

**JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.**

**ABOGADOS**

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 08-116892- -00006-0000**

Fecha: 2012-09-11 16:10:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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

Re: PI.-TARGACEPT, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMAS POLIMORFAS DE (2S)-(4E)-N-METIL-5-(3-ISOPROPOXIPIRIDIN)IL]-4-PENTEN-2-AMINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL".-Clase C07D 213/63.-Expediente número 08-116.892.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Junio de 2012.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones manifestadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico contenido en el Oficio No. **10241** bajo los acápites de "Excepción a la Patentabilidad", "Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso", "Reivindicaciones" y "Descripción", me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD**

De conformidad con las observaciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico arriba mencionado, se ha señalado que el objeto de las reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas no es patentable en vista de las disposiciones del Artículo 20 de la Decisión Andina 486.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 9 a 11 actualmente presentadas, superando de esta forma las objeciones planteadas en relación con las mismas.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO**

Adicionalmente, el señor Examinador ha señalado que el uso de la reivindicación 8 no es patentable de acuerdo con los Artículos 14 y 21 de la decisión 486.

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 8 actualmente presentada, dando así plena respuesta a las objeciones presentadas en relación con la misma.

5. **REIVINDICACIONES**

Ahora bien, de conformidad con las objeciones presentadas por el señor Examinador, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de Claridad, toda vez que:

(i) *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque solo reclaman los polimorfos A y B con 3 datos del patrón de difracción de rayos x en polvo para cada uno, lo cual no permite definir de manera adecuada el polimorfo que se quiere proteger. Se solicita colocar como mínimo en las reivindicaciones 20 picos o datos del patrón de difracción de polvo de rayos X para cada polimorfo que se quiere proteger".*

En conexión con lo anterior, de manera muy respetuosa el solicitante se permite manifestar que no está de acuerdo con la anterior objeción, toda vez que en su opinión, el polimorfo ha sido definido en una forma suficientemente clara para distinguirlo de las enseñanzas del estado de la técnica y no existe ningún fundamento técnico o legal que indique o señale que se deba cumplir con un número mínimo (o máximo) de picos para definir en forma apropiada una forma cristalina novedosa, como corresponde al objeto de la presente solicitud.

En este sentido, me permito dirigir inicialmente la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido eliminar las expresiones "alrededor de" y "aproximadamente" de las reivindicaciones 1 y 2, respectivamente, con el fin de proporcionar una delimitación más clara y definida al alcance de protección solicitado.

En segundo lugar, el solicitante considera pertinente señalar que no existe ningún criterio técnico establecido y reconocido por las personas versadas en la materia técnica de la solicitud, de acuerdo con el cual sea necesario un número mínimo (o máximo) de picos del patrón de difracción de Rayos X en polvo para definir correctamente un polimorfo cristalino, toda vez que los realmente versados en la materia saben que existen múltiples ejemplos de compuestos cristalinos que presentan espectros con pocas señales, muy intensas, que caracterizan en forma completa y definitiva la identidad de una forma cristalina particular.

En este sentido, el solicitante se permite preguntar al señor Examinador cuál es la fuente técnica en la que se basa para obligar a cualquier solicitante de patente, y en general a cualquier investigador, a proporcionar una caracterización de una nueva forma cristalina con un número mínimo de 20 picos en el patrón de difracción de Rayos X en polvo para poder reconocer la claridad de la misma, toda vez que dicha cifra (20) parece más una selección arbitraria de un valor cualquiera que una decisión tomada con base en algún fundamento científico objetivo.

