

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

Señor(a)
GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION – PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional	X				
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/014589				
Fecha de Presentación Internacional	5 de febrero de 2015				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Documento	Radicación	Fecha
Descripción:	15-302585-00000-0000	21 de diciembre de 2015
Reivindicaciones:	15-302585-00000-0000	21 de diciembre de 2015
	15-302585-00003-0000	29 de enero de 2016
	15302585	27 de diciembre de 2016
	15302585	31 de mayo de 2017
	15302585	23 de octubre de 2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/937,393 Fecha: 7 de febrero de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/937,404 Fecha: 7 de febrero de 2014	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. Objeto de la invención

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

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, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 8 del Radicado 15302585 del 23 de octubre de 2017.

Título de la solicitud: “POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI) BENZALDEHÍDO”

El problema técnico se refiere a la necesidad de cristales de 2-hidroxi-6 - ((2- (1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il) metoxi) benzaldehído (o Compuesto 1).

Para solucionar este problema la solicitud proporciona cristales no solvatados de 2-hidroxi-6 - ((2- (1-isopropil-1H-pirazol-5-il) piridin-3-il) metoxi) benzaldehído (o Compuesto 1).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con las Clasificaciones Internacionales de Patentes (CIP): A61K 31/4439; A61P 7/06; C07D 401/04.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque menciona que *“el ansolvato cristalino comprende la Forma II, y donde dicha Forma II está caracterizada por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) seleccionado (sic) entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 θ (cada uno +/-0.2 °2 θ).”* Es decir que si *“el ansolvato cristalino comprende la Forma II”*, significaría que el ansolvato es una entidad mayor que la Forma II, que la contiene. Cuando en realidad parece que el ansolvato cristalino **es** la Forma II. Además, afirmar que *“al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) seleccionado (sic) entre (...)”*, significaría que el cristal se caracteriza indistintamente por cualesquiera tres picos, que el lector estuviese en la posibilidad de elegir, cuando en realidad la materia técnica se caracteriza concretamente por los picos que se presentan en el patrón de difracción de rayos X.

La reivindicación 3 es reiterativa porque menciona los mismos picos característicos de la Forma II que ya habían sido mencionados en la reivindicación 1. Se sugiere retirar tal reivindicación.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, es decir el 7 de febrero de 2014.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

D1	WO2013102142	"SUBSTITUTED BENZALDEHYDE COMPOUNDS AND METHODS FOR THEIR USE IN INCREASING TISSUE OXYGENATION"	4 de julio de 2013
D2	El farmacéutico	"Polimorfismo en la industria farmacéutica"	01 de abril de 2007

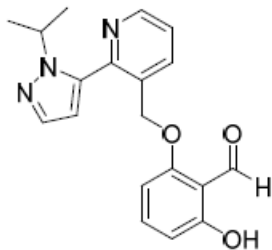
D1¹ enseña benzaldehídos sustituidos y sus derivados, que actúan como moduladores alostéricos de hemoglobina, métodos e intermedios para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una mayor oxigenación tisular (resumen).

D2² enseña que "(...) se han introducido nuevas metodologías de elevada eficacia 'high-throughput' para la cristalización de compuestos, usando un gran número de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente. Estas técnicas se han desarrollado con el objetivo de aportar una herramienta de exploración rápida y económica y, en general, requieren el uso de métodos automatizados que permitan la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos que se realizan de manera sistemática, son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado" (Pág. 62).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:*



donde el ansolvato cristalino comprende la Forma II, y donde dicha Forma II está caracterizada por al menos un pico de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K-alfa) seleccionado entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92 °2 tetha (cada uno ± 0.2 °2 tetha)." (Pág 1 del Radicado 15302585 del 31 de mayo de 2017).

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Cristal no solvatado de:	Compuesto:	
		Metodologías de elevada eficacia 'high-throughput' para la cristalización de compuestos, usando un gran número

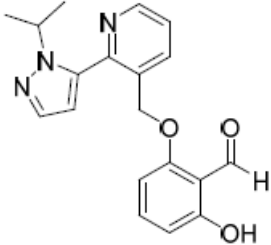
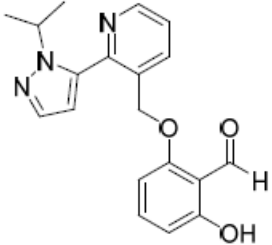
¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130704&C=WO&NR=2013102142A1&KC=A1

²EL FARMACÉUTICO. N°. 373, 1 abril 2007. Polimorfismo en la industria farmacéutica. R. Prohens y C. Puigjaner. Unitat de Química Fina. Serveis Científicotècnics. Universitat de Barcelona. Pág. 62.

³<file:///C:/Users/ogonzalez/Downloads/30513.pdf> "Methods of amorphization and investigation of the amorphous state" TOMA'Z EINFALT, ODON PLANINSEK, KLEMEN HROVAT. Acta Pharm. 63 (2013) 305–334

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

 un pico del PDRX es 13.37°, 14.37°, 19.95° o 23.92 ° 2 tetha (± 0.2)	 (pág. 66, Párr (0178), Ejemplo 18)	de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente; son una herramienta de exploración rápida y económica y, en general, son métodos automatizados que permiten la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos que se realizan de manera sistemática y son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado (Pág 62)
---	---	--

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga un compuesto derivado del benzaldehído que es el mismo compuesto químico reivindicado (Pág. 66, Párr (0178), Ejemplo 18), el cual está destinado al tratamiento de trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una mayor oxigenación tisular (resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto que se da a conocer en D1 consiste en que está caracterizado por un pico del PDRX.

