

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-121938-00012-0000

Fecha: 2011-09-21 16:27:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Expediente: 07.121.938

Titular: METABOLEX, INC.

Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO.

MAURICIO PATIÑO BONNET, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **METABOLEX, INC.**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** oportuna al Oficio No. **7800**, de acuerdo como sigue:

CLARIDAD Y EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

Con el fin de superar las objeciones que por claridad y excepción de patentabilidad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

- i. La nueva reivindicación independiente 1 ha incluido las características de la antigua reivindicación 4, para definir el compuesto halofenato (-) en una forma sólida cristalina A, por todas las características técnicas esenciales que permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- ii. Las reivindicaciones 2 y 3 y 5 a 12 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.

- iii. La nueva reivindicación independiente 2 (antigua reivindicación 13) ha incluido las características de la antigua reivindicación 14, para definir el compuesto halofenato (-) en una forma sólida cristalina B, por todas las características técnicas esenciales que permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- iv. Las reivindicaciones 15 a 20 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- v. La nueva reivindicación independiente 3 (antigua reivindicación 21) ha incluido las características de la antigua reivindicación 22, para definir el compuesto halofenato (-) en una forma sólida cristalina C, por todas las características técnicas esenciales que permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- vi. Las reivindicaciones 23 y 24 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- vii. La nueva reivindicación independiente 4 (antigua reivindicación 25) ha incluido las características de la antigua reivindicación 28, para definir el compuesto halofenato (-) en una forma sólida cristalina D, por todas las características técnicas esenciales que permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- viii. Las reivindicaciones 26 y 27 y 29 a 36 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- ix. La nueva reivindicación independiente 5 (antigua reivindicación 37) ha incluido las características de la antigua reivindicación 40, para definir el compuesto halofenato (-) en una forma sólida cristalina E, por todas las características técnicas esenciales que permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- x. Las reivindicaciones 38 y 39 y 41 a 46 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio.
- xi. Adicional a lo anterior, el nuevo pliego reivindicatorio ha eliminado las reivindicaciones 51 y 56, 121 y 122, 124, 126, 129, 130, 133, 134 y 136.

- xii. Finalmente, el nuevo pliego reivindicatorio ha eliminado las reivindicaciones 106 y 112 relacionadas con métodos de tratamiento.
- xiii. las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas y las dependencias ajustadas de conformidad.

Finalmente, me permito anotar que las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio no amplían la materia objeto de protección, sino por el contrario limitan la misma, permitiendo una interpretación inequívoca del alcance de protección y su comparación con el estado del arte. En consecuencia, las mismas se encuentran en concordancia con los lineamientos de los artículos 14, 28, 30 y 34 de la D.486.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad y excepción de planteó su Despacho, puesto que se están reivindicando compuestos, procesos y composiciones de conformidad con el artículo 14 de la D. 486.

Por consiguiente, atentamente solicito al señor Examinador acepte las modificaciones propuestas y proceda con el respectivo estudio de patentabilidad. Aunque las objeciones que sobre claridad planteó ese Despacho en el Oficio No. **7800** se deben tener por superadas, en el evento que el Despacho considere que sea necesario, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria.

ANEXOS

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa al Sr. Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones aportados junto con el presente memorial y, de conformidad

con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la División de Nuevas Creaciones,


MAURICIO PATIÑO BONNET
C.C. 11.342.699 de Zipaquirá
T.P. 73583 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina A, caracterizado por al menos uno de:

5

- (i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura 3;
- (ii) un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 5;
- (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 1; y

10

- (iv) una exploración de DSC sustancialmente de acuerdo con la Figura 7.
- (v) un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción a aproximadamente 3479, 3322, 3082, 2886, 2842, 1918, 1850, 1753, 1709, 1651, 1596, 1548, 1494, 1461, 1430, 1371, 1340, 1272, 1231, 1127, 1070, 1017, 926, 903 y 884 cm^{-1} ;

15

- (vi) un espectro Raman que comprende picos de absorción a aproximadamente 3087, 3071, 2959, 2933, 2857, 1747, 1663, 1647, 1622, 1598, 1451, 1433, 1333, 1290, 1274, 1231, 1208, 1177, 1095, 1015, 1001, 964, 948, 926, 905, 882, 872, 833, 767, 757, 723 y 631 cm^{-1} ;

20

- (vii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente $10.8^\circ 2\theta$, aproximadamente $22.0^\circ 2\theta$ y a aproximadamente $29.3^\circ 2\theta$; y

- (viii) un endotermo máximo de DSC de aproximadamente 80°C

2. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina B, caracterizado por al menos uno de:

25

- (i) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 13;

30

- (ii) una exploración de DSC sustancialmente de acuerdo con la Figura 15;
- (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a

aproximadamente $6.2^{\circ}2\theta$ y a aproximadamente $12.4^{\circ}2\theta$; y

(vi) un endotermo máximo de DSC de aproximadamente 71°C .

3. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina C, caracterizado por al menos uno de:

(i) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 16;

(ii) una exploración de DSC sustancialmente de acuerdo con la Figura 17; y

(iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X a aproximadamente $9.9^{\circ}2\theta$ y a aproximadamente $13.3^{\circ}2\theta$.

4. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina D, caracterizado por al menos uno de:

(i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura 20;

(ii) un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 22;

(iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 18;

(iv) un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción a aproximadamente 3469, 3297, 3086, 2968, 2930, 2870, 1747, 1740, 1703, 1647, 1597, 1554, 1492, 1460, 1429, 1369, 1345, 1295, 1232, 1209, 1193, 1124, 1069, 1015, 906, 880, 838 y 819 cm^{-1} ;

(v) un espectro Raman que comprende picos de absorción a aproximadamente 3077, 3063, 2970, 2932, 1743, 1649, 1621, 1598, 1430, 1329, 1208, 1192, 1182, 1093, 1000, 936, 906, 881, 756, 723 y 632 cm^{-1} ;

(vi) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente $9.6^{\circ}2\theta$, aproximadamente $17.4^{\circ}2\theta$; y

(vii) un endotermo máximo de DSC a aproximadamente 74°C .

5. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina E, caracterizado por al menos uno de:

- 5 i) un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura 28;
- (ii) un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 30;
- (iii) un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 26;
- (vi) un espectro infrarrojo que comprende picos de absorción a aproximadamente 3475, 3301, 3092, 2969, 2933, 2871, 1750, 1706, 1660, 10 1597, 1563, 1493, 1460, 1429, 1370, 1338, 1232, 1178, 1126, 1070, 1015, 906, 886, y 820 cm^{-1} ;
- (v) un espectro Raman que comprende picos de absorción a aproximadamente 3071, 2969, 2933, 1746, 1657, 1621, 1598, 1448, 1432, 1334, 1291, 1232, 1179, 1094, 1001, 907, 881, 767, 756, 722 y 632 cm^{-1} ; y
- 15 (vi) un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos a aproximadamente 11.8 °2 θ , aproximadamente 13.0 °2 θ .

6. El compuesto de halofenato (-) en una forma amorfa.

20 7. El compuesto de halofenato (-) en

- una forma cristalina sólida A sustancialmente pura tal como ha sido caracterizada en la reivindicación 1,
- una forma cristalina sólida B sustancialmente pura tal como ha sido 25 caracterizada en la reivindicación 2,
- una forma cristalina sólida C sustancialmente pura tal como ha sido caracterizada en la reivindicación 3;
- una forma cristalina sólida D sustancialmente pura tal como ha sido caracterizada en la reivindicación 4;
- 30 - una forma cristalina sólida E sustancialmente pura tal como ha sido caracterizada en la reivindicación 5;
- una forma amorfa sustancialmente pura, caracterizado por un patrón de

difracción de polvo de rayos X que comprende un amplio pico sustancialmente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 °2θ; o

- una forma amorfa sustancialmente pura, caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 35.

5

8. El compuesto de halofenato (-) en una forma seleccionada del grupo que consiste de la forma sólida cristalina A, B, C, D, E, y forma amorfa, donde el compuesto es aislado.

10 9. Un compuesto de la reivindicación 8 en la forma A, B, C, D o E sustancialmente pura o en la forma amorfa sustancialmente pura.

15 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consiste de más de 91% de halofenato (-) y menos de 9% de impurezas químicas diferentes al halofenato (-), en base al peso total del halofenato (-).