Sobre este particular, el solicitante se permite dirigir la atención del señor Examinador a dos fuentes bibliográficas diferentes, a partir de las cuales se puede ver que ni desde el punto de vista técnico, ni del punto de vista del derecho de patentes, es válido exigir un número mínimo (o máximo) de picos de un patrón de difracción de Rayos X en polvo para definir correctamente un novedoso polimorfo cristalino:

(a) De conformidad con lo expuesto por el profesor y experto en cristalografía Joel Bernstein, en su obra "Polymorphism in Molecular Crystals", particularmente en el capítulo 4 correspondiente a "Analytical techniques for studying and characterizing polymorphs", sección 4.4. "X-ray crystallography", es claro para cualquier persona versada en la materia que:

*"El patrón de difracción de rayos X de polvo de un sólido es, por lo tanto, una gráfica de la intensidad de la difracción como una función de valores  $2\theta$  (o equivalentemente, espacios  $d$ ) **y puede ser considerada como una huella digital de ese sólido.** Los valores de los espacios  $d$  reflejan las dimensiones de la celda unidad, mientras que las intensidades son debidas a los contenidos de la celda unidad y la forma en que los átomos y*

*moléculas están ordenados allí. Como los polimorfos comprenden diferentes sólidos con diferentes celdas unidad y diferentes ordenamientos de moléculas dentro de la celda unidad ellos tienen diferentes huellas dactilares - más a menudo tan diferentes como los patrones de rayos X de polvo de dos compuestos diferentes. Por lo tanto, la difracción de rayos X de polvo es probablemente el método más efectivo para identificar polimorfos y distinguirlos entre ellos"*

De lo anterior, es completamente claro para cualquier persona versada en la materia que el patrón de difracción de rayos X de polvo es **único** para cada compuesto particular, de forma tal que 3, 5 o 10 picos son suficientes para definir de manera inequívoca un polimorfo de una sustancia química, máxime si dicho polimorfo corresponde a una forma cristalina desconocida de un compuesto ya conocido y previamente caracterizado por otros métodos analíticos.

(b) De otra parte, la Dra. Sofia Papathoma en su documento titulado "Patenting Polymorphs at the European Patent Office", ilustra claramente como es el proceso de análisis de patentabilidad de las formas cristalinas de acuerdo con la práctica europea de patentes, que en consideración nuestra, resulta de valor significativo para el presente caso toda vez que tanto las disposiciones legales como los métodos de examen son muy parecidos entre la Oficina Colombiana y una entidad de referencia como la Oficina Europea de Patentes.

De acuerdo con el mencionado documento, cuando se evalúa un requisito como el de la claridad para una solicitud dirigida a proteger una forma cristalina, lo más importante es que, tal como ocurre con el presente caso, se proporcione una información autosuficiente para definir sin ambigüedades el objeto y alcance de la invención, particularmente a través de la determinación de parámetros fisicoquímicos, tales como la difracción de rayos X de mono-cristal, la difracción de rayos X de polvo, la espectroscopía infrarroja o Raman, los métodos térmicos, entre otros, proporcionando como ejemplo modelo una reivindicación de una patente europea concedida, en la que se puede apreciar una combinación de características objetivas y no arbitrarias, correspondiente al nombre químico de la sustancia en cuestión junto con una tabla que contiene los valores de 10 picos del difractograma de rayos X de polvo para dicho compuesto particular.

Tal como se puede apreciar a partir de la simple comparación entre el ejemplo ilustrado por la Dra. Papathoma y las reivindicaciones 1 y 2 del presente caso, el solicitante también ha definido la invención en términos técnicamente objetivos y no arbitrarios, toda vez que las reivindicaciones 1 y 2 están redactadas de forma tal que presentan la combinación del nombre químico de la sustancia de interés particular para el solicitante junto con la información de los valores de los tres picos de mayor intensidad del difractograma de rayos X, aportando así una definición técnica clara para la persona versada en la materia y que delimita en forma precisa el alcance de protección solicitado: la invención cubre toda forma cristalina del **compuesto específico p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina que tenga picos característicos expresados en grados ( $2-\theta^\circ$ ) en 7.6, 15.2 y 19.7 (polimorfo A) o en 8.0, 9.6 y 16.1 (polimorfo B).**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que no existe ningún tipo de criterio, tanto técnico como legal, **para requerir en forma arbitraria** la definición de la forma cristalina objeto de la invención a través de, como mínimo, 20 picos del patrón de difracción de rayos X de polvo.

Adicionalmente, la combinación del nombre químico del compuesto de interés para el solicitante y los valores de los picos de mayor intensidad del patrón de difracción de rayos X de polvo que es único para dicho compuesto, proporciona una definición autosuficiente y concisa de la materia objeto de la invención, por lo que exigir un número mayor de picos o valores no contribuiría en nada a mejorar o aclarar la definición proporcionada.

(ii) *"La reivindicación 4 no es clara porque reclama un polimorfo obtenido a partir de la recristalización del etanol, metanol,..., lo cual no permite identificar claramente el polimorfo que se pretende proteger. Se recuerda que la forma apropiada de reivindicar un polimorfo es por los picos de difracción de rayos X, espectro de Raman, Métodos de Análisis Térmico, etc. Además la manera como se aíslan el cristal no es una característica técnica de un polimorfo".*

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido modificar la dependencia de la reivindicación 4, señalando ahora que el polimorfo al que se hace referencia corresponde bien sea al polimorfo A o al polimorfo B definidos en las reivindicaciones 1 o 2 precedentes, de forma tal que el objeto de la reivindicación

4 corresponde entonces a una característica adicional de los polimorfos objeto de la invención, siendo claro además que las características técnicas previamente señaladas en el capítulo reivindicatorio resultan aplicables a la materia de la mencionada reivindicación 4, complementando de esta forma la definición hasta ese punto proporcionada.

(iii) *"Las reivindicaciones 5 y 6 reclaman de nuevo lo reivindicado en las reivindicaciones 1 y 2. Además hacer referencia a las tablas no es permitido dentro del alcance de las reivindicaciones, se sugiere definir en las reivindicaciones 1 y 2 los picos característicos de cada polimorfo, y eliminar así las reivindicaciones 5 y 6 del capítulo reivindicatorio"*

En conexión con lo anterior, me permito señalar en primer lugar que el solicitante no está de acuerdo en eliminar las reivindicaciones 5 y 6, toda vez que no considera que el alcance de protección reclamado en dichas reivindicaciones sea el mismo o equivalente al de las reivindicaciones 1 y 2. En este sentido, es claro que las reivindicaciones 5 y 6 corresponden a realizaciones mucho más restringidas del objeto reclamado en las reivindicaciones 1 y 2 que, tal como ya fue demostrado previamente, no necesitan de un grado de definición tan específico para poder cumplir con el requisito de claridad y concisión exigidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486.

Adicionalmente, me permito manifestar que el solicitante ha decidido modificar el texto de las reivindicaciones 5 y 6 con el fin de incluir la información correspondiente a las Tablas 1 y 2 originalmente mencionadas, para de esta forma no hacer referencias al texto de la descripción. El sustento para esta modificación se encuentra en las páginas 20 a 23 de la memoria descriptiva tal como fue inicialmente presentada.

(iv) *"La reivindicación 7 no es clara porque reclama polimorfos por uso en terapia. Esta manera de reclamar no es apropiada porque el uso no es una característica que defina un polimorfo. La misma observación aplica para la reivindicación 13 que reclama una composición por el uso en tratamiento"; y*

*"La reivindicación 14 no es clara cuando se refiere a un agente que contiene el polimorfo A y B. No se entiende a lo que se refiere cuando se menciona la palabra "agente". Esta oficina considera que el agente es lo mismo que la composición ya reclamada, por lo que se requiere eliminar esta reivindicación del*

*alcance del capítulo reivindicatorio".*

En relación con las anteriores observaciones, me permito manifestar que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 7, 13 y 14 actualmente presentadas, superando de esta forma las objeciones expuestas en conexión con las mismas.

De conformidad con lo anteriormente expuesto, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio ahora modificado se encuentra conformado por **7 reivindicaciones únicamente**, correspondientes a las reivindicaciones 1 a 6 y 12 actualmente presentadas, en las que se han realizado los cambios arriba mencionados. Adicionalmente, es claro que los cambios introducidos **de ninguna forma representan una ampliación** del alcance de protección originalmente solicitado, toda vez que los mismos corresponden a limitaciones o aclaraciones de la materia inicialmente reclamada.

