

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**Trámite: 11**  
**Evento: 378**  
**Actuación: 444**

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: PI.-**GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.** -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHÍDO**". -Clase **A61K 31/4439**.-Expediente número **15-302.585.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 10 de enero de 2018 y a mi solicitud de prórroga del 04 de abril de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **283** en relación con la Claridad y el Nivel Inventivo del capítulo reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

### 3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

#### 3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

En primer lugar, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en la que se ha modificado el conector abierto “comprende” por un conector tipo cerrado como es “consiste”. Adicionalmente, se ha definido que el ansolvato cristalino está ahora definido por los cuatro picos de difracción de rayos X en polvo.
- ✓ **Nueva reivindicación 4:** Corresponde a la reivindicación 5 actualmente presentada, en la que se ha incluido la estructura del ansolvato cristalino del compuesto 1.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 2, 3, y 5 a 7:** Corresponden a las reivindicaciones 2, 3, 6 a 8 actualmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito aclarar que **la reivindicación 3** ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Además el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa el ansolvato cristalino del compuesto 1 y composiciones farmacéuticas que lo comprenden, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

### 3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, la señora Examinadora afirma lo siguiente:

- ✓ *“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 Ka) seleccionado (sic) entre 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2θ (cada uno +/-0.2 °2θ).”. 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 Ka) 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.”*

Con respecto a la anterior objeción, me permito aclarar que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de hacer más clara la definición del cristal reclamado, particularmente, se ha cambiado el conector “comprende” por “consiste” y se ha definido que el cristal se caracteriza por los cuatro picos de difracción de rayos X mencionados en la reivindicación. Por tanto, atentamente solicito que dicha objeción sea retirada.

- ✓ *“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”.*

Con respecto a la anterior objeción, me permito aclarar que la reivindicación 3 actualmente presentada ha sido eliminada del documento modificado. Consecuentemente, considero que dicha objeción ha sido superada.

En este sentido, el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones de claridad y concisión presentadas por la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

#### 4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Examinadora considera que la materia reclamada en la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo teniendo en cuenta las enseñanzas de los documentos WO2013102142 **(D1)** y Polimorfismo en la industria farmacéutica **(D2)**.

En conexión con lo anterior, la Examinadora asegura con respecto a la reivindicación 1 que:

*“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."*

#### **4.1. Carencia de motivación en el análisis de nivel inventivo planteado por este Despacho:**

En primer lugar, me permito respetuosamente manifestar mi desacuerdo con las afirmaciones de la examinadora respecto a la obviedad de la presente invención. Particularmente, la afirmación de la examinadora según la cual un experto en la técnica podría llegar al polimorfo reivindicado como *"...parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado"* es, a todas luces, incorrecta.

Me permito llamar la atención de la examinadora sobre la publicación adjunta: Bučar *et al.*, "Disappearing Polymorphs Revisited," 2015, 54(24), 6972-6993, en la cual se divulga que *"No existe una estrategia estándar o una receta infalible para la búsqueda de formas cristalinas"*<sup>1</sup> (Página 6988 Columna izquierda). Dicho documento también afirma que *"Una amplia gama de técnicas de cristalización generalmente se emplea para buscar la forma cristalina más estable en cientos o (en algunos casos) miles de intentos experimentales"*<sup>2</sup> (Página 6973 columna izquierda).

De esta manera, resulta evidente que la examinadora confunde dos conceptos muy distintitos. Si bien la invención "es posible" tal como lo demostró la solicitante al obtener el

---

<sup>1</sup> "There is no standard strategy or foolproof recipe for the search for crystal forms"

ansolvato reclamado, dicho hecho no es equiparable a que “es obvio” obtener el cristal de la invención. Particularmente, la examinadora falla completamente en proveer una motivación verdadera de la obviedad de la invención, y se limita a demostrar que la misma “es posible” dadas las técnicas conocidas en el campo farmacéutico.

Tal como define el numeral 2.13.2 de la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” emitida por este Despacho, *“Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema.”* (Énfasis añadido)

En este sentido, resulta evidente que la divulgación general de D2 respecto a las metodologías ‘highthroughput’ para la cristalización de compuestos resultan insuficientes para demostrar la obviedad de la invención, toda vez que el experto en la materia se vería enfrentado a un gran número de posibles cristales, y no tendría motivación alguna para seleccionar el cristal particular divulgado en la presente invención dadas sus inusuales características, las cuales han sido divulgadas únicamente en la presente solicitud.

#### **4.2. Sobre la evaluación incorrecta de este Despacho de los avances divulgados en la invención.**

La examinadora alega que *“no hay datos en la descripción que presenten algún efecto técnico del cristal reivindicado que no hubiese tenido el compuesto de D1.”*

En primer lugar, me permito señalar que el documento D1 no divulga la forma II reclamada en la presente 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.

Adicionalmente, me permito reiterar que el único parámetro de caracterización del compuesto 1 en el documento D1 es RMN <sup>1</sup>H. Contrario a lo que sucede en la presente solicitud, en donde se demuestra la obtención de la forma II del compuesto de formula I, así como caracterización correcta de la misma de la siguiente manera: el difractograma de rayo X en la figura 5, el método para 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.

---

<sup>2</sup> “A broad range of crystallization techniques is generally employed to search for the most stable crystal form in hundreds or (in some cases) thousands of experimental attempts.”

Ahora bien, la página 6 de la presente solicitud divulga que "*La Forma cristalina II presenta varias ventajas en comparación con la Forma cristalina I o el Material N*". En este sentido, reiterando lo establecido en el memorial presentado ante este Despacho el 23 de Octubre de 2018 como respuesta al Oficio N 8320, la Forma II puede fabricarse más fácilmente que la Forma N, hecho que no es despreciable, particularmente porque la inesperada sencillez en elaboración del polimorfo conduciría a una reducción importante de tiempo y costos a nivel productivo.

Adicionalmente, el Ejemplo 29 de la presente solicitud divulga que la Forma II exhibe buena estabilidad física dados los resultados de DSC, la estabilidad a 40°C/75% de humedad relativa. Por otra parte, el Ejemplo 28 divulga que "*Esto concuerda con las conclusiones que se discuten en la presente, en las que la Forma II de la base libre es más estable que la Forma I de la base libre a estas temperaturas [25 °C/60%RH]*" (Página 62).

Además, el ejemplo 30 de la página 63 establece que, aunque "*La Forma N es termodinámicamente más estable que la Forma II a temperaturas menores o iguales a 20°C.*", la Forma II es la forma termodinámicamente más estable en relación con la Forma I y la Forma N (también denominada Material N) a temperaturas más altas tal como se divulga en la página 17 de la descripción:

*"La Forma II y el Material N son enantiotrópicos a una temperatura de transición (de aproximadamente 42 °C). Por debajo de esta temperatura de transición, el Material N de la base libre del Compuesto 1 es la forma más estable termodinámicamente en comparación con las Formas I y II. Por encima de esta temperatura de transición, **la Forma II de la base libre del Compuesto 1 es la forma más estable termodinámicamente en comparación con la Forma I y el Material N.**"* (Énfasis añadido)

En vista de estos resultados, contrario a lo afirmado por la Examinadora, un experto en la materia no encontraría obvio seleccionar la Forma II, que es menos estable termodinámicamente a temperatura ambiente que la Forma N, como una forma cristalina para un mayor desarrollo.

En este sentido, me permito señalar que la examinadora no admitió los datos anteriormente mencionados como evidencia de las ventajas del cristal de forma II reclamado, arguyendo que "*es obvio y está al alcance de los conocimientos normales de la persona versada en la materia*" obtener dichos resultados. Sin embargo, **la examinadora no proporciona ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia seleccione la Forma II sobre las cientos posibles mediante la aplicación de las técnicas divulgadas en D2, y por tanto su análisis falla en demostrar que la invención es obvia y no solo posible.**

De hecho, me permito resaltar que dadas las propiedades termodinámicas de la Forma II, uno habría esperado que la Forma II se convirtiera a la Forma N a temperatura ambiente. **Sin embargo, el solicitante encontró que la Forma II no muestra cambios polimórficos, absorción de agua o degradación a 25°C/60% de humedad relativa ("RH") durante 2 años. El solicitante también ha encontrado que la Forma II no muestra absorción de agua, degradación o cambio polimórfico a 40°C/75% de HR durante 6 meses.**

#### ***4.3. De la inapropiada aplicación del método problema solución al análisis de nivel inventivo.***

Con base en estos argumentos, me permito señalar el análisis de la Examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, la Señora Examinadora está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro del documento D1 y las generalidades del documento D2, para intentar construir la materia reclamada de la presente solicitud a partir del conocimiento medio de la persona normalmente versada.

En este sentido, me permito señalar que las modificaciones necesarias para llegar a la forma II reclamada a partir de los documentos del estado de la técnica, de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

De acuerdo a lo anteriormente descrito, me permito resaltar que en ningún punto los documentos D1 y D2, solos o en combinación, sugieren la obtención un ansolvato cristalino del Compuesto 1 con el patrón de difracción de rayos X y el pico endotérmico de la calorimetría diferencial de barrido característicos del mismo. De hecho, no existe ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia, en búsqueda de polimorfos del compuesto 1, seleccionara dichos documentos, los modificara y llegara a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio adjunto con este memorial, y por lo tanto estos no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

#### **5. CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un ansolvato cristalino del Compuesto 1 y composiciones farmacéuticas que lo comprenden, los cuales

están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la forma II que es objeto de la solicitud en estudio de ninguna manera resultaría evidente para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **283**.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **64 y 65** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **7 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el pago por el nuevo Examen de Patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215