

P-2018/15943SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0010568**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 Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **200514** notificado electrónicamente el 30 de abril de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación 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 veintidós (22) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** La reivindicación 3 se ha restringido a picos de difracción específicos adicionales a valores 2θ.
- 2.2.** La reivindicación 7 establece que las opciones del antagonista del receptor de AT₁ tal como se encuentra sustentado en la descripción.
- 2.3.** Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 14 a 28.
- 2.4.** El pliego reivindicatorio no contiene el término impreciso “al menos”, específicamente en las antiguas reivindicaciones 4, 29, 32 y 33.
- 2.5.** Se incluye la nueva reivindicación 22 recopila información de las antiguas reivindicaciones 29 y 32.
- 2.6.** En vista de los cambios previos, la numeración de las reivindicaciones, así como sus dependencias se han adecuado.

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 claridad y novedad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. 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 cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Excepción de Patentabilidad

A fin de superar la objeción, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 17-24.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

A fin de superar la objeción, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 14-16.

5. Título

El examinador indica que el título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, debido a que hace referencia a los usos los cuales no son objeto de patentabilidad, por lo cual el título se modifica a: "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".

6. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 6.1.** El examinador se opone a la reivindicación 1 en virtud del Artículo 30, alegando que se reclama una forma cristalina sin la caracterización correcta. A este respecto se solicita tener en cuenta que La Guía para el examen de las solicitudes de patente y los modelos de utilidad publicado por su Despacho establece que un polimorfo puede caracterizarse

adecuadamente por parámetros fisicoquímicos, como un patrón de difracción de rayos X en polvo medido entre 5° y $90^\circ 2\theta$.

La reivindicación 1 recita " *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'), en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, y $23,28\pm 0,20$ ".*

Por lo tanto, la forma cristalina reivindicada se caracteriza adecuadamente de acuerdo con las directrices dada por la Guía en mención.

- 6.2.** Las reivindicaciones 4, 25, 26, 29, 32 y 33 ha sido objetadas por ser poco claras debido a que incluyen el término "aproximadamente". Este término se ha eliminado, quedando superada la objeción.
- 6.3.** A fin de superar la objeción en cuanto a inclusión del término "opcionalmente" de la antigua reivindicación 29, se ha eliminado dicha expresión. Con respecto a la misma objeción de la reivindicación 32, se aclara que dicha reivindicación no incluía dicho termino y por ende la objeción se torna irrelevante.
- 6.4.** La antigua reivindicación 36 se ha eliminado el término "de", lo que hace que la objeción sea superada.
- 6.5.** Las reivindicaciones 25, 26 y 27 se eliminan, por lo que la objeción respecto a los términos de "copular" y "agente de copulación queda superada.
- 6.6.** La reivindicación 7 se modifica para recitar antagonistas específicos del receptor AT_1 .

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 claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

7. Nivel inventivo

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del pliego reivindicatorio a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en el documento US 2014/045906 ("D1").

En particular, el examinador sostiene que el problema que debe es "cómo caracterizar el compuesto en D1". El solicitante sostiene que el problema técnico objetivo ha sido mal caracterizado y debe reformularse a la forma de identificación de un inhibidor de neprilisina y la formación, selección y caracterización de una forma cristalina estable del mismo. La forma cristalina reivindicada resuelve este problema técnico y exhibe además propiedades inesperadas y ventajosas que no podrían haberse predicho a partir de D1.

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".

Primeramente, D1 revela más de 30 compuestos que tienen valores de pKi en NEP humano ≥ 9.0 . No hay indicación en D1 de que se prefiera el Compuesto 6N de D1 sobre cualquiera de los otros compuestos que tienen el mismo valor de pKi informado. La persona experta no habría tenido ninguna razón para seleccionar el Compuesto 6N de los otros compuestos de D1 con el fin de identificar una forma cristalina, mucho menos con cualquier expectativa razonable de que la forma resultante hubiera mejorado las propiedades físicas.

El ejemplo 6 de la presente solicitud describe que los cristales 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, el cual fue difícil de obtener. Sin embargo, los inventores pudieron superar los desafíos técnicos asociados para producir una forma cristalina con propiedades físicas favorables. En particular, la forma cristalina reivindicada permanece estable durante al menos 18 meses a 25 °C y 60% de humedad relativa (HR) y durante al menos 6 meses a 40 °C y 75% de HR. Además, la forma cristalina reivindicada es no hidróscopica durante al menos 12 meses a 25 °C y 60% de HR. Esto es importante para un producto comercial donde es muy ventajoso tener una larga vida útil a temperatura ambiente en lugar de tener que recurrir a condiciones especiales de almacenamiento o el costo de una vida útil corta.

En contraste, la forma amorfa del 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-etilpentanoico es menos estable físicamente, como lo demuestra su conversión a una forma cristalina después de 4 días a 80 °C. Esto presenta desafíos importantes para un

producto comercial, ya que sería difícil garantizar un rendimiento constante del producto para una forma amorfa que se convierta en una forma sólida diferente en el estante.

Además, la forma cristalina reivindicada exhibe una estabilidad adicional inesperada y ventajosa en presencia de ciertos excipientes que no podrían haberse predicho basándose en las enseñanzas de D1. Se prepararon mezclas binarias amorfo o cristalino con 1% (2S, 4R) -5- (5'-cloro-2'-fluoro- [1,1'-bifenil] -4-il) -2- (etoximetil) -4 - Ácido (3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido) -2-metilpentanoico y un excipiente dado (1% de forma sólida en 99% de excipiente). Las mezclas se colocaron en viales de vidrio con tapa suelta y se analizaron al comienzo del experimento y después de dos semanas de almacenamiento a 40 ° C y 75% de HR. El cambio (disminución) en la pureza general para cada mezcla se proporciona en la tabla a continuación:

Tabla 1. Cambio en la pureza general para cada mezcla

Excipiente	Cambio en la pureza durante 2 semanas (amorfo)	Cambio en la pureza durante 2 semanas (cristalino)
Croscarmelosa sódica	0.64	0.12
Polietilenglicol 8000	0.66	0.06
Crospovidona	0.01	-0.12
Lactosa anhidra	1.05	1.39
Celulosa microcristalina	0.12	0.79

La forma cristalina fue significativamente más estable que la forma amorfa tanto en la croscarmelosa de sodio como en el polietilenglicol 8000. Ambas formas sólidas exhibieron una disminución de la pureza cuando se mezclaron con lactosa, y la forma cristalina tuvo un cambio mayor en la pureza de la celulosa microcristalina. En general, se encontró que la forma cristalina era estable en un mayor número de excipientes que la forma amorfa. La estabilidad ventajosa de la forma cristalina reivindicada en estos excipientes no podría haberse predicho a partir de D1.

En resumen, es evidente que:

- (1) la persona experta no habría tenido ninguna razón para seleccionar el Compuesto 6N de todos los compuestos descritos en D1 con el fin de identificar una forma cristalina;
- (2) la forma cristalina reivindicada es estable y no hidroscópica durante al menos 12 meses a 25 °C y 60% de HR;

(3) la forma amorfa se convierte en una forma sólida diferente después de 4 días a 80 °C;

(4) la forma cristalina exhibe una estabilidad inesperada y ventajosa en presencia de ciertos excipientes en comparación con la forma amorfa.

En consecuencia, se solicita respetuosamente la retirada de la objeción de la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones dependientes 2-13, según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486/00

En cuanto a la antigua reivindicación 25 el examinador considera que la misma carece de nivel inventivo sobre D1 y afirma que "no hay evidencia del efecto técnico asociado con el uso de un esquema de protección diferente". A este respecto se solicita tener en cuenta que esta reivindicación no se incluye en el nuevo pliego reivindicatorio, tornándose la objeción irrelevante.

De igual manera, el examinador ha objetado el nivel inventivo de la reivindicación 29 en vista de D1. Como se discutió en detalle anteriormente, la reivindicación 1, de la cual depende la reivindicación 29, es inventiva sobre D1, ya que (1) la persona experta no habría tenido ninguna razón para seleccionar el Compuesto 6N de todos los compuestos descritos en D1 con el propósito de identificar un cristalino formar; (2) la forma cristalina reivindicada es estable y no hidrosfópica durante al menos 12 meses a 25 °C y 60% de HR; (3) la forma amorfa se convierte en una forma sólida diferente después de 4 días a 80 °C; (4) la forma cristalina exhibe una estabilidad inesperada y ventajosa en presencia de ciertos excipientes en comparación con la forma amorfa. Además, D1 no enseña ni sugiere los pasos recitados para preparar la forma cristalina reivindicada. En consecuencia, la reivindicación 29 es inventiva sobre D1.

De esta forma, teniendo en cuenta que el documento D1 no menciona, describe o sugiere todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e 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 22, 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.

8. Conclusión

Con 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, 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.

9. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintidós (22) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co