11. El compuesto de la reivindicación 10 que consiste de
más del 92% por peso de halofenato (-);
más del 93% por peso de halofenato (-);
20 más del 94% por peso de halofenato (-);
más del 95% por peso de halofenato (-);
más del 96% por peso de halofenato (-);
más del 97% por peso de halofenato (-);
más del 98% por peso de halofenato (-);
25 más del 99% por peso de halofenato (-).

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual al menos el 91% se encuentra en la forma sólida cristalina A y menos del 9% se encuentra en una forma seleccionada del grupo que consiste
30 de B, C, D, E y amorfa en base al peso total del halofenato (-).

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el cual
- al menos el 92% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - al menos el 93% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - 5 al menos el 94% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - al menos el 95% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - al menos el 96% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - al menos el 97% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - al menos el 98% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A;
 - 10 al menos el 99% por peso se encuentra en la forma sólida cristalina A.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual al menos el 91% es el isómero (-) y menos del 9% es el isómero (+) en base al peso total de halofenato.
- 15
15. El compuesto de la reivindicación 82, en el cual
- al menos el 92% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 93% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 94% por peso es el isómero (-);
 - 20 al menos el 95% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 96% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 97% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 98% por peso es el isómero (-);
 - al menos el 99% por peso es el isómero (-).
- 25
16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en la cual la composición es una composición sólida oral, una tableta o cápsula o un

aerosol o polvo en seco para inhalación.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un agente terapéutico adicional.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en la cual el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste de una sulfonilurea u otro secretogogo de insulina, una tiazolidinadiona u otros sensibilizadores de insulina, un fibrato, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una biguanida, una resina de enlace de ácido biliar, ácido nicotínico, un inhibidor de α -glucosidasa e insulina.
20. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la forma sólida cristalina A, que comprende al menos uno de:
- (i) calentar halofenato (-) en al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de heptano, 2-propanol, y combinaciones de los mismos; cristalizar a una temperatura de desde aproximadamente 50°C a -10°C y secar hasta que los cristales contengan menos del 0.05% del solvente;
 - (ii) secar un cristal de la forma sólida B de halofenato (-);
 - (iii) secar un cristal de la forma sólida C de halofenato (-);
 - (iv) calentar halofenato (-) en al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de heptano, 2-propanol, y combinaciones de los mismos; cristalizar en presencia de un cristal de una forma sólida de halofenato (-) a una temperatura de desde aproximadamente 50°C a -10°C y secar hasta que los cristales contengan menos del 0.05% del solvente; y
 - (v) cristalizar halofenato (-) a partir de al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo, benceno, ciclohexanol, t-butil metil éter, metanol, metil etil cetona, tolueno, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos, y secar.

21. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la forma sólida cristalina B, que comprende la cristalización de halofenato (-) a partir de al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de heptano, 2-propanol y combinaciones de los mismos, y a una temperatura de desde aproximadamente 20°C a -10°C, y secado hasta que los cristales contengan de aproximadamente 2 a aproximadamente 3% del solvente.
22. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con a reivindicación 3, que tiene la forma sólida cristalina C, que comprende la cristalización de halofenato (-) a partir de al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de heptano, 2-propanol y combinaciones de los mismos, y a una temperatura de desde aproximadamente 20°C a -10°C, y secado hasta que los cristales contengan de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% del solvente.
23. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, que tiene la forma sólida cristalina D, que comprende la cristalización de halofenato (-) a partir de al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste de acetona, etanol, diclorometano, y combinaciones de los mismos, y secado.
24. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la forma sólida cristalina E, que comprende la cristalización de halofenato (-) a partir de t-butil metil éter y heptano, y secado.
25. Un método para la producción de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en forma amorfa, que comprende el calentamiento del halofenato (-) a alta humedad.
26. El método para la producción de un compuesto de la reivindicación 25, en forma amorfa, que comprende el calentamiento del halofenato (-) a más de

aproximadamente 60°C durante al menos aproximadamente 3 semanas en al menos aproximadamente 74% de humedad.

