca el hecho que el mencionado proceso de liberación de energía en el polimorfo C permite alcanzar una temperatura máxima de 265 °C (lo que implica un ascenso neto en la temperatura de 113 °C) de forma adiabática.

Con base en lo anterior, la persona versada en la materia reconocería fácilmente que **la liberación de energía en el polimorfo C de la sal hemisulfato de la base libre conlleva un ascenso neto de temperatura de 173 °C menos, en relación con el ascenso neto presentado en el mismo proceso por parte de la base libre de dicho polimorfo hemisulfato**, lo cual a todas luces constituye una ventaja técnica de gran importancia del polimorfo mencionado respecto al compuesto base libre del mismo.

Igualmente, me permito señalar que es completamente evidente el hecho que **la energía liberada por el mencionado polimorfo C es menor respecto a la base libre del mismo, al considerar que el polimorfo C presenta una liberación de energía de 132 calorías por gramo (552.3 Julios por gramo), lo que representa una disminución de la energía liberada de 259.4 Julios por gramo**

De conformidad con los anteriores argumentos ha sido demostrado que el capítulo descriptivo de la solicitud cumple con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto, han sido debidamente superadas las objeciones del señor Examinador en ese sentido.

4. **NOVEDAD.**

Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la supuesta falta de novedad de la materia objeto para la cual se busca protección, con base en lo revelado en el documento **CO 03-109365 (D1)**.

A este respecto, el señor Examinador presenta un cuadro en el que expone la materia objeto de la presente solicitud, frente a la materia objeto con características similares revelada dentro de las enseñanzas del documento D1.

En relación con lo revelado en el documento D1, El señor Examinador sostiene lo siguiente:

*"El documento D1 divulga el compuesto base libre del ejemplo 1 (folio 101, pág. 22) enseñado en el cuadro comparativo, señalado que este forma sales farmacéuticamente aceptables con ácido sulfúrico (folios 99, pág. 12 - 13).*

*En consecuencia, el compuesto de la fórmula Ia ya se encuentra cubierto por el alcance de D1 y no puede considerarse nuevo, así como las composiciones farmacéuticas que lo contienen."*

En respuesta a las anteriores objeciones, en primera instancia, me permito señalar que el solicitante reconoce que el documento D1 revela que el compuesto de fórmula I puede formar sales farmacéuticamente aceptables, y adicionalmente, que entre la gran variedad de sales posibles alcanzables a partir de los compuestos de fórmula I, se incluyen sales con aniones tipo **sulfato**. ✓

No obstante lo anterior, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el compuesto de fórmula (Ia) de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión es un **HEMISULFATO**.

**LLOREDA & CIA. S. A.**

**lo que es más, que dicha relación molar está lejos de ser una característica banal de la materia reclamada en la presente solicitud.**

Sumado a todo lo anterior, de la manera más atenta me permito dirigir la atención del señor Examinador al siguiente hecho:

A pesar de que la gran variedad de sales que pueden formar los compuestos de fórmula (I) del antecedente citado incluyen sales derivadas de ácido sulfúrico, no debe considerarse que las enseñanzas del documento D1 afectan la novedad de la materia de la reivindicación 1 de la solicitud, toda vez que, tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes en el literal 9.4.1 "Una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión"<sup>6</sup>.

En este sentido, me permito señalar que es claro que las revelaciones de documento D1 en relación con el empleo de ácido sulfúrico como agente neutralizante de los compuestos de fórmula (I) representan una revelación de carácter general (página 7 entre líneas 23 y 29 del documento WO 02/100415 correspondiente al documento citado en fase internacional), y en consecuencia, es claro que dichas expresiones generales no afectan la novedad de la reivindicación 1 de la presente solicitud, al considerar la especificidad que conllevan las sales del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina de la reivindicación 1 de la presente solicitud, toda vez que, como se mencionó previamente, **las sales hemisulfato reclamadas tienen una relación molar anión - catión que es particular y específica**, la cual a su vez no ha sido explícitamente revelada en antecedente citado, y además no constituye una característica técnica banal de la materia objeto de la presente invención.

De conformidad con las anteriores consideraciones, es claro que **la materia objeto de la presente solicitud posee características técnicas que la diferencian de la materia objeto revelada en D1, y por lo tanto, es claro que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Novedad exigido por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486, frente a las enseñanzas del documento del arte previo citado.**

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Como resultado del análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud, el señor Examinador fundamenta en su Concepto Técnico la supuesta falta de nivel inventivo de la materia objeto de las reivindicaciones 2 a 8 y 10 con base en lo revelado en el documento R. T. Walker ET. AL (EDS), J. G. Moffatt, **Nucleoside**

En respuesta a las anteriores objeciones, me permito presentar los siguientes argumentos por medio de los cuales se demostrará la altura inventiva que conlleva la materia objeto de la presente solicitud frente a las enseñanzas del documento citado, a la luz del análisis del patentabilidad realizado por el señor Examinador:

**En primer lugar, me permito señalar que dentro de las enseñanzas del documento D2 no existe evidencia o sugerencia alguna que haya podido servir de motivación a la persona versada en la materia para tomar el compuesto 221 de dicho documento (página 144), y preparar la sal hemisulfato del mismo buscando solucionar el problema técnico resuelto por la presente solicitud.**

Lo anterior es completamente claro al considerar que **D2 no menciona que el compuesto 221 sea efectivo en el tratamiento de enfermedades virales**, de lo cual se deriva de forma directa que la persona versada en la materia no habría tomado las enseñanzas de dicho documento como una referencia que le mostrara de forma obvia y sin ambigüedad que la sal hemisulfato del compuesto 221 y sus polimorfos (no revelados o sugeridos), constituyen una solución al problema técnico resuelto por presente solicitud, dado que, como característica de primordial importancia, las sales hemisulfato de la presente invención han sido reveladas como sustancias con alta capacidad antiviral.

A este respecto, adicionalmente me permito señalar que D2 es un documento que sirve básicamente de referencia en lo concerniente con modificaciones sintéticas de azúcares y nucleósidos, y por lo tanto, es irrefutable que la persona versada en la materia no habría sido conducida a la materia objeto de la presente solicitud con base en lo revelado en D2, toda vez que la presente solicitud no presenta modificaciones estructurales de azúcares o nucleósidos.

Adicionalmente, considero importante resaltar que el documento D2 simplemente hace alusión al compuesto 221 para señalar que dicho compuesto fue el primer nucleósido sustituido en la posición 4'. Sin embargo, D2 no presenta al menos una referencia específica de dicho trabajo, y simplemente se limita a dirigir al lector a un trabajo sin publicar por parte de Moffatt y colaboradores.

En segundo lugar, me permito señalar que dentro de los documentos citados, tanto D1 como D2, ó cualquier otro documento del estado del arte, **no existe evidencia alguna que permita anticipar de forma obvia y evidente cuales serán las propiedades físicas particulares de una sal o polimorfo del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil]**

## LLOREDA & CIA. S. A.

---

físicas inadecuadas de dichos compuestos que restringen las formas de formulación que se podrían emplear para su liberación.

En este sentido, así mismo es claro que dicha persona versada en la materia identificaría que las dispersiones sólidas constituyen una de las pocas técnicas que ha permitido la formulación de derivados de 1-pirimidina nucleósidos, lo anterior, mediante extrusión por fusión en caliente de una mezcla molida del compuesto activo y un vehículo adecuado, razón por la cual, **la persona versada en la materia reconocería que para desarrollar dichas formulaciones se requiere que tanto el ingrediente activo como el vehículo muestren una estabilidad técnica considerablemente superior a las condiciones térmicas en las cuales se lleva a cabo el proceso.**

En consecuencia, es claro que la persona versada en la materia reconoce que la estabilidad térmica del ingrediente activo adquiere mayor importancia en casos donde dicho ingrediente contiene grupos funcionales que implican inestabilidad térmica del mismo, tal y como es el caso con el grupo azida del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina.

