

P-2017/13935

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0008115**

Solicitud de patente a nombre de **THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC, domiciliada en San Francisco, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8305** notificado electrónicamente el 13 de septiembre de 2019, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"ÁCIDO (2S,4R)-5-(5'-CLORO-2'-FLUOROBIFENIL)-4-IL)-4-(ETOXIOXALILAMINO)-2-HIDROXIMETIL-2-METILPENTANOICO O UNA SAL DE LOS MISMOS COMO PROFÁRMACO PARA LA INHIBICIÓN DE NEPRILISINA (NEP)"

2. Modificaciones a las Reivindicaciones

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 diecisiete (17) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se han modificado las reivindicaciones 6, 7 y 14 a 16, para corregir errores mínimos de redacción, con el fin de dar claridad a la presente invención.

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 patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número igual de reivindicaciones a las presentadas anteriormente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

4.1 Como se indicó previamente, se modificaron las reivindicaciones 6, 7 y 1 a 16 con el fin de corregir errores menores de redacción y así dar mayor claridad a la presente invención.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye diecisiete (17) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1, 3 a 9 y 14 a 17 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento US 2013/0109639 (D1), y la reivindicación 2 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa Healthcare, NY (D2).

A este respecto, me permito decir 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"*.

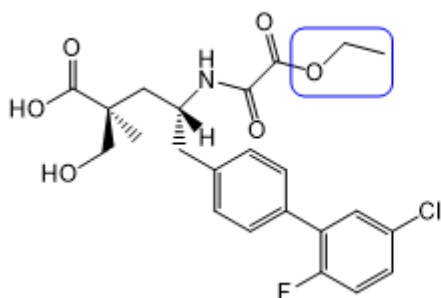
Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura 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.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta que **las características reveladas en la presente invención no se encuentran divulgadas completamente en los documentos citados por el examinador**.

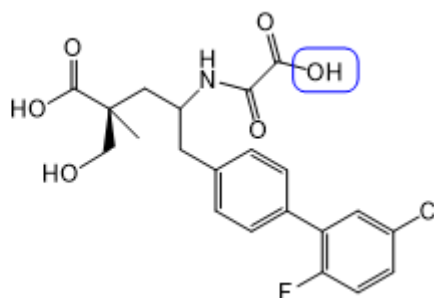
Reivindicación 1

La reivindicación 1 supuestamente carece de nivel inventivo. En particular, el examinador afirma que *"no se puede establecer una actividad sorprendente o inesperada con respecto al estado de la técnica"*, indicando que *"los ensayos de estudios farmacocinéticos en ratas, perros y monos realizados por el solicitante no son comparables con D1 debido a que no se realizaron con los compuestos del arte previo"*. El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la objeción, ya que el compuesto reclamado es estructuralmente distinto del compuesto citado de D1 y exhibe múltiples propiedades inesperadas.

Como cuestión inicial, la referencia citada describe más de 20 compuestos que tienen valores de pK_i en NEP humano ≥ 9 . No hay ningún indicio en la referencia citada que se prefiera el Compuesto 11-2 sobre alguno de los otros compuestos que tienen los mismos valores de pK_i reportados. Incluso si la persona experta hubiera seleccionado el Compuesto 11-2 para una modificación adicional, la persona experta no habría tenido ninguna razón (1) para seleccionar el grupo de ácido aminooxálico para una modificación adicional de todas las posiciones disponibles para la sustitución y (2) para reemplazar el grupo de ácido aminooxálico con un grupo etoxioxalilamino, mucho menos con cualquier expectativa razonable de que el compuesto resultante sería útil como agente terapéutico.