Finalmente, me permito señalar que en opinión del solicitante se han superado plenamente las observaciones expuestas en el Concepto Técnico relacionadas con la falta de claridad de las reivindicaciones, toda vez que mediante las modificaciones realizadas y los argumentos aportados, se ha demostrado que la materia objeto de la solicitud ha sido definida en forma clara, concisa y posee el sustento adecuado en la descripción de la invención, de manera tal que cumple a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

## 6. **DESCRIPCIÓN**

Finalmente, en su Concepto Técnico el señor Examinador menciona que el capítulo descriptivo no cumple con el requisito de claridad, toda vez que *"La tabla 2 de folio 42 contiene 14 picos de la prueba patrón de difracción de rayos X en polvo para el polimorfo B. Se recomienda como mínimo colocar 20 picos los cuales permitan identificar el polimorfo B de mejor manera por el patrón de difracción de rayos x en polvo"*.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a los argumentos técnicos expuestos en relación con el requerimiento hecho en relación con las reivindicaciones 1 y 2, toda vez que tal

como ya fue demostrado, no existe ningún fundamento técnico o legal que obligue al solicitante a tener que definir un polimorfo cristalino por un número mínimo (o máximo) de picos del difractograma de rayos X de polvo, toda vez que el número de señales es dependiente de una serie de parámetros (como la organización de los átomos y las moléculas en la celda unidad), que impiden definir o exigir *a priori* que el patrón presente los al menos 20 picos que el señor Examinador requiere para considerar claramente definida la invención.

En este sentido, el solicitante considera necesario señalar que los datos proporcionados en la memoria descriptiva son suficientes para dar a conocer en forma clara y completa los polimorfos reivindicados. De manera particular, el solicitante se permite dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los polimorfos específicos de la invención, dada su naturaleza, no se caracterizan por presentar muchos picos o señales fuertes, tal como se desprende de la información proporcionada en las Tablas 1 y 2 en las que se aprecia que muchas señales "vw", es decir, muy débiles, hacen parte de los resultados encontrados para la caracterización instrumental realizada.

Por lo anterior, el solicitante considera que la adición de picos o señales aún menos notorias no podría aportar nada a la exactitud de la identificación de los polimorfos revelados, resaltando en este punto que los mismos ya han sido plenamente caracterizados con la información proporcionada en la solicitud original.

En consecuencia, el solicitante no considera necesario, ni técnicamente fundamentado, realizar una modificación al texto de la descripción con el fin de introducir una información que no es significativa desde el punto de vista cristalográfico para caracterizar aún más una materia que ha sido completa y correctamente definida, de manera tal que una persona versada en la materia comprende y puede reproducir la invención contenida en la solicitud, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 28 de la Decisión Andina 486.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar una copia del nuevo capítulo reivindicatorio, compuesto por 7 reivindicaciones y que reemplaza al capítulo reivindicatorio actualmente presentado.



JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLORED RICAURTE

T. P. 53.215

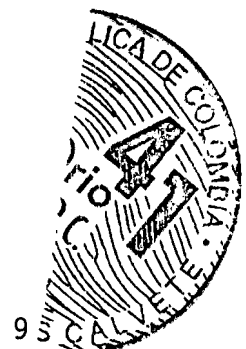
Dirección para Notificaciones: [notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.  
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA  
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte  
identificada (o) con C.C. 39.690.713 y tarjeta  
profesional de abogado No. 53215 del Consejo  
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella  
(el) mismo en este escrito.  
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Alicia Lloreda Ricaurte 05 SET 2012  
Bogotá D.C.  
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén  
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE

*Jimmy M...  
M...  
C.C. 10139013  
VoBo*



Targacept, Inc.