A este respecto, resulta de suma importancia señalar que en formulaciones obtenidas mediante extrusión por fusión en caliente de derivados de 1-pirimidina nucleósidos que incorporan grupos azida, ha sido necesario alcanzar temperaturas altas, cercanas a 80 °C (ver por ejemplo página 19 de la memoria descriptiva del documento de solicitud de patente en fase nacional en Colombia con expediente No. 08-059097), la cual es una temperatura muy cercana a la temperatura de descomposición del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina (102 °C), lo cual permite evidenciar los problemas por inestabilidad térmica en procesos de manejo a gran escala de procesos farmacéuticos del compuesto mencionado.

Sumado a lo anterior, se destaca el hecho de que en el tratamiento de enfermedades virales se requiere con frecuencia del empleo de dosis elevadas para hacer descender rápidamente la carga viral y evitar trastornos que puedan conducir a mutaciones resistentes al fármaco, y por lo tanto, es claro que la persona versada en la materia interesada en reproducir la presente invención, encontraría que la estequiometría de dos equivalentes de ingrediente activo por cada equivalente de anión de las sales hemisulfato de la invención se constituye en otra ventaja de la materia objeto de la invención, toda vez que dicha estequiometría de las sales mencionadas implica un alto porcentaje molar de ingrediente activo en la formulación.

De conformidad con las consideraciones presentadas, es claro que la persona medianamente versada en la materia no podría de ninguna manera haber sido conducida a la materia objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas del estado del arte previo, al momento en el que fue planteado el problema técnico solucionado por la presente solicitud, representadas por ejemplo en los documentos D1 y D2 citados por parte del señor Examinador en el marco de su análisis de patentabilidad de la solicitud.

En consecuencia, es claro que de conformidad con lo presentado en el presente memorial ha sido demostrado el incontrovertible carácter inventivo que conlleva la materia objeto de la presente solicitud frente al estado del arte previo a la misma, con lo cual ha sido demostrado que la materia objeto para la cual se busca protección, en efecto, cumple con las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

#### 6. **CONCLUSIÓN.**

Por último, resulta importante señalar que tal y como se demostró en el literal 3 del presente memorial, la memoria descriptiva de la presente solicitud es completamente clara y suficiente al dar sustento a los hallazgos de la invención, de manera que una persona versada en la materia este en capacidad de reconocer la ventaja técnica de la invención frente a lo revelado en el estado de la técnica previo a la misma, y en capacidad de reproducir dichos hallazgos.

En virtud de lo anterior, es completamente claro que ha sido demostrado de forma contundente que la memoria descriptiva cumple a cabalidad con sus funciones dentro del cuerpo de la solicitud, de conformidad con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Así mismo, ha sido demostrado que la materia objeto para la cual se busca protección de conformidad con los hallazgos de la invención posee características técnicas que la diferencian de lo revelado en el documento citado perteneciente al estado del arte previo a la solicitud, entre otras, considerando que dicho documento no revela sales con una estequiometría de dos equivalentes de compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina por cada equivalente de anión, tal y como es el caso de la sal hemisulfato de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

**LLORED & CIA. S. A.**

---

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLORED RICAURTE  
T.P. 53.215



2.2K there is a transition ( $\lambda$ ) point at which helium II is formed. See note below.

**Properties:** Bp  $-268.9^\circ\text{C}$  (1 atm), fp  $-272.2^\circ\text{C}$  (25 atm) lowest of any substance, bulk d 0.1785 g/L ( $0^\circ\text{C}$ ). Very slightly soluble in water; insoluble in alcohol; rate of diffusion through solids is three times that of air; an asphyxiant gas.

See noble gas.

**Occurrence:** Texas, Oklahoma, Kansas, New Mexico, Arizona, Canada. Originally discovered in the sun's atmosphere (1868) and confirmed in the atmosphere of Jupiter.

**Derivation:** From natural gas, by liquefaction of all other components, followed by purification over activated charcoal.

**Grade:** USP, technical, 99.995% pure.

**Use:** To pressurize rocket fuels, welding, inert atmosphere (growing germanium and silicon crystals), inflation of weather and research balloons, heat-transfer medium, leak detection, chromatography, cryogenic research, magnetohydrodynamics, luminous signs, geological dating, aerodynamic research, lasers, diving and space-vehicle breathing equipment. Possible future uses include coolant for nuclear fusion power plants and in superconducting electric systems.

**Note:** Liquid helium has unique thermodynamic properties too complex to be adequately described here. Liquid He I has refr index 1.026, d 0.125, and is called a "quantum fluid" because it exhibits atomic properties on a macroscopic scale. Its bp is near absolute zero and viscosity is 25 micropoises (water = 10,000). He II, formed on cooling He I below its transition point, has the unusual property of superfluidity, extremely high thermal conductivity, and viscosity approaching zero.

See superconductivity.

**Hell-Volhard-Zelinsky reaction.**  $\alpha$ -Halogenation of carboxylic acids with halogen and phosphorus, presumably involving the enol form of the intermediate acyl halide.

**hem-.** Prefix indicating relationship to blood.

**HEMA.** See hydroxyethyl methacrylate.

**hema-.** Prefix indicating relationship to blood.

#### hematein.

CAS: 475-25-2.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$ . A tetracyclic compound. An oxidation product of hematoxylin, the coloring principle of logwood. Not to be confused with hematin.

**Properties:** Dark-purple solid. Mp  $200+^\circ\text{C}$ . Almost insoluble in water, slightly soluble in alcohol and ether; soluble in dilute sodium hydroxide, giving a bright-red color; soluble in ammonia with brownish-violet color.

**Derivation:** By adding ammonia to logwood extract and exposing to air.

**Use:** Indicator, biological stain.

**hematin.**  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{FeOH}$ . The hydroxide of heme. Not to be confused with hematein.

**Properties:** Blue to brown-black powder. Decomposes at  $200^\circ\text{C}$  without melting. Soluble in alkalis, hot alcohol, or ammonia; slightly soluble in hot pyridine; insoluble in water, ether, and chloroform.

**Derivation:** By dissolving hemin in dilute potassium hydroxide, precipitating with acetic acid, and recrystallizing from pyridine.

**Use:** Biochemical research.

**hematite, red.** (red iron ore; bloodstone; iron oxide).

CAS: 1317-60-8.  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  with impurities.

**Properties:** Brilliant black to blackish-red or brick-red mineral with brown to cherry-red streak and metallic to dull luster. D 4.9–5.3, Mohs hardness 6. Noncombustible.

**Hazard:** A carcinogen (OSHA).

**Use:** The most important ore of iron. Also certain varieties are used as paint pigments and for rouge. See iron oxide reds; ferric oxide.

**hemato-.** Prefix indicating relationship to blood.

#### hematoporphyrin.

CAS: 14459-29-1.  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_4$ . Deep-red crystals; soluble in alcohol, sparingly soluble in ether; insoluble in water.

**Derivation:** Obtained from hemin or hematin by the action of strong acids.

**Hazard:** Toxic. Reported to be preferentially absorbed by cancerous tissues, making them fluoresce under UV light.

**Use:** Medicine (antidepressant).

#### hematoxylin.

CAS: 517-28-2.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

**Properties:** Slightly yellow crystals, turning red in light. Mp  $100-120^\circ\text{C}$ . Soluble in hot water and alcohol, in glycerol, and in alkali hydroxides.

**Hazard:** May be carcinogenic.

**Use:** Colorant in inks, biological stains.

**heme.** (hem).  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{FeN}_4\text{O}_4$ . The nonprotein portion of hemoglobin and myoglobin, consisting of reduced (ferrous) iron bound to protoporphyrin. See porphyrin hemin.

**Use:** Medical and biochemical research.

**hemel.** (generic name for hexamethylmelamine; HMM).  $\text{C}_3\text{N}_3[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_3$  (cyclic).