- 5 27. El compuesto obtenido por el método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 26.
- 10 28. Un método para el enriquecimiento enantiomérico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende el calentamiento del halofenato (-) en un solvente; la cristalización a una temperatura de desde aproximadamente 50°C a -10°C, y el secado hasta que los cristales contengan menos del 0.05% del solvente.
- 15 29. El método de la reivindicación 28, en donde dicho método proporciona halofenato (-) en un solvente que tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 95%.
- 20 30. Una composición que comprende al menos una forma sólida de halofenato (-) en la cual dicha forma sólida se selecciona del grupo que consiste de la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y la forma amorfa.
31. Una composición que comprende al menos dos formas sólidas de halofenato (-) en la cual cada forma sólida se selecciona independientemente del grupo que consiste de la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D, y la forma amorfa.
- 25 32. Una composición farmacéutica de halofenato (-) que comprende la Forma A de halofenato (-), una forma sólida de halofenato (-) seleccionada del grupo que consiste de la Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, la forma amorfa y combinaciones de las mismas; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en la cual la Forma A se encuentra presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.
- 35 34. La composición farmacéutica de la reivindicación 32 en la cual la Forma A y al menos una de la Forma B, Forma C, Forma D, Forma E, y la forma amorfa se

encuentran presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva.

35. La composición farmacéutica de una de las reivindicaciones 30 a 34, en la cual la composición se selecciona del grupo que consiste de una composición oral sólida, una tableta, una cápsula y un polvo seco para inhalación.
36. El compuesto de halofenato (-) en una Forma sólida cristalina A de la reivindicación 1 (vii), caracterizado además por un espectro infrarrojo que comprende picos a aproximadamente 3322 cm^{-1} y a aproximadamente 2886 cm^{-1} y/o un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 3087 cm^{-1} y a aproximadamente 1663 cm^{-1} .
37. El compuesto de halofenato (-) en una Forma sólida cristalina B de la reivindicación 2 (iii), caracterizado además por al menos un pico de difracción de polvo de rayos X seleccionado de aproximadamente $18.8^\circ 2\theta$, aproximadamente $20.1^\circ 2\theta$ y aproximadamente $14.0^\circ 2\theta$.
38. El compuesto de halofenato (-) en una Forma sólida cristalina C de la reivindicación 3, caracterizado además por al menos un pico de difracción de polvo de rayos X seleccionado de aproximadamente $15.5^\circ 2\theta$, aproximadamente $23.1^\circ 2\theta$, aproximadamente $14.7^\circ 2\theta$ y aproximadamente $25.9^\circ 2\theta$.
39. El compuesto de halofenato (-) en una Forma sólida cristalina D de la reivindicación 4 (vi), caracterizado además por un espectro infrarrojo que comprende al menos un pico seleccionado de aproximadamente 3469 cm^{-1} y aproximadamente 2870 cm^{-1} y/o un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 3077 cm^{-1} y aproximadamente 1329 cm^{-1} .
40. El compuesto de halofenato (-) en una Forma sólida cristalina E de la reivindicación 5 (vi), caracterizado además por un espectro infrarrojo que comprende al menos un pico seleccionado de aproximadamente 3092 cm^{-1} , aproximadamente 2871 cm^{-1} y aproximadamente 1563 cm^{-1} y/o un espectro Raman que comprende al menos un pico seleccionado de aproximadamente

2969 cm^{-1} , aproximadamente 1746 cm^{-1} , y aproximadamente 1657 cm^{-1} .

41. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de una de las reivindicaciones 36 a 40 y por lo menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
42. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de halofenato (-) en forma amorfa, caracterizado por un pico amplio entre aproximadamente 15 °2 θ y aproximadamente 30 °2 θ ; y por lo menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
43. El compuesto de (-) halofenato en una forma cristalina A sólida caracterizada por un pico de difracción de polvo de rayos X de aproximadamente 10.8 °2 θ y un espectro infrarrojo que comprende al menos un pico seleccionado de aproximadamente 3322 cm^{-1} y aproximadamente 2886 cm^{-1} .
44. El compuesto de halofenato (-) en una forma sólida cristalina A caracterizada por un pico de difracción de polvo de rayos X que comprende un pico de aproximadamente 10.8 °2 θ y un espectro Raman que comprende al menos un pico seleccionado de aproximadamente 3087 cm^{-1} y aproximadamente 1663 cm^{-1} .
45. El compuesto de la reivindicación 50 que además está caracterizada por un espectro Raman que comprende al menos un pico seleccionado de entre 3087 cm^{-1} y aproximadamente 1663 cm^{-1} .