

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

Señor(a)
THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ÁCIDO (2S,4R) -5- (5'-CLORO-2'-FLUORO- [1,1'-BIFENIL]-4-IL) -2- (ETOXIMETIL) -4- (3-HIDROXIISOXAZOL-5-CARBOXAMIDO) -2-METILPENTANOICO CRISTALINO, Y SUS USOS ”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/021172

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de marzo de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/305,393 08 de marzo de 2016.

US 62/346,336 06 de junio de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 36 del radicado N° NC2018/0010787 del 02 de octubre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer una forma cristalina del Compuesto I, que sea térmicamente estable a una temperatura razonablemente alta, facilitando el procesamiento y almacenamiento del material, también que posea un tamaño de cristal pequeño para incrementar la disolución, la biodisponibilidad y la absorción, permitiendo mejorar las características farmacocinéticas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio provee una forma de ácido libre cristalina llamada compuesto (I') ó “forma cristalina (I'”) y composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

1. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 17-24 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a un método de tratamiento para diferentes enfermedades.

2. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)



Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

El uso de la reivindicación 14-16 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, además teniendo en cuenta que el preámbulo de las reivindicaciones 14 y 15 reclama “una forma cristalina (...)”, dicha forma se está caracterizando únicamente por su uso.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0010568 el 8 de octubre de 2018, tituló la invención como: “ÁCIDO (2S,4R) -5- (5'-CLORO-2'-FLUORO- [1,1'-BIFENIL] -4-IL)-2- (ETOXIMETIL) -4- (3-HIDROXIISOXAZOL-5-CARBOXAMIDO) -2- METILPENTANOICO CRISTALINO, Y SUS USOS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, debido a hace referencia a los usos los cuales no son objeto de patentabilidad, por lo cual se sugiere el título siguiente: “FORMA CISTALINA DEL ÁCIDO (2S,4R) -5- (5'-CLORO-2'-FLUORO- [1,1'-BIFENIL] -4-IL)-2- (ETOXIMETIL) -4- (3-HIDROXIISOXAZOL-5-CARBOXAMIDO) -2- METILPENTANOICO Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE NEPRILISINA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara, dado que se reclama una forma cristalina sin una correcta caracterización, la cual debe contener:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
 2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), con los picos representativos de las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares DHKL según los índices de Miller (hkl) medidos con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo comprendido entre 5° hasta 90°.
 3. Resultados de los espectros Raman e IR.
 4. Resultados de los espectros RMN-C13.
 5. Resultados del análisis térmico: TGA, DTA y DSC.
- Las reivindicaciones 4, 25, 26, 29, 32 y 33 contienen el término: “aproximadamente”, aun cuando se encuentra definido en el capítulo descriptivo, es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término



Oficio N° **200514** de **29 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

preciso o un rango concreto o en su defecto por los valores correspondientes a la incertidumbre de la medida.

- las reivindicaciones 29 y 32 contienen el término “*opcionalmente*”, haciendo que el paso al cual se hace referencia, no sea indispensable para llevar a cabo la invención, se sugiere eliminar el término o utilizar uno que no genere ambigüedad.
- La reivindicación 36 está redactada de la siguiente forma “(...) **CARACTERIZADO porque el secado bajo vacío se realiza a una temperatura *de* entre 25 °C y 70 °C.**” se sugiere eliminar la preposición “*de*”
- Las reivindicaciones 25, 26 y 27, contienen el término “*copular*” y “*agente de copulación*” se sugiere cambiarlos por términos adecuados y usados en la química orgánica como acoplar, unir, agente de activación, activador (etc).
- La reivindicación 7 presenta las siguientes frases “*un antagonista del receptor de 2AT1, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la renina, un inhibidor de la guanilato ciclase soluble, un antagonista de los receptores mineralocorticoides, un diurético, o combinaciones de los mismos*”, que corresponden a grupos farmacológicos de carácter general, sugiriendo de forma imprecisa que la protección se extendería a posibles variaciones, modificaciones o futuras invenciones que puedan desarrollarse para cada uno de las clases nombradas. Se sugiere sustituir cada uno, por un término preciso o un rango concreto de compuestos para cada una de las clases que se dese reivindicar.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- Los términos “*copular, copulación, copulado*” (Pág. 11, 62 y 72) son poco reconocidos en el campo técnico. Se sugiere definirlos correctamente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de marzo de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2014/045906	“NEPRILYSIN INHIBITORS”	13 de febrero de 2014.



Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

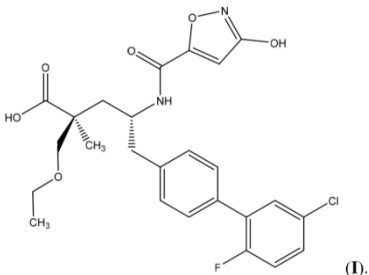
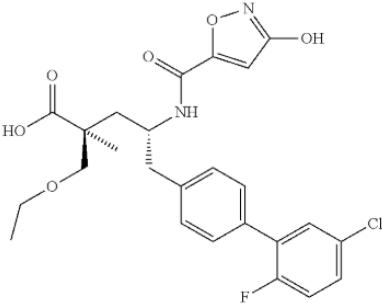
El documento D1¹ divulga compuestos con actividad inhibitoria contra neprilisina, métodos para su obtención, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una forma de ácido libre cristalina de ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (I') (...)” (Radicado N° NC2018/0010787 del 08 de octubre de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Forma de ácido libre cristalina, caracterizada porque comprende la  molécula: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico	 Compuesto 6N: Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (Párr. 408-411).
Reivindicación 5 Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable.	Formulaciones y Composiciones farmacéuticas (Párr.98)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en el capítulo reivindicatorio porque divulga el Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico [compuesto (6N), párrafo 408-411] para ser usado como inhibidor de neprilisina (pág. 1, párr. 3), este documento divulga que el compuesto es utilizado en los ensayos en forma cristalina (párrafo 96) y también divulga diferentes formas farmacéuticas que lo contienen (párrafo 98).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en la caracterización realizada mediante difracción de rayos X para el compuesto en polvo, que comprende diferentes picos de difracción a valores 2θ.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048998730/publication/US2014045906A1?q=US2014%2F045906A1>

Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

No se encuentra evidencia técnica de un ensayo comparativo donde se demuestre una ventaja entre el compuesto en forma amorfa [compuesto (I)] y el compuesto en forma de cristal (compuesto I').

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo caracterizar el compuesto en D1?

Sin embargo, las técnicas de caracterización de las formas cristalinas es reconocida como una practica de rutina en los laboratorios donde se trabaja con polimorfos², además la obtención de los cristales del Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico está sugerido en el documento D1 que se refiere a compuesto utilizados en ensayos biológicos en forma de cristales (párr. 96) y los procesos utilizados para obtenerlos (párr.72).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada caracterizar la forma cristalina sugerida en el documento D1 del Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico, para así llegar al objeto reivindicado. Por lo cual se considera obvia.

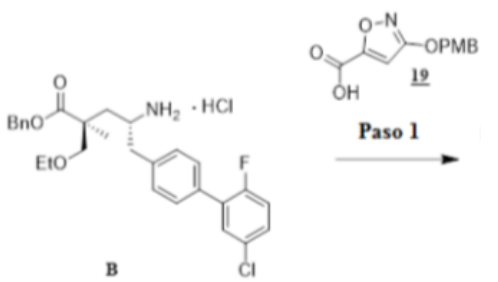
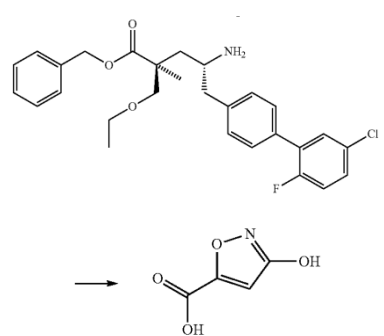
Adicionalmente, el documento D1 menciona la actividad inhibitoria de la molécula 6N que corresponde a $pK_i \geq 9.0$ (pag 70, parr, 451), que es el mismo valor encontrado para forma cristalina reivindicada (I') (Pág. 5).

Las reivindicaciones dependientes 2-13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 25 consiste en: “Un proceso para preparar ácido (2S,4R) – 5 - (5'-cloro-2' – fluoro - [1,1'-bifenil] – 4 - il) – 2 - (etoximetil) – 4 - (3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido) -2-metilpentanoico (I),” (Radicado N° NC2018/0010787 del 08 de octubre de 2018).

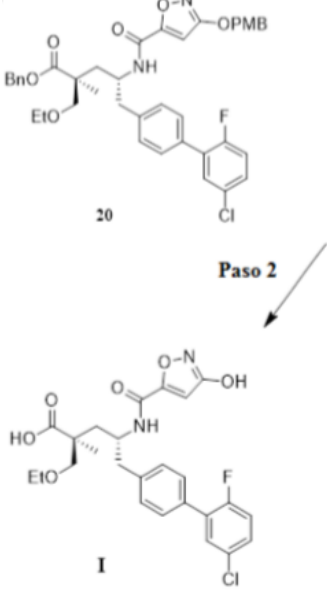
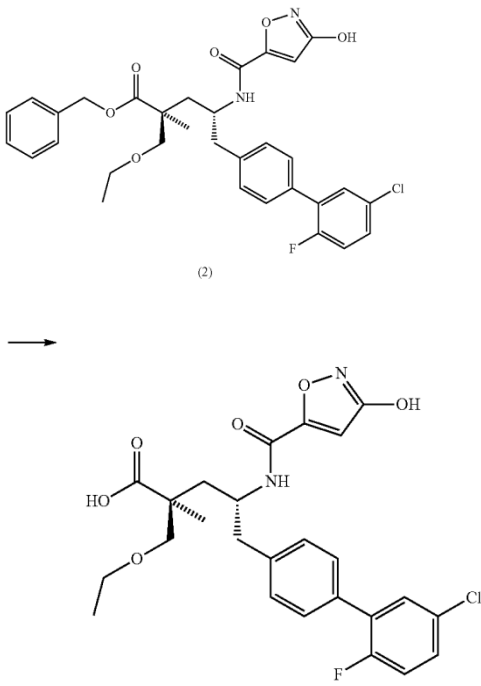
Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Reivindicación 25 Un proceso que comprende:  B	 (párr. 409-411)
--	---

² <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527607889>

Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

	 (párr. 409-411)
Reivindicación 29. Proceso para la obtención de la forma cristalina (I'). disolver en solvente polar (acetato /agua) filtrar, lavar, secar (combinación de estos) Secado bajo vacío.	Particionamiento (por ejemplo, entre EtOAc y agua o entre 5% THF en EtOAc y 1M ácido fosfórico); Filtrado. Lavado (por ejemplo con solución acuosa saturada con NaCl, NaHCO₃, Na₂CO₃ (5%), CHCl₃ or 1M NaOH); Secado (por ejemplo sobre MgSO₄, Na₂SO₄, o en vacío) (párr. 72)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en el capítulo reivindicatorio porque divulga el Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico [compuesto (6N), (párr. 411)] para ser usado como inhibidor de neprilisina (pág. 1, párr. 3), este documento también divulga el proceso para su obtención en forma cristalina (párr. 72).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 25 y el compuesto divulgado de D1 consiste en los grupos protectores usados en los reactivos de partida para llevar a cabo la reacción de acople para la obtención del Ácido (2S,4R)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-



Oficio N° **200514** de **29 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

[1,1'bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (párrafo 409-411).

No se encuentra evidencia del efecto técnico asociado al usar un esquema de protección diferente en las moléculas involucradas para la obtención del compuesto (I ó compuesto 6N).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el esquema de protección en las moléculas involucradas el proceso de obtención del compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir diferentes tipos de grupos protectores en las moléculas de partida, es una práctica común utilizada como estrategia sintética en los laboratorios de química orgánica³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a utilizar un esquema de protección diferente en las moléculas involucradas para la obtención del compuesto 6N, sugerido en el documento D1, para así llegar al objeto reivindicado. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona la actividad inhibitoria de la molécula 6N que corresponde a $pK_i \geq 9.0$ (pag 70, parr, 451), que es el mismo valor encontrado para forma cristalina reivindicada (I').

Las reivindicaciones dependientes 25-36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de las reivindicaciones 25 y 29, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5 Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2014/045906A1	1-13 y 25-36	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

³ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/0470053488>

Oficio N° **200514** de **29 de abril de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0010568		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/021172		7 de marzo de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/03/2017				X					
Solicitante									
THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	14-16	Art. 15	-	Art. 20	17-24	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-13, 25-36.
Palabras clave utilizadas	NEPRILYSIN AND INHIBITORS NEPRILISINA
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 261/18, A61K 31/42, A61P 9/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	11165097	29/06/2012	-	-	A
	11165101	29/06/2012	-	-	A
	13140628	30/08/2013	-	-	A
	13193461	31/10/2013	-	-	A
	14086639	09/05/2014	-	-	A
	15016031	09/02/2015	-	-	A
ISA/Espacenet/ Patbase	US2014/045906	13/02/2014	1-13, 25-36.	-	Y
Espacenet	US2012/309724	06/12/2012	-	-	A
	US2015/210690	30/07/2015	-	-	A
	US2015209352	30/07/2015	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					

Oficio N° 200514 de 29 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0010568

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (30/03/2020)	
Examinador: Jorge Antonio Rodríguez Guerra	