**Properties:** Solid. Insoluble in water; soluble in acetone.

**Use:** Chemosterilant for insects.

**hemellitic acid.** (2,3-xylic acid).

$\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$ .

**Properties:** Mp  $144^\circ\text{C}$ .

**hemi-.** Prefix meaning half.

# **CHEMICAL REACTION HAZARDS**

**A Guide to Safety**

**Second Edition**

*Edited by John Barton and Richard Rogers*



**GULF PUBLISHING COMPANY**  
**HOUSTON, TEXAS**

be measured experimentally. A significant discrepancy from the theoretical value may indicate something unexpected which needs following up.

Having looked up, measured or calculated the heat of reaction, assume a reasonable value for the specific heat of the reaction mixture and calculate the adiabatic temperature rise for instantaneous reaction:

$$\Delta T_{\text{ad}} = \Delta H / mC_p$$

where:

$\Delta T_{\text{ad}}$  = adiabatic temperature rise;

$\Delta H$  = heat of reaction;

$C_p$  = specific heat of reaction mixture;

$m$  = mass of reactants.

The maximum temperature that the batch can reach is the normal process temperature plus the calculated adiabatic temperature rise. If this maximum temperature is lower than the temperature at which significant thermal decomposition occurs at the proposed scale of operation, and below the boiling point of the mixture, then there is no hazard from the heat release of the desired reaction.

It should be recognized that there is no unique temperature at which thermal decomposition starts. The term 'thermal decomposition temperature' is often used; however, whether a decomposition reaction is detected or leads to a hazardous situation at a particular temperature depends on the heat lost from the system. The 'thermal decomposition temperature' will, therefore, be markedly different on the plant and laboratory scale.

### 3.2.3 EXPLOSIBILITY SCREENING

#### 3.2.3.1 REACTIVE CHEMICAL GROUPS

If the reaction mixture contains chemical groups such as aromatic nitro, nitrate ester or nitramine, it is possible that it will detonate. A fuller, but not exhaustive, list of dangerously reactive chemical groups is:

- $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{ONO}_2$  connected to organic or inorganic radicals — for example,  $\text{HNO}_3$ ,  $-\text{C}(\text{NO}_2)_2$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ ;
- $-\text{N}=\text{N}-$  and  $-\text{N}\equiv\text{N}-$  connected to inorganic or organic radicals — for example,  $\text{PbN}_6$ ,  $\text{CH}_3\text{N}_3$ ;
- $-\text{NX}_2$  — for example,  $\text{NCl}_3$ ,  $\text{RNCl}_2$ ;
- $=\text{C}=\text{N}-$  — for example,  $\text{HONC}$ ,  $\text{Hg}(\text{ONC})_2$ ;
- $-\text{OCIO}_2$  and  $-\text{OCIO}_4$  connected to inorganic or organic radicals;
- $-\text{O}-\text{O}-$  and  $-\text{O}-\text{O}-\text{O}-$  connected to inorganic or organic radicals — for example, peroxides or ozonides;

## CHEMICAL REACTION HAZARDS

- $-C\equiv C-$  — for example, acetylene, acetylenic compounds and metallic derivatives;
- a metal atom connected by an unstable bond to carbon or to certain organic radicals — for example, organic compounds of mercury, thallium and lead.

Certain groups can be said to be:

- a cause of explosibility — nitrate ester, aromatic nitro, aliphatic nitro, nitramine, azo, azide, nitroso, peroxide, ozonide, perchlorate, acetylene;
- able to make some contribution to explosibility — hydroxyl, carbonyl, ether, amino, sulphonic acid.

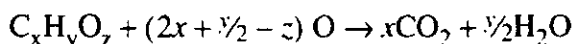
The literature<sup>17,18</sup> gives further information. Bretherick<sup>17</sup> gives a comprehensive list of groups associated with explosibility.

