



No. 13-111802- -00007-0000

Fecha: 2014-11-14 15:15:36
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTADep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 8**Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

P-3721

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-111.802
Solicitud de patente a nombre de THERAVANCE, INC.

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 8 de agosto de 2013 de la sociedad THERAVANCE, INC., domiciliada en California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10461 notificado por fijación en lista el 26 de agosto de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 6 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se modificaron las antiguas reivindicaciones 1 y 11 con el fin de caracterizar adecuadamente las sales reclamadas.
 - 1.2 Se eliminaron todas las reivindicaciones que hacían referencia a figuras incluidas en el capítulo descriptivo de la solicitud.
 - 1.3 Asimismo, se aclara que se dirige el presente capítulo reivindicatorio a la sal hemidisilato en forma cristalina de forma II y heminapadisilato en forma cristalina del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico. Consecuentemente, las reivindicaciones que hacían referencia a otras sales fueron eliminadas.
 - 1.4 Además, se eliminaron del presente capítulo reivindicatorio las reivindicaciones dirigidas a usos, con el fin de eliminar materia objeto no patentable en Colombia.
 - 1.5 Adicionalmente, se eliminaron del presente capítulo reivindicatorio todos los términos que puedan ser considerados por el examinador como ambiguos o imprecisos, con el fin de permitir la comparación entre la presente invención y el

P-3721

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

estado de la técnica.

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

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

2. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Como primera medida, es deseo del solicitante indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio no contiene reivindicaciones de uso, lo cual corresponde a materia objeto no patentable en Colombia.

Adicionalmente, se aclara al examinador que el nuevo capítulo reivindicatorio está dirigido a la protección de una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina forma II, y una sal heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina. De esta forma, se eliminaron las antiguas reivindicaciones y secciones en las que se hacía referencia a otras sales.

En relación con la caracterización de las sales reclamadas, como puede darse cuenta el examinador se modificaron las antiguas reivindicaciones 1 y 11, con el fin de incluir las características técnicas descritas en las antiguas reivindicaciones 2 y 12, respectivamente. Con el fin de cumplir el requerimiento del examinador de caracterizar las sales con al menos diez de los picos más fuertes del XPRD, es de resaltar que en la nueva reivindicación 1 indica *"tres o más picos de difracción adicionales"*, considerando que la reivindicación 1 original ya contenía siete de los picos solicitados. En cuanto a la antigua reivindicación 11, que corresponde a la nueva reivindicación 4, se indica que como esta ya describía seis picos, se incluyó en la nueva reivindicación *"cuatro o más picos de difracción adicionales"*, para dar cumplimiento al requerimiento del examinador.

Las reivindicaciones que hacían referencia a figuras, es decir las antiguas reivindicaciones 3, 5, 8, 10, 13, 15, 19 y 21, fueron eliminadas del presente capítulo reivindicatorio.

Además, se eliminó el término “*aproximadamente*” con el fin de dar claridad a la materia reclamada y limitar el alcance de la solicitud.

Las objeciones indicadas para las antiguas reivindicaciones 24 y 25 quedan desvirtuadas a la luz de la eliminación de dichas reivindicaciones.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 25 de la presente solicitud carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 (WO2006/104356), D2 (HG Brittain, Segunda Edición, *Informe Healthcare*, NY, 2009) y D3 (*Journal of Pharmaceutical Sciences* 66(1), 2-19).

De este modo, es preciso indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que “*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

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

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante presentar argumentos que demuestran el nivel inventivo de la invención reclamada.

Primero que todo, se recuerda que el nuevo capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de reclamar protección para una sal hemiedisilato del ácido 4’-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]}-3’-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina forma II, y una sal heminapadisilato del ácido 4’-{2-etoxi-4-etil-5-[[((S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil]}-3’-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina.

Se aclara al examinador que la forma II de hemiedisilato y la forma de heminapadisilato tienen calidad superior de almacenamiento en comparación con la forma de base libre cristalina descrita en el documento D1. Por su parte, los documentos D2 y D3 son artículos generales relacionados con formas sólidas en general. No existe afirmación alguna en ninguna de las referencias citadas que mencione o sugiera las formas cristalinas que se reivindican en la presente solicitud. Además, no hay nada en los documentos D2 y D3 que indique que hay alguna predictibilidad en la cual se pueden preparar las formas sólidas, y mucho menos indicando que tendría mejores

propiedades.

El documento D3 se enfoca en polimorfismo, lo cual no tiene ningún efecto sobre los compuestos de la presente solicitud. El documento D1 describe un cristal de base libre que no es una forma de sal. La forma II de hemiedisilato reivindicada no es un polimorfo de la forma de base libre de D1. El examinador indica en su reporte técnico la parte inferior de la página 1 del documento D3, donde se establece que el término polimorfismo denota los sistemas de cristales que fueron una sustancia y pueden existir en estructuras que tienen diferentes células unitarias, pero que tienen la misma composición elemental. Este no es el caso en la presente invención. La base libre descrita en el documento D1 no tiene contraíón presente. Por el contrario, la forma II de hemiedisilato descrita en la presente solicitud contiene aproximadamente 1.0 equivalentes molares de base libre por cada aproximadamente 0.5 ± 0.15 equivalentes molares de ácido 1,2-etanodisulfónico. Del mismo modo, la forma de heminapadisilato descrita en la presente solicitud contiene aproximadamente 1.0 equivalentes molares de base libre por cada aproximadamente 0.5 ± 0.15 equivalentes molares de naftaleno-ácido 1,5-disulfónico (ver capítulo descriptivo originalmente presentado).

