

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **16084219**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“SALES MANDELATO DE ATRASENTAN”

Solicitantes: **ABBVIE INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. 9946 notificado el **11 de julio de 2017**, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Las reivindicaciones 4, 13, 17 y 22 se han eliminado del nuevo pliego reivindicatorio. Las reivindicaciones restantes se reenumeraron (nuevas reivindicaciones 1 a 19) y se modificaron las dependencias para mantener la coherencia con las reivindicaciones anteriores.
- La reivindicación 1 se modificó para especificar que la sal de atrasentan se caracteriza por ser una sal cristalina.
- Se modificó la reivindicación 3 para suprimir la palabra "cristalino" a fin de mantener la coherencia con la reivindicación 1 modificada y además, especificar que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos en $12,1 \pm 0,2$ y $18,0 \pm 0,2$ grados dos theta.
- Se modificó la reivindicación 9 (anterior reivindicación 10) para suprimir la palabra "cristalino" a fin de mantener la coherencia con la modificación de la reivindicación 1 y además, para especificar que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende picos en $9,1 \pm 0,2$ y $18,7 \pm 0,2$ grados dos theta.
- Se modificó la reivindicación 11 (anterior reivindicación 12) para suprimir la palabra "cristalino" a fin de mantener la coherencia con enmienda a la reivindicación 1 y para especificar que el patrón de difracción de rayos X de polvo comprende además picos en $8,2 \pm 0,2$ y $8,6 \pm 0,2$ grados dos theta.
- Se modificó la reivindicación 14 (anterior reivindicación 16) para incorporar la limitación de la reivindicación 17 cancelada que especifica que la relación molar de ácido S-mandélico a atrasentan es de al menos 2:1. Adicionalmente, en dicha reivindicación se ha especificado que la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra es un sólido de acuerdo con el sustento proporcionado por la memoria descriptiva de la Publicación Internacional Número WO 2015/038571, al menos en los párrafos [0049] y [0170].
- Se modificó la reivindicación 16 (anterior reivindicación 19) para especificar que la sal S-mandelato de atrasentan cristalina hidratada es un sólido de acuerdo con el sustento proporcionado al menos por los párrafos [0049] y [0175] de la memoria descriptiva.
- Se modificó la reivindicación 18 (anterior reivindicación 21) para incorporar la limitación de la reivindicación 22 cancelada que especifica que la relación molar de ácido R-mandélico a atrasentan es de al menos 2: 1 y para mejorar la claridad refiriéndose en el paso (c) a una sal R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra **sólida**.

2. Claridad y concisión de las reivindicaciones

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

2.1 Con respecto a la reivindicación 1

De acuerdo con el Examinador, la reivindicación 1 carece de concisión por cuanto no especifica características que contribuyan a lograr un efecto técnico. A este respecto, se resalta que la reivindicación 1 modificada, la cual se encuentra limitada a sales mandelato de atrasentan **cristalinas**, es clara y concisa y especifica características que contribuyen a lograr un efecto técnico.

En particular, las sales **monocloruro** de atrasentan cristalinas conocidas en el arte previo se caracterizan por tener una morfología en forma de aguja que proporciona una densidad aparente relativamente baja del polvo lo cual dificulta el manejo del polvo. El solicitante descubrió que las sales **mandelato** de atrasentan cristalinas reivindicadas se caracterizan porque los cristales tienen una morfología de prisma en comparación con la sales monocloruro de atrasentan cristalinas del arte previo que tienen una morfología de aguja (Ver, por ejemplo, la Tabla 7-A en la página 36 y la Tabla 10 en la página 50). La morfología de prisma asociada con la sal mandelato de atrasentan cristalina reivindicada proporciona aproximadamente un aumento de 2 veces de la densidad aparente en comparación con la morfología de aguja asociada con las sales clorhidrato de atrasentan cristalinas del arte previo (Ver la Tabla 10) que, a su vez, proporcionan un aumento en la carga de fármaco (Ver el párrafo [0063]).

De otro lado, las sales **monocloruro** de atrasentan cristalinas conocidas en el arte previo son también conocidas por presentar problemas de corrosión en relación con el uso del ácido clorhídrico en su preparación y con el anión cloruro. Se demostró que las sales **mandelato** de atrasentan reducen la corrosión en comparación con las sales clorhidrato (ver los párrafos [0062], [0064], el Ejemplo 15 en las páginas 57-59 y las Tablas 15-C y 15-D en la página 59). Los resultados de la Tabla 15-C para sal mandelato de atrasentan indican una velocidad de corrosión menor (Ver la última columna de la Tabla 15-C) en comparación con los resultados de la velocidad de corrosión de la Tabla 15-D para la sal clorhidrato de atrasentan (Ver la última columna de la Tabla 15-D).