There are a number of compounds which although not true detonating explosives can decompose rapidly. This can take the form of either thermal runaway, in which the whole mass of the material reacts, or deflagration, in which decomposition starts locally and propagates throughout the sample mass without the presence of air. If such a substance is confined it can cause a rapid pressure rise. Examples of common materials which can deflagrate include 4-nitrosophenol, ammonium dichromate, anisidine nitrate and 3-nitrobenzene sulphonate. See Section 3.2.3.3 and seek expert advice if deflagration is a possibility.

## 3.2.3.2 OXYGEN BALANCE

The oxygen balance of an organic compound is a guide to its propensity to decompose, deflagrate or detonate using only the oxygen contained in the molecule. Oxygen balance is a useful concept for compounds containing oxidizing groups such as nitro, nitrate, chlorate or peroxy.

If a molecule  $C_xH_yO_z$  reacts completely with oxygen according to the stoichiometric equation:



the oxygen balance is

$$-1600 \frac{(2x + \frac{1}{2}y - z)}{\text{molecular weight}}$$

For example, the oxygen balance of dinitroaniline,  $C_6H_5N_2O_4$ , is:

$$-1600 \frac{[(2 \times 6) + \frac{1}{2}(5) - 4]}{183} = -91.8$$

For simplicity, atoms such as nitrogen, chlorine and sulphur are ignored in the calculation.

Almost all the recognized detonating explosives have oxygen balances between  $-100$  and  $+40$  (for example, glycerol trinitrate =  $+3.5$ ). Any substance with an oxygen balance more positive than  $-200$  should be treated as a potential high risk, and explosibility testing should be carried out. It is noteworthy that even relatively stable substances can be dangerous when mixed. Nitrobenzene and nitric acid, for example, can explode when the nitric acid is concentrated<sup>17,21</sup>.

### 3.2.3.3 EXPLOSIBILITY TESTING

If a substance or mixture has an oxygen balance (see Section 3.2.3.2) more positive than  $-200$ , or contains an unstable group (see Section 3.2.3.1), it should be tested for explosibility<sup>22,23</sup>.

A simple test to indicate the possibility of deflagration is to drop a few milligrams of the substance onto a hotplate or to heat it on a spatula. Rapid decomposition or burning suggests that the substance is capable of deflagration. If screening tests show that the substance has an abnormally rapid or large energy release ( $>500 \text{ J g}^{-1}$ ) this is a further indication that deflagration is a possibility.

More complicated explosibility tests need expert advice and specialized facilities. If testing demonstrates explosive properties then the material should not be used or tested further until its properties have been considered in more detail. If the explosibility tests do not indicate explosive properties, then further tests for chemical reaction hazards may be carried out — recognizing that violent reactions may still occur in these tests.

### 3.2.4 THERMOCHEMICAL CALCULATIONS

#### 3.2.4.1 AVERAGE BOND ENERGY SUMMATION

The approximate exothermicity of a chemical reaction or decomposition can be predicted from the atomization energies of the reactants and the assumed products. The atomization energies of many compounds can be determined by average bond energy summation using published data<sup>24,25</sup>.

The energy produced per mole of reactant (whether this is a pure compound or a mixture) is the sum of the bond energies of the products minus the sum of the bond energies of the reactants.

To apply the technique it is necessary to have:

- (1) the structural formulae of the molecules involved;
- (2) a table of average bond energies, or ready summations in the form of atomization energies<sup>24</sup>;
- (3) a knowledge of the products.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No.** 05-054870  
**Clasificación Internacional (IPC):** A61K 31/7068, A61P31/12, C07H19/06.  
**Concepto Técnico No.** 1242

|                                 |                                     |                               |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención            | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional                    | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional)         | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
| No. Sol. Internacional          |                                     | PCT/EP03/013899               | Cap. II                             |
| Fecha de Presentación Internal. |                                     | 08-12-2003                    | <input checked="" type="checkbox"/> |