Aunque es deseable utilizar materiales cristalinos en la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas, una persona del oficio normalmente versada en la técnica no está en la capacidad de encontrar de manera obvia formas cristalinas que tengan las propiedades necesarias. La descripción incluida en la presente solicitud indica que es una ventaja tener una forma cristalina con un punto de fusión relativamente alto (es decir, mayor a aproximadamente 100°C), ya que esto permite el procesamiento del material (por ejemplo, micronizado) sin una descomposición considerable. La sal de hemiedisilato de forma II cristalina tiene un punto de fusión de 182°C y la sal de heminapadisilato cristalina tiene un punto de fusión de 181°C. El cristal de base libre descrita en el documento D1 tiene un punto de fusión de 144 a 148°C, significativamente menor a los puntos de fusión de las formas de sal reclamadas. Adicionalmente, la presente invención presenta efectos técnicos sorprendentes ya que la sal de hemiedisilato forma II es más estable que la forma de base libre del documento D1 (página 45, líneas 15 a 17) y es más soluble a pH>3 que la forma de base libre del mismo documento (página 46, líneas 2 a 4).

El solicitante considera que el hecho que estas propiedades sean inherentes en el material no debe ser considerado como algo que afecta su patentabilidad. El descubrimiento de nuevas formas cristalinas es de hecho inventivo debido a la naturaleza impredecible del campo técnico de la presente invención.

En relación con el documento D2, se aclara que dicho documento está dirigido al desarrollo de sales farmacéuticas. Es importante resltar el hecho que no toda sal existe en una forma cristalina y no toda forma cristalina es una sal; de hecho, varias sales son amorfas y varias formas cristalinas son base libre o neutral. Así, aunque el documento D2 describe formas para acercarse a la selección de una sal, el descubrimiento de formas cristalinas sigue siendo un arte impredecible. Está bien establecido en el campo farmacéutico que la formación de sales cristalinas es impredecible. La selección de la forma de sal que presenta la combinación deseada de propiedades sigue siendo una

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

selección semi-empírica bastante difícil. Además, no hay ningún procedimiento predictivo para determinar si un medicamento particular ácido o básico formaría una sal sin un contraión particular.

La imprevisibilidad de este campo es bastante conocida por todos los expertos del oficio normalmente versados en la técnica. Por ejemplo, la literatura científica enuncia más de setenta ácidos como candidatos para formar sales con compuestos de fármacos básicos y más de cincuenta de estos están en medicamentos aprobados. Sin embargo, es impredecible si una sal cristalina farmacéuticamente adecuada se puede formar de una combinación particular de ácido-base. Por lo tanto, si un material cristalino se formará en una reacción particular de ácido y base, el tipo de material cristalino que formará, y las propiedades que tendrá el material cristalino, son todas características y hechos impredecibles. El nivel de imprevisibilidad no disminuye porque sean conocidos los compuestos cristalizados en su forma de base libre (como se describe en el documento D1).

En resumen, se quiere indicar al examinador que una persona del oficio normalmente versada en la técnica con conocimiento del cristal de base libre descrito en el documento D1 no estaría en capacidad de predecir si el compuesto también formaría un material cristalino con un contraión, y en particular, no tendría ninguna forma de predecir si el compuesto formaría un material cristalino con las propiedades indicadas en las presentes reivindicaciones. El documento D1 no suministra una expectativa razonable de éxito para hacer una forma cristalina diferente, mucho menos las dos formas de sal específicas que se describen en la presente solicitud.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 6 cumplen a cabalidad con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*" y "*(...) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*", respectivamente (El subrayado es nuestro).

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una sal hemiedisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina forma II, que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $9,74 \pm 0,20$, $11,00 \pm 0,20$, $12,89 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $15,54 \pm 0,20$, $18,62 \pm 0,20$, y $23,78 \pm 0,20$; y que tiene tres o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $17,81 \pm 0,20$, $18,14 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $22,25 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$, $24,80 \pm 0,20$, $25,28 \pm 0,20$, $26,03 \pm 0,20$, $26,58 \pm 0,20$, y $28,01 \pm 0,20$.

2. La forma cristalina de la sal hemiedisilato de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la forma II tiene un termograma de calorimetria diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de 182°C .

3. Un proceso para preparar la forma cristalina de la sal hemiedisilato de forma II de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido 1,2-etanodisulfónico;

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y

c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la forma cristalina de la sal hemiedisilato de la forma II.

4. Una sal heminapadisilato del ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico en forma cristalina, CARACTERIZADA PORQUE tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción en valores 2θ de $4,84 \pm 0,20$, $9,41 \pm 0,20$, $10,82 \pm 0,20$, $17,39 \pm 0,20$, $24,17 \pm 0,20$, y $24,65 \pm 0,20$; y que tiene cuatro o más picos de difracción adicionales en valores 2θ que se seleccionan entre $14,05 \pm 0,20$, $18,65 \pm 0,20$, $19,55 \pm 0,20$, $20,21 \pm 0,20$, $21,44 \pm 0,20$, $23,48 \pm 0,20$, $25,69 \pm 0,20$, $26,65 \pm 0,20$, $28,79 \pm 0,20$, $29,63 \pm 0,20$, y $30,52 \pm 0,20$.

5. La forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 4,

8

CARACTERIZADA PORQUE tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que tiene un punto de fusión de 181°C.

6. Un proceso para preparar la forma cristalina de la sal heminapadisilato de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a) tratar al ácido 4'-{2-etoxi-4-etil-5-[(S)-2-mercapto-4-metilpentanoilamino)metil]imidazol-1-ilmetil}-3'-fluorobifenil-2-carboxílico con ácido naftaleno-1,5-disulfónico;

b) opcionalmente calentar, agitar o sonicar hasta su completa disolución; y

c) dejar que se formen los sólidos y aislar los sólidos para obtener la sal heminapadisilato.

8