

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. **898** notificado electrónicamente el 2 de febrero de 2021, 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 dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Las reivindicaciones 4, 15, 17 y 19 no se incluyen en esta oportunidad.
- 1.2.** La reivindicación 1 se modifica para especificar que los picos de difracción tienen intensidades relativas superiores al 1% en el área, cuyo soporte se puede encontrar al menos en la página 14, segundo párrafo de la descripción de la presente solicitud. La reivindicación 1 se modifica además para mencionar las características de la antigua reivindicación 4.
- 1.3.** La antigua reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) se modifica para citar “un disolvente polar prótico o aprótico”, cuyo soporte se puede encontrar al menos en la página 13, segundo párrafo de la solicitud presentada. Esta reivindicación se modifica además para mencionar las características de las reivindicaciones anteriores 17 y 19.
- 1.4.** 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

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

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

3. 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:

3.1. El Examinador indica que la reivindicación 1 no es clara ya que se reivindica una forma cristalina sin una caracterización correcta.

A este respecto, se solicita tener en cuenta que de conformidad con la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelos de Utilidad publicado por su Despacho se establece que un polimorfo puede caracterizarse adecuadamente mediante parámetros fisicoquímicos, como el patrón de difracción de rayos X en polvo medido entre 5° , 90° , 2θ (ver página 186 de la Guía). 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 (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción que tienen intensidades relativas mayor a 1% en el área 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 está por lo tanto caracteriza apropiadamente cumpliendo con los requisitos de claridad del artículo 30.

Es de resaltar que la reivindicación 1 se ha modificado para para especificar (a) que las intensidades relativas de los picos de difracción de rayos X de la energía son superiores al 1% en el área y (b) para recitar características de calorimetría diferencial de barrido que caracterizan aún más la forma cristalina reivindicada.

Como se describe en la solicitud presentada en la página 14, segundo párrafo entre otros es bien conocido en el campo del análisis de difracción de rayos X en polvo que las intensidades relativas de los picos dependen de varios factores relacionados a la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, mientras que las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los parámetros experimentales. Por consiguiente, la definición adicional de los picos de difracción reivindicados por las intensidades específicas observadas en la Figura 1 como sugiere la Oficina no mejoraría la claridad de la forma cristalina reivindicada, que ya está definida por las posiciones de los picos de difracción. El solicitante sostiene respetuosamente que el experto en la materia podría identificar correcta e inequívocamente la forma cristalina reivindicada basándose en los picos de difracción de rayos X del polvo y las características de calorimetría diferencial de barrido enumeradas en la reivindicación 1.

- 3.2.** El Examinador objeta que la reivindicación 14 no enumera parámetros particulares para el proceso de elaboración de la forma cristalina reivindicada y, por lo tanto, la descripción no la respalda plenamente.

A fin de superar la objeción, la reivindicación 14 (nueva reivindicación 13) se modifica para especificar que el solvente de (a) es un solvente polar prótico o aprótico, que la temperatura en (a) está entre 60 °C y 95 °C, y que el aislamiento de (c) comprende filtrar, lavar con uno o más solventes, secar al aire o al vacío, o una combinación de los mismos.

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.

4. Determinación del estado de la técnica

Indica el examinador que 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. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

5. 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 cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 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.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por dieciocho (18) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de la modificación voluntaria de las modificaciones.

Señora Directora,

CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una forma de ácido libre cristalina de ácido (2*S*,4*R*)-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 (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción que tienen intensidades relativas mayor a 1% en el área 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 $23,28\pm 0,20$; y (b) un trazo de calorimetría de barrido diferencial registrado a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura entre 214 °C y 218 °C.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, 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 $6,51\pm 0,20$, $11,62\pm 0,20$, $13,05\pm 0,20$, $15,07\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $23,28\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre, $15,72\pm 0,20$, $17,12\pm 0,20$, $20,79\pm 0,20$, $21,10\pm 0,20$, , $24,48\pm 0,20$, $25,81\pm 0,20$, y $26,19\pm 0,20$.

4. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

6. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un antagonista del receptor de AT₁ seleccionado de abitesartan, azilsartan, azilsartan medoxomil, benzylosartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, EXart3an, foartan, Fonsartan, EXP3174 glycylosartan, irbesartan, isoteoline, losartan, medoximil, milfasartan, olmesartan, olmesartan medoxomil, opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartan, telmisartan, zosartan, valsartan, valsartan, zosartan, y valsartan.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, CARACTERIZADA porque además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en una cápsula, comprimido, o suspensión.

9. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación está formulada para liberación inmediata, controlada o retardada.

10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque la cápsula es una cápsula dura que comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

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

13. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:

(a) formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico y un solvente polar prótico o aprotico a una temperatura entre 60°C y 95°C;

(b) enfriar la solución a una temperatura entre -20 °C y 5 °C; y

(c) aislar los sólidos resultantes mediante filtración, lavar con uno o más disolventes, secar al aire o al vacío, o una combinación de estos pasos para producir la forma cristalina.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el solvente es una mezcla de etil acetato y agua, etil acetato, o etanol.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque la temperatura en el paso (a) se encuentra entre aproximadamente 70 °C y 85 °C.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el solvente en el paso (c) es etil acetato y agua, etil acetato o etanol.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, CARACTERIZADO porque el secado bajo vacío se realiza a una temperatura entre 25 °C y 70 °C.

18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el paso (a) comprende formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico, un disolvente y un eliminador de metales a una temperatura entre 60 °C y 95 °C.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0010568

Recibo: 21-38296

Fecha: 12/04/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 523025

CUS: 953907333

Patente PCT

FORMA CRISTALINA 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

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	\$ 171,500	\$ 171,500
TOTAL					\$ 171,500