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

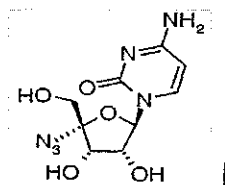
### 1. Documentos estudiados

|                            |                      |                              |
|----------------------------|----------------------|------------------------------|
| Descripción:               | Folios 31-56 y 61-65 | como se radicó inicialmente  |
|                            | Folios 221-246       | como se radicó el 17-07-2008 |
| Reivindicaciones:          | Folios 57-60         | como se radicó inicialmente  |
|                            | Folios 247-250       | como se radicó el 17-07-2008 |
| Prioridad:                 | Folio 1              | 09-12-2002, US, 60/431885    |
| Respuesta del solicitante: | Folios 210-219       | como se radicó el 16-07-2008 |
|                            | Folios 260-270       | como se radicó el 25-06-2009 |

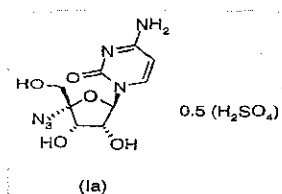
### 2. Objeto de la invención

**Título de la solicitud:** Derivado hemisulfato anhidro cristalino de azido citosina (folio 1).

El **problema técnico planteado** en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una sal del compuesto de formula I, agente antiviral del virus de la hepatitis C (HCV), que posea estabilidad y propiedades físicas mejoradas que faciliten su obtención, manipulación y formulación; ya que tal compuesto I que es la base libre (obtenido como una espuma) tiene problemas de inestabilidad y pobre cristalinidad, creando problemas de manipulación y formulación (folios 222-223; pág. 2-3).



**Para solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona la sal hemisulfato de formula Ia y sus formas polimórficas A, B y C, sus procedimientos de preparación y una composición farmacéutica que contiene la sal de hemisulfato de formula Ia en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.



La presente invención se relaciona con A61K 31/7068, A61P31/12, C07H19/06, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

## **2 De la solicitud de Patente**

### **Descripción** (artículo 28 D. 486)

De acuerdo con el anterior artículo, la descripción (folios 61-65 y 221-246) cumple con el requisito de claridad o comprensión.

### **Reivindicaciones** (artículo 30 D 486)

De acuerdo con el anterior artículo, el capítulo reivindicatorio (folios 247-250) cumple con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

## **5 Unidad de invención** (artículo 25 D 486)

La presente solicitud se refiere a una sola invención, cumpliendo con el requisito de unidad de invención del anterior artículo.

## **6 No es una invención** (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El objeto de las reivindicaciones 1-10 es considerada una invención ya que no se encuentra dentro de la materia mencionada en el anterior artículo.

## **7 Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de las reivindicaciones 1-10 es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de las excepciones del anterior artículo.

## **8 Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso** (art. 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 1-10 son patentables porque no se refieren a uso, ya que está referida a un compuesto, procedimientos y una composición farmacéutica.

## **9 Análisis de las oposiciones** (Art 42 D 486)

No se presentaron oposiciones por parte de terceros.

## **10 Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 09-12-2002.

Consultadas las fuentes documentales y bases de datos a las que tiene acceso esta oficina, para determinar el estado de la técnica, no se encontraron documentos relacionados con el objeto de la solicitud que pudiesen afectar su patentabilidad.

## **11 Análisis de patentabilidad** (artículo 14 D486)

La solicitud reclama en las:

- Reivindicaciones 1-4: la sal hemisulfato de fórmula **Ia** y sus formas polimórficas A, B, C (caracterizadas por los huellas de difracción de rayos X)

- Reivindicaciones 5-8: los procedimientos para obtener las formas polimórficas A, B y C de la sal hemisulfato de fórmula Ia.
- Reivindicaciones 9-10: composición farmacéutica que contiene la sal hemisulfato de fórmula Ia, especialmente su forma polimórfica C.

#### **Novedad (Art 16 D486)**

La sal hemisulfato de fórmula Ia reivindicada es nueva porque la sal hemisulfato del compuesto de formula I, no había sido divulgada en el estado de la técnica mas cercano (D1) donde se divulga el compuesto en base libre de formula I (pág. 2, compuesto 1).