Igualmente, se demostró que las sales **mandelato** de atrasentan proporcionan una mayor estabilidad oxidativa en comparación con las sales **clorhidrato** (Ver el Ejemplo 11 en las páginas 50-53 y el párrafo [0208] en particular).

Consideramos, por lo tanto, que la reivindicación 1 y las reivindicaciones que dependen de ella, son claras y concisas y especifican las características que contribuyen al efecto técnico y en consecuencia, es claro que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

2.2 Con respecto a las reivindicaciones 3, 10 y 12

De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 3, 10 y 12 (reivindicaciones modificadas 3, 9 y 11, respectivamente) no son claras por no especificar al menos **20** picos de un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD). Manifestamos que las reivindicaciones 3, 9 y 11 modificadas, cada una de las cuales especifica un conjunto de 5 picos de PXRD únicos para las diferentes formas de sal mandelato de atrasentan cristalino, son claras y concisas y distinguen claramente cada una de (a) sal S-mandelato anhidra cristalina en la que la relación molar de atrasentan a S-mandelato es 1:1 (reivindicación 3), (b) sal S-mandelato hidratada cristalina, en donde la relación molar de atrasentan a S-mandelato es 2:1 (reivindicación 9), y (c) sal R-mandelato anhidra cristalina en donde la relación molar de atrasentan a R-mandelato es 1:1 (reivindicación 11).

Las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio recitan un número suficiente de picos significativamente diferentes que establecen una base clara para distinguir las diferentes formas de la sal mandelato de atrasentan cristalina. En particular, los picos de PXRD reivindicados en las reivindicaciones 3, 9 y 11 establecen una base clara e inequívoca para distinguir las sales mandelato de atrasentan cristalinas reivindicadas. Los picos de PXRD para las sales mandelato de atrasentan cristalinas de las reivindicaciones 3, 9 y 11 se resumen en la siguiente tabla:

Reivindicación	3	9	11
Sal de atrasentan cristalina	Sal S-mandelato anhidra	Sal S-mandelato hidratada	Sal R-mandelato anhidra
Relación molar Atrasentan-mandelato	1:1	2:2	1:1
Pico 1 (2 grados theta)	5.5 ± 0.2	4.5 ± 0.2	5.7 ± 0.2
Pico 2 (2 grados theta)	9.7 ± 0.2	8.6 ± 0.2	8.2 ± 0.2
Pico 3 (2 grados theta)	12.1 ± 0.2	9.1 ± 0.2	8.6 ± 0.2
Pico 4 (2 grados theta)	18.0 ± 0.2	4.5 ± 0.2	11.8 ± 0.2
Pico 5 (2 grados theta)	19.4 ± 0.2	8.6 ± 0.2	20.9 ± 0.2

Como resulta evidente a partir del resumen de la tabla anterior, la limitación del PXRD de las reivindicaciones 3, 9 y 11 define de forma única las sales cristalinas asociadas con el grado de claridad requerido de forma tal que una persona con conocimientos en la materia pueda efectuar una comparación significativa y distinguir las formas de sal reivindicadas en particular basándose en los picos de PXRD reivindicados. Por lo tanto, consideramos que las reivindicaciones 3, 9 y 11 cumplen con el requisito de claridad y solicitamos respetuosamente que se retire el rechazo.

2.3 Con respecto a las reivindicaciones 16 a 23

De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 16 a 23 dirigidas a métodos (reivindicaciones modificadas 14 a 19) no son claras por no mencionar todos los pasos, condiciones o reactivos necesarios para preparar cada una de las formas cristalinas reivindicadas. Sin embargo, vale la pena resaltar que las reivindicaciones modificadas 14 (anterior reivindicación 16), 16 (anterior reivindicación 19) y 18 (anterior reivindicación 21) recitan todos los pasos, condiciones y reactivos necesarios y cumplen con el requisito de claridad.

De otro lado, se pone de presente que con la presente solicitud se encontró que las sales mandelato de atrasentan representan un avance significativo en la materia que proporciona ciertas ventajas técnicas tales como aumento de la densidad aparente, reducción de la corrosión y mayor estabilidad oxidativa en comparación con las sales de atrasentan conocidas en el estado de la técnica.

Como se describe en el párrafo [0138] de la memoria descriptiva, la formación de sales mandelato de atrasentan comprende en general dos pasos esenciales de (a) poner en contacto atrasentan con un solvente que comprende ácido mandélico para formar una mezcla que comprende una sal mandelato de atrasentan, y (b) aislar la sal mandelato de atrasentan de la mezcla. Como se describe adicionalmente en el párrafo [0138], en realizaciones alternativas, el ácido mandélico puede ser ácido S-mandélico o ácido R-mandélico.