Exp. 03-116.892

26

## Reivindicaciones:

1. Un polimorfo cristalino A de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados ( $2\theta^\circ$ ) en 7.6 y 15.2 y 19.7.
2. Un polimorfo cristalino B de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, que exhibe un patrón de difracción de polvo de Rayos X que tiene picos característicos expresados en grados ( $2\theta^\circ$ ) en 8.0, 9.6 y 16.1.
3. Una mezcla de polimorfos que comprende los polimorfos A de la reivindicación 1 y B de la reivindicación 2 en relaciones de 5:95 a 95:5.
4. Un polimorfo A o B de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de p-hidroxibenzoato de (2S)-(4E)-N-metil-5-[3-(5-isopropoxipiridin)il]-4-penten-2-amina, en donde el polimorfo es aislado mediante recristalización de etanol, metanol, alcohol isorpropílico, acetona, acetato de etilo y/o acetonitrilo.
5. El polimorfo cristalino A que tiene un patrón de difracción de Rayos X sustancialmente igual al mostrado en la tabla 1.

Tabla 1. Picos de Polvo de rayos X únicos seleccionados para Polimorfos A.

| 2 $\theta$ Corregido | distancia (Å) | Intensidad Rel |
|----------------------|---------------|----------------|
| 6.4                  | 13.9          | vw             |
| 7.6                  | 11.7          | vs             |
| 8.2                  | 10.7          | w              |
| 10.2                 | 8.6           | vw             |

|      |      |    |
|------|------|----|
| 14.7 | 6.0  | vw |
| 15.2 | 5.8  | s  |
| 16.4 | 5.4  | vw |
| 17.7 | 5.00 | vw |
| 18.1 | 4.89 | vw |
| 19.0 | 4.67 | w  |
| 19.7 | 4.51 | m  |
| 21.9 | 4.05 | vw |
| 22.2 | 4.01 | vw |
| 22.6 | 3.93 | vw |
| 22.8 | 3.89 | vw |
| 23.5 | 3.79 | m  |
| 23.8 | 3.73 | vw |
| 24.2 | 3.68 | vw |
| 27.2 | 3.28 | w  |
| 28.5 | 3.13 | vw |
| 30.6 | 2.92 | m  |
| 34.9 | 2.57 | vw |
| 36.6 | 2.46 | vw |

Definiciones usadas:

| % de Intensidad Relativa* | Definición      |
|---------------------------|-----------------|
| 100 - 50                  | vs (muy fuerte) |
| 50-10                     | s (fuerte)      |
| 10-2                      | m (media)       |
| 2-0.7                     | w (débil)       |
| 0.7 >                     | vw (muy débil)  |

6. El polimorfo cristalino B que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al mostrado en la tabla 2.

Tabla 2. Picos de Polvo de rayos X únicos seleccionados para Polimorfos B.

| 2 $\theta$ Corregido | distancia (Å) | Intensidad Rel |
|----------------------|---------------|----------------|
| 7.7                  | 11.4          | s              |
| 8.0                  | 11.0          | vs             |
| 9.6                  | 9.2           | m              |
| 10.5                 | 8.4           | vw             |
| 15.5                 | 5.7           | m              |
| 16.1                 | 5.5           | s              |
| 16.9                 | 5.2           | m              |
| 18.4                 | 4.82          | w              |
| 19.0                 | 4.66          | w              |
| 21.1                 | 4.20          | vw             |
| 21.9                 | 4.05          | vw             |
| 22.9                 | 3.87          | vw             |
| 23.5                 | 3.79          | vw             |
| 23.7                 | 3.75          | vw             |
| 27.0                 | 3.30          | vw             |

Definiciones usadas:

| % de Intensidad Relativa* | Definición      |
|---------------------------|-----------------|
| 100 - 70                  | vs (muy fuerte) |
| 70 - 40                   | s (fuerte)      |
| 40 - 10                   | m (media)       |
| 10 - 5                    | w (débil)       |
| 5 >                       | vw (muy débil)  |

7. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva del polimorfo de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en asociación con uno o más diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables y/o portadores inertes.