Por tanto, las formas polimórficas A, B y C de la sal hemisulfato de fórmula Ia, sus procedimientos de preparación y la composición farmacéutica que dicha sal son igualmente nuevos.

#### **Nivel Inventivo (Art 18 D 486)**

El Estado de la Técnica no indica al Experto en la Materia la forma de resolver el problema de obtener una sal cristalina estable del compuesto de formula I, el cual era obtenido como una espuma, inestable, de pobre cristalinidad y difícil manipulación, de forma que la nueva sal permita una fácil obtención, manipulación y formulación (folios 230-231, 241-243; pág. 10-11, 21-24) como lo resuelve esta invención; es decir, por el hecho de formar la sal hemisulfato del compuesto de formula I previamente conocido. Por lo cual se considera que la invención no es obvia y tiene Nivel Inventivo.

Nota: El documento D1 (CO 03-109365 con fecha de prioridad 12-06-2001 anterior a la de la solicitud 09-12-2002) que da a conocer el compuesto de formula I (pág. 2, compuesto 1), sólo puede ser utilizado para efectos de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486.

#### **Aplicación industrial (Art 19 D 486)**

La materia de las reivindicaciones 1-10, relacionada con un compuesto, un procedimiento y una composición farmacéutica, tiene aplicación industrial, por que puede ser producida o utilizada en la industria farmacéutica.

### **12 Respuesta a los argumentos del solicitante**

El solicitante no anexa un nuevo capítulo reivindicatorio, por tanto, se realiza el estudio sobre el anterior capítulo presentado (folios 247-250).

- En relación con la objeción por novedad, el solicitante señala que reconoce *"...que D1 revela que el compuesto de formula I puede formar sales farmacéuticamente aceptables, y adicionalmente, que entre las sales posibles... se incluyan sales con aniones sulfato"* (folio 265; pág. 7 de respuesta), pero que D1 no revela que el compuesto de formula I forme sales hemisulfato (folio 265; pág. 8 de respuesta).

Al respecto, se encuentra que en efecto la sal hemisulfato del compuesto de formula I reclamada no esta divulgada en D1; por tanto, dicha sal es nueva al igual que las formas polimórficas A, B y C, sus procesos de preparación y la composición farmacéutica que contiene dicha sal.

➤ En relación con la objeción por nivel inventivo el solicitante señala:

- "... que D2 no menciona que el compuesto 221 sea efectivo en el tratamiento de enfermedades virales"; por tanto, D2 no le muestra a la persona versada en la materia que la sal hemisulfato y sus polimorfos sean una solución al problema técnico de la solicitud (folio 267; pág. 11 de respuesta).
- Que el compuesto de formula I de D1 había sido presentado únicamente como base libre obtenida como espuma y en forma de clorhidrato (pág. 32 de WO02100415 correspondiente al D1), "...lo que demuestra que la persona versada en la materia no habría alcanzado la materia objeto de la solicitud con base en las enseñanzas de D1" (folio 268; pág. 14 de respuesta).

En relación con las anteriores observaciones se encuentra que efectivamente D2 no señala que el compuesto 221 tenga actividad antiviral y que D1 (CO 03-109365 con fecha de prioridad 12-06-2001 anterior a la de la solicitud 09-12-2002) que divulga el compuesto de formula I, sólo puede ser utilizado para efectos de novedad de acuerdo con el artículo 16 de la decisión 486; por tanto, se encuentra que la materia reclamada resuelve el problema planteado de forma no obvia a las divulgaciones del estado de la técnica.

### 13 Conclusión

En consecuencia y por lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1-10 (folios 247-250).

Igualmente, dada la materia a conceder se recomienda como título "Sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]-citosina, sus formas polimórficas A, B y C, sus procedimientos de preparación y composición farmacéutica que contiene dicha sal"

Bogotá, D.C.

|                                             |                                                        |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <p><b>CONCEPTO TECNICO</b><br/>No. 1242</p> | <p><b>EXAMINADOR TECNICO</b><br/>Código No. 202079</p> |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|