Como se divulga en el párrafo [0139], en algunas realizaciones alternativas, el solvente comprende (a) metanol o (b) metanol y agua, tal como en una relación de volumen 1: 1. Además, como se describe en el párrafo [0140], la cristalización de la sal de atrasentan puede hacerse por métodos tales como enfriamiento, siembra, remoción parcial del solvente, agregado de un anti-solvente y combinaciones de estos. Como se divulga en el párrafo [0141], la sal de atrasentan cristalizada puede aislarse por métodos convencionales tales como filtración, decantación, centrifugación, separación manual o combinaciones de estos. La sal de atrasentan aislada puede ser opcionalmente secada (Ver el párrafo [0142]).

Adicionalmente, la reivindicación 14 modificada (anterior reivindicación 16) recita todos los pasos, condiciones o reactivos necesarios para preparar la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra con una relación molar de atrasentan a S-mandelato de 1: 1. De acuerdo con la divulgación de los párrafos [0138] a [0143] de la memoria descriptiva, con el Experimento de preparación 2D de la página 33 de la memoria descriptiva y con la Tabla 8-B de la página 38 de la memoria descriptiva, la reivindicación 14 especifica: (a) un paso de poner en contacto en donde el solvente del atrasentan es metanol, el ácido mandélico es ácido S-mandélico y la relación molar de ácido S-mandélico a atrasentan es mayor que 2:1; (b) precipitar la sal S-mandelato de atrasentan por adición de agua (un anti-solvente); y (c) aislar la sal S-mandelato de atrasentan cristalina. En vista de lo específico de la divulgación y del ejemplo de preparación, una persona con conocimientos en la materia podría preparar fácilmente la sal de atrasentan especificada en la reivindicación 14. Por lo tanto, la reivindicación 14 recita todos los pasos necesarios y la persona con conocimientos en la materia podría preparar fácilmente la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra que

tiene un relación molar de atrasentan a S-mandelato de 1:1. Limitar aún más la reivindicación 14 perjudicaría al solicitante al no proporcionarle un alcance de cobertura de la reivindicación proporcional a la divulgación, contribución al arte y avance de la técnica.

Ahora bien, la reivindicación 16 modificada (anterior reivindicación 19) recita todos los pasos, condiciones o reactivos necesarios para preparar la sal S-mandelato de atrasentan hidratada con una relación molar de atrasentan a S-mandelato de 2:1. De acuerdo con la divulgación de los párrafos [0138] a [0142] de la memoria descriptiva, con el Ejemplo de preparación 4 de la página 35 de la memoria descriptiva y con la Tabla 8-F de la página 41 de la memoria descriptiva, la reivindicación 16 especifica: (a) un paso de suspensión en donde el atrasentan está suspendido en un solvente de agua: metanol en una relación de volumen de agua a metanol al 50°C de 1: 1; (b) un paso de poner en contacto donde la suspensión de (a) está combinada con una cantidad estequiométricamente equivalente de ácido S-mandélico con agitación para formar una sal S-mandelato de atrasentan cristalina sólida; y (c) aislar la sal S-mandelato de atrasentan cristalina sólida. En vista de lo específico de la descripción y del ejemplo de preparación, una persona con conocimientos en la materia podría preparar fácilmente la sal de atrasentan especificada en la reivindicación 16. Por lo tanto, la reivindicación 16 recita todos los pasos necesarios y la persona con conocimientos en la materia podría preparar fácilmente la sal S-mandelato de atrasentan cristalina hidratada con una relación molar de atrasentan a S-mandelato de 2:1. Limitar aún más la reivindicación 16 perjudicaría al solicitante al no proporcionarle un alcance de la cobertura de la reivindicación de acuerdo con la divulgación, contribución al arte y avance de la técnica.

De la misma manera, la reivindicación 18 modificada (anterior reivindicación 21) recita todos los pasos, condiciones o reactivos necesarios para preparar la sal R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra que tiene una relación molar de atrasentan a R-mandelato de 1:1. De acuerdo con la divulgación de los párrafos [0138] a [0142] de la memoria descriptiva, con el Ejemplo de preparación 5 de la página 35 de la memoria descriptiva y con la Tabla 8-G que une las páginas 41-42 de la memoria descriptiva, la reivindicación 18 especifica: (a) un paso de poner en contacto donde el solvente del ácido mandélico es agua, el ácido mandélico es ácido R-mandélico, la relación molar de ácido R-mandélico a atrasentan es superior a 2:1 y el atrasentan se mezcla con una solución de ácido R-mandélico en el agua para formar un precipitado en gel; (b) formar el R-mandelato de atrasentan cristalino solido a partir del precipitado en gel por sonicación y mezclar a 50°C; y (c) aislar la sal R-mandelato de atrasentan cristalina sólida. En vista de lo específico de la divulgación y del ejemplo de preparación, una persona con conocimientos en la materia podría preparar fácilmente la sal de atrasentan especificada en la reivindicación 18. La reivindicación 18 por lo tanto recita

todos los pasos necesarios y la persona con conocimientos en la materia podría fácilmente preparar la sal R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra que tiene una relación molar de atrasentan a S-mandelato de 1:1. Limitar aún más la reivindicación 18 perjudicaría al solicitante al no proporcionarle un alcance de la cobertura de la reivindicación de acuerdo con la divulgación, contribución al arte y avance de la técnica.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por diecinueve (19) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/It

P4339

RESPUESTA OFICIO NO.9946

REIVINDICACIONES

1. Una sal de mandelato de atrasentan, CARACTERIZADA PORQUE es una sal de mandelato de atrasentan cristalina.
2. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato.
3. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal S-mandelato anhidra en donde la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de 1:1, y en donde la sal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,5 \pm 0,2$; $9,7 \pm 0,2$; $12,1 \pm 0,2$; $18,0 \pm 0,2$ y $19,4 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ con radiación $\text{K}\alpha 1$ monocromática.
4. La sal de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal solvatada.
5. La sal de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE la sal solvatada se selecciona entre el grupo que consiste en un solvato de acetonitrilo, un solvato de etanol, y un solvato de piridina.
6. La sal de la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE tiene una red cristalina de tipo ortorrómbico.
7. La sal de la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE la sal tiene un grupo espacial P212121.
8. La sal de la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE la sal tiene valores de celda unidad a, b y c de $9,954\text{ \AA}$, $11,049\text{ \AA}$, y $30,861\text{ \AA}$, respectivamente.
9. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal

S-mandelato hidratada, en donde la proporción molar de atrasentan a S-mandelato es de 2:1, y en donde la sal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $4,5 \pm 0,2$; $8,6 \pm 0,2$; $9,1 \pm 0,2$; $18,1 \pm 0,2$ y $18,7 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a 25 °C con radiación K α 1 monocromática.

10. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal R-mandelato.

11. La sal de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la sal es una sal R-mandelato anhidra, en donde la proporción molar de atrasentan a R-mandelato es de 1:1, y en donde la sal tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en $5,7 \pm 0,2$; $8,2 \pm 0,2$; $8,6 \pm 0,2$; $11,8 \pm 0,2$, y $20,9 \pm 0,2$ grados dos theta cuando se mide a 25 °C con radiación K α 1 monocromática.

12. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende una sal mandelato de atrasentan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. La composición de la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende entre 0,25 mg y 1,25 mg de la sal en base al peso equivalente del atrasentan en su forma de origen.

14. Un método para la preparación de la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende los pasos de:

(a) poner en contacto una solución de atrasentan en metanol con ácido S-mandélico anhidro para formar una mezcla que comprende una sal mandelato de atrasentan en donde la relación molar de ácido S-mandélico a atrasentan es al menos 2:1;

(b) agregar agua a la mezcla para precipitar la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra sólida; y

(c) aislar de la mezcla la sal S-mandelato de atrasentan cristalina anhidra sólida.

15. El método de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE la concentración de atrasentan en solución con metanol es de 200/mg/mL.

16. Un método para la preparación de la sal de S-mandelato de atrasentan cristalina hidratada de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende los pasos de:

(a) suspender atrasentan en una mezcla de metanol y agua que tiene una relación de volumen de metanol y agua de 1:1 a 50°C con agitación;

(b) agregar una cantidad estequiométricamente equivalente de ácido S-mandélico a la suspensión de atrasentan con agitación para formar una mezcla que comprenda la sal de S-mandelato de atrasentan cristalina hidratada sólida; y

(c) aislar la sal de S-mandelato de atrasentan cristalina hidratada sólida de la mezcla.

17. El método de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE la concentración de atrasentan en suspensión en la mezcla de metanol y agua es de 100/mg/mL.

18. Un método para la preparación de la sal de R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE el método comprende los pasos de:

(a) mezclar atrasentan con un exceso estequiométrico de una solución de ácido R-mandélico en agua para formar un precipitado gel, en donde la relación molar de ácido R-mandélico a atrasentan es al menos 2:1;

(b) sonicar el precipitado gel a 50 °C con agitación para formar un precipitado sólido que comprende la sal de R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra; y

(c) aislar de la mezcla la sal R-mandelato de atrasentan cristalina anhidra sólida.

19. El método de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE la concentración de atrasentan en suspensión en agua es de 100/mg/mL.