No hay evidencia de que el cristal reivindicado caracterizado por un pico del PDRX proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el de D1. En este orden de ideas, no hay datos en la descripción que presenten algún efecto técnico del cristal reivindicado que no hubiese tenido el compuesto de D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la forma sólida conocida en D1 para proporcionar una forma cristalina del compuesto alternativa.

El documento D2 enseña que las metodologías de elevada eficacia ‘high-throughput’ para la cristalización de compuestos, usando un gran número de condiciones experimentales de concentración, temperatura y tipo de disolvente; son una herramienta de exploración rápida y económica y, en general, son métodos automatizados que permiten la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos que se realizan de manera sistemática y son parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado (Pág 62).

Por lo cual, la persona normalmente conocedora de la materia realizaría el método de cristalización para el compuesto específico que se da a conocer en D1, tal como enseña D2, y experimentaría con diversas condiciones de concentración, temperatura y tipo de disolvente como parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado (D2, Pág. 62); y ante la ausencia de algún efecto sorprendente para la persona versada, se considera que el cristal reivindicado es obvio. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 4 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

La composición de las reivindicaciones 5 a 8, que se caracteriza porque contiene un cristal de las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

De otro lado, es parte de los conocimientos normales de la persona versada que debido al exceso de entropía, entalpía y energía libre, que contribuyen a una mejor solubilidad, el estado amorfo es inherentemente inestable y puede ocurrir la cristalización³ por lo tanto, y dado que el compuesto químico se conoce en D1 y que el cristal reivindicado no proporciona un efecto técnico que sea sorprendente, se infiere que es obvio y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013102142	1 – 15	Nivel Inventivo
D2	El farmacéutico	1 – 15	Nivel Inventivo

El solicitante pide reconsiderar la objeción presentada respecto a la falta de claridad de las reivindicaciones 1 a 5 y agrega que la *“reivindicación 1 ahora recita que el ansolvato cristalino está caracterizado por al menos 3 picos de difracción de rayos X, la reivindicación 2 incluye el pico endotérmico medido por calorimetría diferencial de barrido. Además, la reivindicación 5 incluye todos los picos que se muestran en la FIG. 5, la cual muestra el difractograma de rayos X para la forma II del compuesto 1.”*

Esta Oficina aclara que asiste razón al solicitante, dado que los picos mencionados en la reivindicación 1 modificada caracterizan de manera clara al cristal reivindicado.

El solicitante sostiene que *“D1 no menciona en ningún momento la forma cristalina II del compuesto reclamado en la presenta solicitud, sino solamente hace mención a la forma de sintetizar el compuesto 1 en los ejemplos 17 y 18, sin mostrar en algún punto datos de una forma cristalina preferente del mismo. (...) el único parámetro de caracterización del compuesto 1 en el documento D1 es RMN 1H. Contrario a lo que sucede en la presente solicitud, en donde se muestran la caracterización correcta de la forma II del compuesto 1 de la siguiente manera: el difractograma de rayo X en la figura 5, la forma de obtener la forma cristalina II en las páginas 52 a 55, los datos del termograma en la página 58, y los datos de la calorimetría de diferencial de barrido en la figura 6.”*

Esta Oficina considera que es cierto que D1 no enseña la forma cristalina II de la solicitud; pero sí presenta que el compuesto 1 obtenido en el ejemplo 18 es un sólido amarillo pálido, el cual motiva a la persona versada para que, como parte de sus labores de rutina, determine si este sólido puede cristalizar en forma de otros cristales alternativos.

El solicitante sostiene que *“las diferentes ventajas que tiene esta forma cristalina II sobre las otras tal como lo recita la memoria descriptiva: “...la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del*

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

Compuesto 1 en heptano, que es adecuada para los protocolos de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés). Además, en una realización aún más preferida, la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en agua o la sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua, lo cual reduce o elimina la necesidad de disolvente durante la recrystalización. Por tanto, en algunas realizaciones, la Forma cristalina II del Compuesto 1 comprende menos de 500 ppm, 100 ppm, menos de 50 ppm o menos de 10 ppm de disolvente orgánico. Además, la Forma II tiene menos propensión que el Material N a aglomerar al reducir su tamaño, p. ej., al molerlo. Como tal, la Forma II tiene una fluidez mayor que el Material N.”

Esta Oficina observa que no es una ventaja del producto reivindicado, el cristal II, el hecho de que el cristal II se pueda obtener a partir de una suspensión que contiene la base libre del compuesto en heptano o en agua; o la sal clorhídrica del compuesto en agua, dado que el heptano y el agua son solventes normalmente utilizados para cristalizar compuestos. Y en lo relativo al bajo contenido de solvente, dado que trata sobre el grado de pureza del cristal, se considera que no es un factor que le conceda carácter inventivo.

De otro lado, respecto a la afirmación según la cual *“la Forma II tiene menos propensión que el Material N a aglomerar al reducir su tamaño, p. ej., al molerlo. Como tal, la Forma II tiene una fluidez mayor que el Material N.”*; esta Oficina se aclara que realizar los ensayos de cristalización y elegir la forma más estable, que en este caso es la Forma II, como se explica en la descripción: *“la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N.”* (descripción de la solicitud, Pág 3, Párr [0009]), es obvio y está al alcance de los conocimientos normales de la persona versada en la materia.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

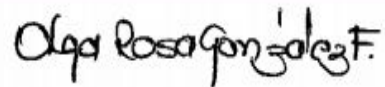
Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Oficio N° 283

Ref. Expediente N° 15302585

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Elaborado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Aprobado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA