

P-2018/15824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0001111**
Solicitud de patente a nombre de **AMGEN INC.**

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 AMGEN INC., domiciliada en Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6825** notificado electrónicamente el 11 de junio de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual solicité oportunamente prórroga de 30 días el 10 de septiembre de 2020, 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:

"UNA FORMA CRISTALINA DEL ÁCIDO 2-((3R,5R,6S)-5-(3-CLOROFENIL)-6-(4-CLOROFENIL)-1-((S)-1-(ISOPROPILSULFONIL)-3-METILBUTAN-2-IL)-3-METIL-2-OXOPIPERIDIN-3-IL)ACÉTICO UTIL COMO INHIBIDOR DE MDM2"

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 seis (6) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1** Se ha modificado la reivindicación 1, definiendo mínimo 10 picos del patrón de difracción XRPD, con el fin de superar la objeción del examinador.

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 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 igual número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

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** El examinador ha indicado que *"La reivindicación 1 no es clara cuando reclama una forma cristalina, pero esta no se define adecuadamente por cuanto no se define el patrón de difracción XRPD por al menos 10 picos. Se requiere incluir los picos característicos del índice de difracción, de manera que caracterice adecuadamente la forma cristalina reclamada"*. En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo ya que la objeción pasa por alto el hecho de que diferentes formas cristalinas producen patrones de XRPD que exhiben una combinación diferente de picos. Un factor clave en el que confían los cristalógrafos para determinar la forma cristalina específica de un material es la presencia o ausencia de un pico único en una posición específica (o

combinación de picos únicos en posiciones específicas) en una forma cristalina en relación con otras formas cristalinas. Dependiendo únicamente del número de picos no diferenciará necesariamente las formas cristalinas del material.

La forma cristalina reclamada muestra picos distintivos (en relación con las otras formas) a 11.6 , 12.4 , 18.6 , 19.0 , 21.6 y 23.6 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ . Los seis picos de XRPD descritos en la reivindicación 1 son exclusivos de la forma cristalina reivindicada. Un experto en la técnica sería capaz de diferenciar inequívocamente la forma cristalina reclamada de las formas cristalinas restantes divulgadas en la descripción basándose en los seis picos de XRPD citados en la reivindicación 1.

Sin embargo y con el fin de acelerar el proceso, y como se indicó previamente, la reivindicación 1, ha sido modificada definiendo mínimo 10 picos del patrón de difracción XRPD, con base y soporte en lo divulgado en el difractograma de la Figura 1, como se muestra a continuación. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada la objeción.

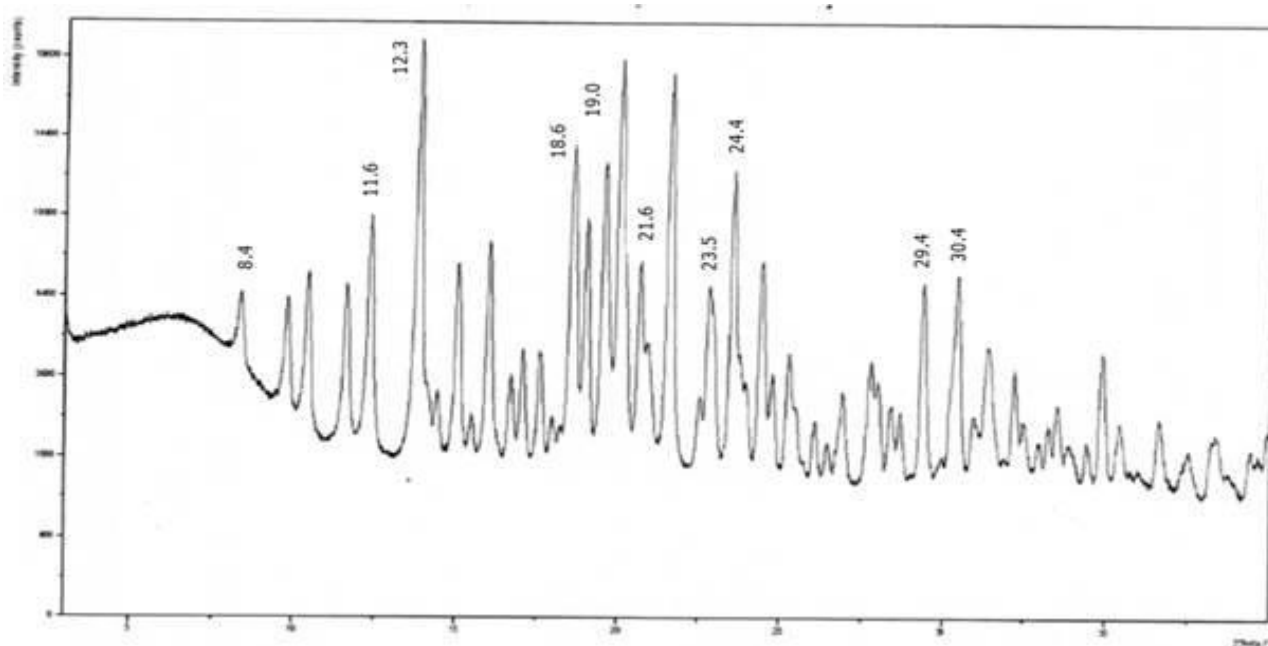


Figura 1 de la presente solicitud

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye seis (6) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 6 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO2011153509 (D1) y POLYMORPHISM IN PHARMACEUTICAL SOLIDS (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 indicar que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador.**

D1 no describe, enseña o sugiere la forma cristalina anhidra del Compuesto A, y mucho menos las excelentes propiedades de la forma cristalina anhidra ilustrada a continuación. D2 no soluciona las deficiencias de D1, aunque enseña técnicas comunes para preparar polimorfos. Como se demuestra a continuación, los expertos en la técnica no conseguirían fácilmente la invención reclamada.

Como se muestra en la Tabla 1A a continuación, el solicitante probó diferentes solventes y concentraciones para la cristalización del Compuesto A sin éxito, dando como resultado solo el Compuesto A amorfo.

Masa del Compuesto A (mg)	Volumen del solvente (mL)	Composición del solvente	Condición	Observación
7.5	1.0	Agua/etanol (90/10 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
8.0	1.0	Agua/dimetilformamida (90/10 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
8.7	1.0	Heptano/tolueno (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
8.7	1.0	Heptano/metil-t-butiléter (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 2 meses
9.5	1.0	Ciclohexano/tolueno (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 27 días
10.5	1.0	Ciclohexano/metil-t-butiléter (98/2 v/v))	Suspensión a temperatura ambiente	Amorfo por XRPD después de 27 días

Dicha dificultad se demostró adicionalmente en el Ejemplo de la descripción:

El compuesto amorfo realizado en el procedimiento anterior (Síntesis C) se usó en un tamiz polimorfo de alto rendimiento (HT). Se observó que el material de partida era amorfo por XRPD. En el experimento de cribado de forma, de **192** condiciones analizadas, se observó solo 1 muestra cristalina que representaba una forma mostrada en la Figura 5 (Forma 2 del compuesto A cristalino). La forma identificada por el cribado HTS no es coherente con el compuesto A cristalino anhidro (Ver página 55, primer párrafo de la solicitud PCT, énfasis añadido por nosotros).

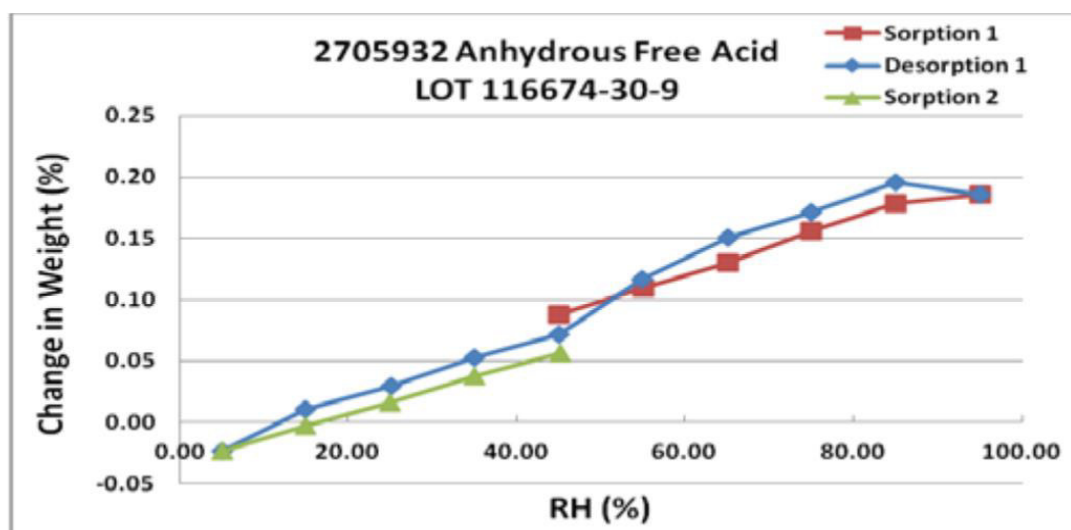
En otras palabras, el uso de diferentes solventes y combinaciones de los mismos, y los métodos de cristalización conocidos no dan como resultado la invención reclamada. El solicitante obtuvo finalmente la forma cristalina anhidra del Compuesto A a partir del etanolato del Compuesto A (página 62, último párrafo y página 63, Tabla 3 de la solicitud PCT) no a partir del Compuesto A amorfo. Dicho descubrimiento es sin duda inventivo.

Propiedades ventajosas de la forma cristalina anhidra del Compuesto A

A continuación, se presentan las siguientes propiedades ventajosas del cristalino anhidro del Compuesto A.

Higroscopicidad

El cristalino anhidro del Compuesto A no es higroscópico con un cambio del 0.2% en peso entre 0 y 95% de humedad relativa a 25°C, como se muestra en los datos siguientes.



Estabilidad de estado sólido

Como se muestra en los datos de estabilidad de sólidos a continuación, la forma cristalina anhidra del Compuesto A es estable en condiciones aceleradas (plato abierto; 25°C / 60% RH, 40°C / 75% RH y 60°C / RH ambiente) para al menos 6 semanas, sin degradación química ni cambios en la forma de los cristales. Por lo tanto, se espera que el cristalino anhidro del Compuesto A sea estable cuando se almacena en condiciones ambientales.

Condición	Vial Abierto/Cerrado	Tiempo (semanas)	Estabilidad
25C / 60% RH	Ambos	6	no se detectaron degradantes sin cambios en la cristalinidad
40C / 75% RH	Ambos	6	no se detectaron degradantes sin cambios en la cristalinidad
60C	ambos	6	no se detectaron degradantes sin cambios en la cristalinidad

Estabilidad de la solución

Como se muestra en los datos de estabilidad a continuación, la forma cristalina anhidra del Compuesto A es estable en varias soluciones bajo diferentes condiciones. No se detectan degradantes después de 14 días a 40°C.

Media*	Temperatura (°C)	Tiempo (días)	Estabilidad
0.3M HCl	40	14	Estable, no se detectaron degradantes
9.5mM amortiguador de fosfato, pH 7	40	14	Estable, no se detectaron degradantes
9.5mM amortiguador de fosfato, pH 12	40	14	Estable, no se detectaron degradantes
0.25mM de óxido de hierro (II), 0.15 H ₂ O ₂	40	14	Estable, no se detectaron degradantes
0.95mM amortiguador de fosfato, pH 7	2X ICH		Estable, no se detectaron degradantes

*Contiene 50% de acetonitrilo, ~50ug/mL 2705932

Adecuado para el desarrollo de fármacos

Debido a la forma sólida ventajosa y la estabilidad de la solución, incluida la higroscopicidad, el cristalino anhidro del Compuesto A es adecuado para un mayor desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer en humanos, como lo demuestran los siete ensayos clínicos en humanos descritos en <http://www.clinicaltrials.gov>, los cuales se adjuntan al presente memorial.

En resumen, el solicitante descubre el cristalino anhidro del compuesto A a través de una extensa investigación. Las propiedades ventajosas del cristalino anhidro del Compuesto A conducen a un mayor desarrollo para uso humano en el tratamiento del cáncer. Por consiguiente, la invención reclamada es inventiva.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, 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 6, 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 6 reivindicaciones.
- Ensayos clínicos.
- Recibo de pago correspondiente a Tasa de modificación a las reivindicaciones.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

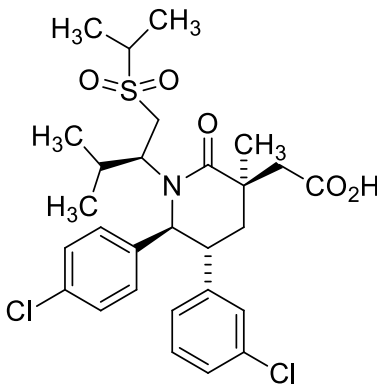
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto, en donde el compuesto es:



caracterizado porque el patrón de difracción de rayos-X en polvo comprende picos en los grados del ángulo de difracción 2-teta en 8.4, 11.6, 12.3, 18.6, 19.0, 21.6, 23.5, 24.4, 29.4 y 30.4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se caracteriza porque tiene un punto de fusión en 161°C.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o 2 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición farmacéutica está en forma de una forma de dosificación sólida.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en donde la forma de dosificación sólida es una cápsula, una tableta, polvo o gránulos.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la forma de dosificación sólida es una tableta.

ClinicalTrials.gov Search Results 08/28/2019

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1	MDM2 Inhibitor AMG-232 and Decitabine in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	Recruiting	No Results Available	•Acute Myeloid Leukemia •Blasts 20 Percent or More of Bone Marrow Nucleated Cells •Recurrent Acute Myeloid Leukemia •Refractory Acute Myeloid Leukemia •Secondary Acute Myeloid Leukemia •TP53 wt Allele •Untreated Adult Acute Myeloid Leukemia	•Drug: Decitabine •Drug: MDM2 Inhibitor AMG-232	•City of Hope Comprehensive Cancer Center, Duarte, California, United States •Los Angeles County-USC Medical Center, Los Angeles, California, United States •USC / Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, California, United States •Keck Medical Center of USC Pasadena, Pasadena, California, United States •University of California Davis Comprehensive Cancer Center, Sacramento, California, United States •University of Kentucky/Markey Cancer Center, Lexington, Kentucky, United States •Johns Hopkins University/Sidney Kimmel Cancer Center, Baltimore, Maryland, United States •Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts, United States •Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, United States •Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States •Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, United States •Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, United States
2	MDM2 Inhibitor AMG-232 in Treating Patients With Recurrent or Newly Diagnosed Glioblastoma	Recruiting	No Results Available	•Glioblastoma •Gliosarcoma •Recurrent Glioblastoma •TP53 wt Allele •Unmethylated MGMT Gene Promoter	•Other: Laboratory Biomarker Analysis •Drug: MDM2 Inhibitor AMG-232 •Other: Pharmacological Study •Radiation: Radiation Therapy	•UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, California, United States •Johns Hopkins University/Sidney Kimmel Cancer Center, Baltimore, Maryland, United States •Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts, United States •Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, United States •Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, United States •Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, North Carolina, United States •University of Pennsylvania/Abramson Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania, United States •University of Pittsburgh Cancer Institute (UPCI), Pittsburgh, Pennsylvania, United States

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
3	MDM2 Inhibitor AMG-232 and Radiation Therapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma	Recruiting	No Results Available	•Soft Tissue Sarcoma	•Drug: MDM2 Inhibitor AMG-232 •Radiation: Radiation Therapy	•Mayo Clinic Hospital, Phoenix, Arizona, United States •Mayo Clinic in Arizona, Scottsdale, Arizona, United States •University of Arizona Cancer Center-North Campus, Tucson, Arizona, United States •University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, United States •Poudre Valley Hospital, Fort Collins, Colorado, United States •Saint Alphonsus Cancer Care Center-Boise, Boise, Idaho, United States •Northwestern University, Chicago, Illinois, United States •Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, United States •Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States •Siteman Cancer Center at West County Hospital, Creve Coeur, Missouri, United States •and 11 more
4	A Phase 1b Study Evaluating AMG 232 Alone and in Combination With Trametinib in Acute Myeloid Leukemia	Completed	No Results Available	•Advanced Malignancy •Cancer •Oncology •Oncology Patients •Acute Myeloid Leukemia	•Drug: AMG 232 •Drug: Trametinib	•Research Site, Birmingham, Alabama, United States •Research Site, Buffalo, New York, United States •Research Site, Charlotte, North Carolina, United States •Research Site, Salt Lake City, Utah, United States •Research Site, Seattle, Washington, United States
5	A Phase 1 Study Evaluating AMG 232 in Advanced Solid Tumors or Multiple Myeloma	Completed	No Results Available	•Advanced Malignancy •Advanced Solid Tumors •Cancer •Oncology •Oncology Patients •Tumors •Glioblastoma •Multiple Myeloma	•Drug: AMG 232	•Research Site, Santa Monica, California, United States •Research Site, Norwalk, Connecticut, United States •Research Site, Boston, Massachusetts, United States •Research Site, Boston, Massachusetts, United States •Research Site, Hackensack, New Jersey, United States •Research Site, New Brunswick, New Jersey, United States •Research Site, New York, New York, United States •Greenville Hospital System, Greenville, South Carolina, United States •Research Site, Greenville, South Carolina, United States •Research Site, Lyon CEDEX 08, France •and 4 more
6	MDM2 Inhibitor AMG-232, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	Recruiting	No Results Available	•Hypercalcemia •Plasmacytoma •Recurrent Plasma Cell Myeloma •Refractory Plasma Cell Myeloma	•Drug: Carfilzomib •Drug: Dexamethasone •Other: Laboratory Biomarker Analysis •Drug: Lenalidomide •Drug: MDM2 Inhibitor AMG-232 •Other: Pharmacological Study	•University of California Davis Comprehensive Cancer Center, Sacramento, California, United States •University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado, United States •M D Anderson Cancer Center, Houston, Texas, United States

	Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
7	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma	Completed	No Results Available	•Advanced Malignancy •Advanced Solid Tumors •Cancer •Oncology •Oncology Patients •Tumors •Melanoma	•Drug: AMG 232 •Drug: Trametinib •Drug: Dabrafenib	•Research Site, Los Angeles, California, United States •Research Site, Aurora, Colorado, United States •Research Site, Boston, Massachusetts, United States •Research Site, Chapel Hill, North Carolina, United States •Research Site, Nashville, Tennessee, United States •Research Site, North Sydney, New South Wales, Australia •Research Site, Melbourne, Victoria, Australia



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0001111
Recibo: 20-85145
Fecha: 22/10/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 457496
CUS: 778591904

Patente PCT
PROCESOS DE FABRICACIÓN Y FORMAS CRISTALINAS DE UN INHIBIDOR DE MDM2

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000