Compuesto 1
(Reivindicación 1)



Ejemplo 11-2
(D1)

Además, como se detalla en la presente solicitud, el Compuesto 1 exhibe propiedades farmacocinéticas inesperadas y ventajosas que no podrían haberse predicho en base a las enseñanzas de la referencia citada. En particular, la biodisponibilidad oral del Compuesto 1 es de **3 a 45 veces** mayor que el Compuesto 11-2 de D1 en ratas, perros y monos (véase el Ensayo 2; Compuesto 11-2 marcado como Compuesto de comparación C2). Los datos comparativos proporcionados en el Ensayo 3 demuestran que el Compuesto 1 tiene una biodisponibilidad oral superior en ratas con respecto a los compuestos de comparación sustituidos con etilo C3, C4 y C5, con mejoras de **4 a 11 veces** en la biodisponibilidad oral observada. Además, como se detalla en el Ensayo 4, se encontró que el Compuesto 1 tenía una baja excreción renal después de una dosis intravenosa única. Estas propiedades ventajosas del compuesto reclamado no podrían haberse predicho a partir de la referencia citada.

En resumen, es evidente que (1) la persona experta no habría tenido motivación para seleccionar y modificar el compuesto citado para llegar al compuesto reclamado; y (2) el compuesto reclamado exhibe propiedades farmacocinéticas inesperadas y ventajosas, que incluyen alta biodisponibilidad oral y baja excreción renal, que no podrían haberse predicho con base en las enseñanzas de la referencia citada. En consecuencia, se solicita respetuosamente sea retirada la objeción de la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 3 a 9, según lo anterior.

Reivindicación 2

El examinador afirma que la reivindicación 2 carece de nivel inventivo en vista de D1 y D2. Específicamente, indica que (1) D1 divulga inhibidores de neprilisina tales como el Compuesto 11-2; y (2) que D2 enseña que muchos sólidos con actividad farmacológica

pueden exhibir polimorfismo. El solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la objeción por al menos las siguientes razones.

Primero, como se discutió en detalle anteriormente, el compuesto reclamado es estructuralmente distinto del Compuesto 11-2 de D1. Nada en D1 sugiere incluso seleccionar el Compuesto 11-2 para su modificación, mucho menos reemplazando un ácido aminooxálico con un grupo etoxioxalilamino. Es importante destacar que el compuesto reclamado exhibe propiedades farmacocinéticas inesperadas y ventajosas, que incluyen una alta biodisponibilidad oral y una baja excreción renal, que no podrían haberse predicho basándose en las enseñanzas de D1, solo o en combinación con D2.

Finalmente, la Oficina ha simplificado y caracterizó erróneamente el problema a resolver por la invención reclamada. La Oficina sugiere que el problema a resolver es simplemente el suministro de formas cristalinas alternativas. Sin embargo, la presente solicitud describe que un desafío adicional es el suministro de una forma estable y cristalina de un fármaco que tiene un alto punto de fusión (véase el Ejemplo 7). Como se discutió en el Ejemplo 7, no se pudieron obtener cristales del ácido libre del Compuesto 1. Además, los cristales de arginina eran delicuescentes en condiciones ambientales. El solicitante superó estos obstáculos técnicos al proporcionar una sal de calcio del Compuesto 1, que permitió la formación de una forma cristalina con buena estabilidad química y física y un alto punto de fusión. Nada en las referencias citadas podría haber predicho estas propiedades ventajosas de la forma cristalina reclamada.

En resumen, D1, solo o en combinación con D2, no enseña ni sugiere modificar un compuesto revelado en el mismo de la manera particular que conduciría al compuesto de la forma cristalina reclamada. D1 o D2 tampoco sugieren que la forma cristalina reclamada tendría las propiedades inesperadas y mejoradas descritas anteriormente, incluida una buena estabilidad y un alto punto de fusión, además de la biodisponibilidad mejorada y la baja excreción renal mostrada por el Compuesto 1. En consecuencia, se solicita respetuosamente el retiro de la objeción de la reivindicación independiente 2 y las reivindicaciones dependientes 14 a 17.

Tal como puede establecer una persona del oficio normalmente versada en la materia, ninguno de los documentos D1 y D2 provee enseñanzas o sugerencias en este sentido y mucho menos, respecto al efecto técnico asociado. En vista de lo anterior, **las nuevas reivindicaciones son inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 17, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

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.

7. Anexos

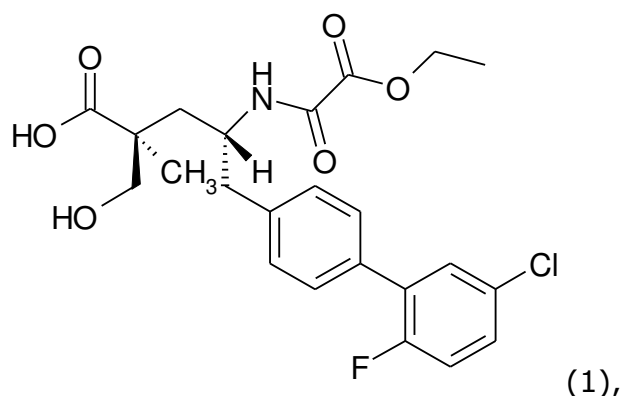
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una forma cristalina de (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(2-etoxi-2-oxoacetamido)-2-(hidroximetil)-2-metilpentanoato de calcio, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $3,47 \pm 0.2$, $3,98 \pm 0.2$, $5,00 \pm 0.2$, $7,18 \pm 0.2$, $7,38 \pm 0.2$, $7,97 \pm 0.2$, $8,57 \pm 0.2$, $8,87 \pm 0.2$, $9,42 \pm 0.2$, $9,99 \pm 0.2$, $10,60 \pm 0.2$, $10,91 \pm 0.2$, $12,19 \pm 0.2$, $14,86 \pm 0.2$, $15,74 \pm 0.2$, $15,98 \pm 0.2$, $18,98 \pm 0.2$, $19,75 \pm 0.2$, $22,69 \pm 0.2$, y $23,58 \pm 0.2$, y por una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre 237 °C y 241 °C.

3. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

5. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 en una cápsula, comprimido, líquido o suspensión.

6. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

7. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la cápsula es una cápsula dura que comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

8. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

9. Una forma farmacéutica intravenosa CARACTERIZADA porque comprende el compuesto reivindicado en la reivindicación 1 en una solución tamponada.

10. Un proceso para preparar el compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) mezclar etanol y cloruro de oxalilo para formar una solución, agitar a temperatura ambiente en el rango de 15°C a 30°C por 30 minutos;

(b) hacer reaccionar éster bencílico del ácido (2*S*,4*R*)-4-amino-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico con la solución, agitar a temperatura ambiente en el rango de 15°C a 30°C por 30 minutos; y

(c) combinar la mezcla resultante con 10% en peso de paladio sobre carbono bajo hidrógeno y agitar a temperatura ambiente en el rango de 15°C a 30°C por 2 horas para obtener el compuesto de la reivindicación 1.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque el compuesto resultante es purificado mediante cromatografía.

12. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el proceso comprende:

(a) disolver ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)-4-(etoxioxalilamino)-2-hidroximetil-2-metilpentanoico en etanol y *N,N*-diisopropiletilamina para formar la solución A;

(b) disolver trifluorometanosulfonato de calcio en etanol para formar la solución B;

(c) agregar a gotas la solución B a la solución A para formar una suspensión;

(d) agitar a temperatura ambiente en el rango de 15°C a 30°C; y

(e) aislar los sólidos resultantes para obtener la forma cristalina.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el proceso además comprende:

(f) enfriar la forma cristalina a 5 °C y agregar una mezcla fría de etanol:agua bajo agitación vigorosa; y

(g) filtrar y secar a temperatura ambiente para obtener la forma cristalina.

14. Una forma farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende el compuesto reivindicado en la reivindicación 2 en una cápsula o comprimido.

15. La forma farmacéutica de la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

16. La forma farmacéutica de la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque la cápsula es una cápsula dura que comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

17. La forma farmacéutica de la reivindicación 14, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.