

Señor  
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E. S. D.

Expediente (Año-Exp) : **2020-NC2020/0009761**  
Respuesta Oficio : **18682**  
Nuestra Ref. : **1332-P**  
Actuación : RESPUESTA EXAMEN DE FONDO (ART 45 D486)

MILENA MEJIA OSORIO, con domicilio en esta ciudad, con identificación CC 42.150.298 y TP 196.033, abogado titulado en ejercicio, obrando en calidad de apoderado del solicitante REATA PHARMACEUTICALS, INC. según poder anexo al trámite administrativo de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento del Examen de patentabilidad del expediente del asunto emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos:

- **Titulo**

El Solicitante acepta la modificación del título sugerida por el Examinador. Por lo tanto, el nuevo título será:

**“CO-CRISTAL DE N-(2-(5(((2R,3R,4S,5R)-3,4-DIHIDROXI-5-METOXI-6,6-DIMETILTETRA-HIDRO-2H-PIRAN-2IL)OXI)-3'-FLUORO-[1,1'-BIFENIL]-2-IL)ETIL)-ACETAMIDA Y L-PROLINA (1:2)”.**



- **Determinación del Estado de la Técnica y Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

En relación con los antecedentes mencionados por el señor examinador, según las aseveraciones relacionadas que afectan el nivel inventivo, nos permitimos aclarar y precisar lo siguiente:

- **Nivel Inventivo (Art 18 D 486):**

El Solicitante observa que el Sr. Examinador retiró todos los rechazos anteriores. En vista de nuestra respuesta anterior, el Sr. Examinador presentó un nuevo rechazo por falta de actividad inventiva basado en el documento **D1** citado anteriormente y el documento **D3 (WO2013/076659)** citado recientemente. El Sr. Examinador citó al documento D3 por su supuesta sugerencia de utilizar L-prolina como co-formador en la preparación de co-cristales de aprepitant. Como explicamos a continuación, el rechazo se basa en inexactitudes fácticas. Además, los documentos D1 y D3 citados no sustentan el motivo del rechazo del Sr. Examinador.

En cuanto a las imprecisiones fácticas, el Sr. Examinador afirmó que un experto buscaría formas óptimas de N-(2-(5-(((3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida conocida a partir de D1 (compuesto amorfo 4 en la solicitud), concluyendo que la identificación de la mejor forma no es inventiva. Por el contrario, las reivindicaciones no se dirigen a un polimorfo del compuesto 4 en sí, sino a un co-cristal de un anómero del mismo (compuesto 4a), específicamente la Forma B.

Una segunda inexactitud fáctica reside en la afirmación del Sr. Examinador de que el Solicitante NO llevó a cabo la síntesis del co-cristal, sino que simplemente identificó su forma más estable. Esta afirmación es claramente errónea: antes de la invención del



**COLOMBIA - Bogotá**

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230  
Parque Central Bavaria,  
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

**COLOMBIA - Medellín**

Cll 11 No 43-B 50  
Ed. Calle 11 Oficina 207,  
El Poblado, Medellín / Colombia.

**USA:**

COL 12010 TM Tamayo  
10000 NW 25 Th St Unit 1 L  
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Solicitante, no existía ningún co-cristal de N-(2-(5-(((2R,3R,4S,5R))-3,4-dihidroxi-5-metoxi-6,6-dimetiltetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi)-3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-il)etil)-acetamida (compuesto 4a en la solicitud). Como se explica con gran detalle en la solicitud, el Solicitante de hecho emprendió la síntesis de varios co-cristales del compuesto 4a, incluido el co-cristal de L-prolina reivindicado del compuesto 4a designado como Forma B. Por lo tanto, el Solicitante no solo inventó una síntesis del co-cristal novedoso, sino que también lo caracterizó.

En nuestra última respuesta, presentamos datos de experimentos *in vivo* que demostraron, y el Sr. Examinador reconoció explícitamente, parámetros superiores de Cmax y AUC para la Forma B reivindicada, en relación con el compuesto amorfo 4a, el Material A y la Forma D. La razón del Sr. Examinador para el presente rechazo parece residir en el reconocimiento de que D3 revela un co-cristal de prolina de otro ingrediente farmacéuticamente activo (API) (aprepitant), y en una revelación adicional en D3 de que los co-cristales pueden manifestar propiedades físicas y químicas mejoradas.

Sin embargo, hemos demostrado que la Forma B tiene una C<sub>máx</sub> y AUC con dosis corregida sorprendentemente altas en comparación con el compuesto amorfo 4a. Los datos deberían establecer un efecto inesperado en comparación con "la técnica anterior más cercana", que es D1 que revela el compuesto amorfo 4. Por lo tanto, parece que el examinador no sabe la razón por la cual los datos *in vivo* en la Forma B son sorprendentes. A continuación, proporcionamos esa razón.

Las solubilidades acuosas más altas de los compuestos amorfos generalmente se correlacionan con biodisponibilidades más altas en comparación con las formas cristalinas del compuesto (consulte la solicitud en el párrafo [00100]):



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230  
Parque Central Bavaria,  
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50  
Ed. Calle 11 Oficina 207,  
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo  
10000 NW 25 Th St Unit 1 L  
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Otra ventaja de los co-cristales de la invención es la biodisponibilidad inesperadamente alta de **4a** de los co-cristales en comparación con **4a** amorfo. Más específicamente, la administración *in vivo* de un co-cristal aumento la biodisponibilidad de **4a** en un factor de 1,5 – 2, en relación con la misma dosis de **4a** amorfo (véanse los Ejemplos 12 y 13). Esta característica de los co-cristales de la invención mucho más sorpresiva en vista de, y de hecho está en contraste con, la observación general de que las formas amorfas de compuestos farmacéuticos son notablemente más solubles y, por lo tanto, más biodisponibles, que sus pares cristalinos. Véase B. C. Hancock et al., Pharm. Res. 17(4) (2000) 397 – 404; B. C. Hancock et al., J. Pharm. Sci. 86(1) (1997) 1 – 12.

**Resumen:** Los experimentos de solubilidad realizados después de la presentación de la solicitud establecieron sorprendentemente una tendencia contraria: el Solicitante determinó que la solubilidad acuosa del compuesto amorfo 4a es esencialmente idéntica a la forma co-cristalina B reivindicada. Sin embargo, a pesar de la similitud en las solubilidades, como detallamos a continuación, la Forma B co-cristal superó con creces al compuesto amorfo 4a en los experimentos *in vivo* que presentamos en nuestra última respuesta.

**Procedimiento general:** El procedimiento general para determinar la solubilidad fue el siguiente: para cada material de prueba, se llenaron tres recipientes con 225 ml de tampón pH 1,2, tampón pH 4,5 y tampón pH 6,8. Se añadieron a cada uno de los recipientes aproximadamente 80 mg del material de prueba, Forma B o compuesto amorfo 4a, respectivamente. Los recipientes se colocaron en un dispositivo de agitación magnético en un baño de agua a 37,0 °C. El contenido de cada recipiente se agitó a 300 rpm durante 4 horas. Además, se agitó durante 4 horas un blanco (control) que constaba de 225 ml de tampón de pH 1,2, tampón de pH 4,5 o tampón de pH 6,8. Se



**COLOMBIA - Bogotá**

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230  
Parque Central Bavaria,  
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

**COLOMBIA - Medellín**

Cll 11 No 43-B 50  
Ed. Calle 11 Oficina 207,  
El Poblado, Medellín / Colombia.

**USA:**

COL 12010 TM Tamayo  
10000 NW 25 Th St Unit 1 L  
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

tomaron submuestras de 2 ml de cada solución de prueba después de 1, 2 y 4 horas, respectivamente. Las muestras se diluyeron en una proporción de 1:1 (v:v) con acetonitrilo y se diluyeron adicionalmente en acetonitrilo/tampón 50/50 (v/v) antes de analizarlas. El pH de cada una de las soluciones de prueba (incluidas las soluciones blanco) se determinó después de la adición del material de prueba y después de cada extracción de muestra.

**Resultados:** La siguiente tabla presenta las solubilidades de la Forma B y el compuesto amorfo 4a en cada momento y pH.

**Tabla. Solubilidades BCS de la Forma B and Compuesto Amorfo 4<sup>a</sup>**

| Tiempo (h) | Solubilidad (mg/mL) |        |         |        |         |        |
|------------|---------------------|--------|---------|--------|---------|--------|
|            | pH 1.2              |        | pH 4.5  |        | pH 6.8  |        |
|            | Forma B             | Amorfa | Forma B | Amorfa | Forma B | Amorfa |
| 1          | 0,3068              | 0,3288 | 0,3512  | 0,2536 | 0,3584  | 0,3196 |
| 2          | 0,3028              | 0,3136 | 0,3660  | 0,3100 | 0,3652  | 0,3432 |
| 4          | 0,2760              | 0,2720 | 0,3692  | 0,3444 | 0,3764  | 0,3492 |

Dentro de los errores de medición estándar, las solubilidades a las 4 horas son generalmente las mismas entre la Forma B y el compuesto amorfo 4a. Por lo tanto, estos resultados son inconsistentes con la tendencia bien conocida de que “las formas amorfas de los productos farmacéuticos son notablemente más solubles. que sus pares cristalinos”. (Solicitud en el párrafo [00100].)

Además, los datos de solubilidad anteriores respaldarían la expectativa de que las biodisponibilidades de la Forma B y el compuesto amorfo 4a son comparables porque sus solubilidades acuosas son comparables. Sin embargo, en sorprendente contraste,



el cocrystal reivindicado de la Forma B exhibe una biodisponibilidad *mucho mayor* que el compuesto amorfo 4a, como lo muestra una Cmax que es aproximadamente 18 veces mayor y un AUC que es aproximadamente 7 veces mayor que para el compuesto amorfo 4a. En consecuencia, los datos de biodisponibilidad y solubilidad juntos constituyen evidencia convincente de resultados sorprendentes que establecen la actividad inventiva de la materia reivindicada.

Finalmente, D3 establece específicamente que el fármaco de interés, aprepitant, tiene poca solubilidad en agua (“prácticamente insoluble”), una característica que llevaría al experto a esperar una baja absorción y una pobre biodisponibilidad (párr. [006]). Presumiblemente por esta razón, el objetivo de D3 era identificar co-cristales de aprepitant en un esfuerzo por mejorar su solubilidad en agua. A diferencia del aprepitant, el compuesto 4a es muy soluble en agua como lo demuestran los datos anteriores. Por tanto, D3 no es aplicable al compuesto 4a.

Por las razones anteriores, el experto en la materia, considerando D1 solo o en combinación con D3, no tendría ningún motivo para preparar un co-cristal del compuesto 4a, como por ejemplo para mejorar la solubilidad en agua. Incluso si hubiera sido obvio fabricar el co-cristal reivindicado de la Forma B, los datos de solubilidad anteriores y los datos *in vivo* de nuestra última respuesta establecen evidencia sorprendente de actividad inventiva suficiente para superar el rechazo.

De acuerdo con las aclaraciones citadas, la presente solicitud de patente de invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial.

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230  
Parque Central Bavaria,  
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50  
Ed. Calle 11 Oficina 207,  
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo  
10000 NW 25 Th St Unit 1 L  
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

la decisión 486 de la Comunidad Andina que a la letra dice: “(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notifica al solicitante dos o más veces (...)” (Subrayado para destacar).

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en la Oficina ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C. o al correo electrónico: [tmtamayo@gmail.com](mailto:tmtamayo@gmail.com).

Del señor Jefe,



MILENA MEJÍA OSORIO,

CC 42.150.298 y TP 196.033 del C.S.J.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230  
Parque Central Bavaria,  
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50  
Ed. Calle 11 Oficina 207,  
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo  
10000 NW 25 Th St Unit 1 L  
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- [info@tmtamayo.com](mailto:info@tmtamayo.com)
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- [www.tmtamayo.com](http://www.tmtamayo.com)