

Señor

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

REF: Expediente No. **NC2016/0001345**, solicitud de patente de invención a favor de **SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC** Título: **"HIDRATOS, ACETONA, ETANOL, METANOL, N-BUTANOL, TOLUENO, ACETATO DE ETILO, DIMETILSULFÓXIDO Y SOLVATO DE SULFOLANO Y FORMAS SÓLIDAS AMORFAS DE 2- (TERT-BUTILAMINO) -4 - (1R, 3R, 4R) -3-HIDROXI-4 - METHYLCYCLOHEXYLAMINO) -PYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDA, COMPOSICIONES DE ELLAS Y MÉTODOS DE SU USO"**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 1321 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 12 de febrero de 2018.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Señor Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se han eliminado las reivindicaciones 10 a 36;

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

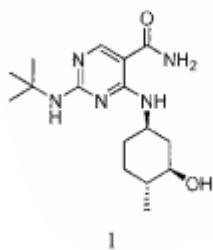
2. Excepción a la Patentabilidad

Con relación a la objeción de Excepción a la patentabilidad de las Reivindicaciones 10 a 36, me permito manifestar, que tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, las reivindicaciones 10 a 36 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por lo anterior, solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

3. Unidad de Invención

Con relación a la falta de unidad de invención de la presente invención, y a la existencia de 9 grupos inventivos, me permito resaltar que, contrario a lo señalado en el Oficio No. 1321, las formas cristalinas reivindicadas en la presente invención comparten un único concepto inventivo, que en este caso corresponde a la cristalinidad de las formas sólidas derivadas del Compuesto 1 específicamente.

En este sentido, me permito resaltar que en el numeral 2.11.1 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se establece que *“La solicitud debe estar relacionada con una sola invención o, en caso de un grupo de invenciones, esas invenciones sólo pueden ser objeto de la misma solicitud si están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo general.”*, por lo tanto, y pese a que cada forma cristalina de la presente invención se caracteriza por tener picos específicos en su patrón de difracción en polvo por rayos X, todas comprenden una estructura ordenada (cristales), y se derivan de un mismo compuesto, en este caso del compuesto 1



Adicionalmente, me permito resaltar que las formas sólidas aquí reclamadas resultan útiles para tratar o prevenir una condición específica mediante la inhibición de la ruta JNK, característica técnica nueva e inventiva que de igual manera debe considerarse común a todas las formas sólidas reclamadas por la presente invención. En este sentido, no es posible que la definición y la caracterización mediante parámetros fisicoquímicos de las formas cristalinas de la presente invención, resulte en una falta de unidad de invención.

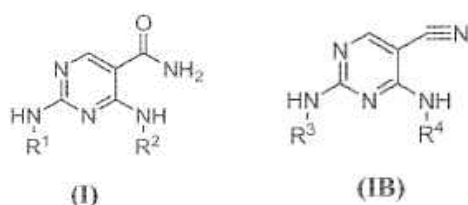
Por lo anterior, una persona medianamente versada en la materia, entendería que las reivindicaciones 1 a 9 comparten una misma característica técnica y por ende la unidad de invención debería ser reconocida. Por lo tanto, de manera atenta solicito que las objeciones a este respecto sean retiradas.

4. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 1321, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se encuentra dirigida a formas cristalinas estables del Compuesto I, caracterizadas por picos concretos de un patrón de difracción en polvo por rayos X, y que actúan para prevenir una condición que puede tratarse por inhibición de una ruta JNK. En sí, las formas sólidas del Compuesto 1 son útiles para tratar o prevenir trastornos como fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía de aloinjerto crónica, rechazo mediado por anticuerpo, lupus, trastornos fibróticos hepáticos, o diabetes y/o síndrome metabólico que lleva a trastornos fibróticos hepáticos.

Ahora, contrario a las enseñanzas de la presente invención, me permito resaltar que D1 se dirige a compuestos de diaminopirimidina que se caracterizan por tener las siguientes



estructuras: o

Asimismo, D1 divulga composiciones que comprenden una cantidad eficaz de estos compuestos y métodos para tratar o prevenir trastornos fibróticos hepáticos o una afección tratable o prevenible mediante la inhibición de un vía JNK.

Por otro lado, me permito manifestar que el documento D2 corresponde a un compendio general de polimorfos que trata temas amplios tales como: parámetros termodinámicos y teóricos, métodos computacionales, métodos de preparación de polimorfos y formas alternativas sólidas, aspectos estructurales de los mismos, entre otros temas que son comúnmente conocidos en campos técnicos que involucran estas estructuras sólidas.

En este sentido, al comparar las divulgaciones de los documentos del arte previo citados y la presente invención, tal y como lo reconoce el Examinador, la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que D1 no hace referencia alguna a una forma cristalina del compuesto 2-(ter-butilamino)-4((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4 metilciclohexilamino) pirimidin-5-carboxamida. Es más, la única referencia de D1 hacia este compuesto, **más no a formas cristalinas del mismo**, se encuentra en el Ejemplo No. 32 de dicho documento.

Así las cosas, y considerando que el Examinador asegura que una persona medianamente versada en la materia en búsqueda de solucionar el problema técnico de la presente invención, buscaría los diferentes cristales del compuesto 2-(terbutilamino)-4((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4 metilciclohexilamino) pirimidin-5-carboxamida para llegar a la materia reclamada con la expectativa de modificar propiedades fisicoquímicas, tales como la estabilidad, higroscopicidad y solubilidad, entre otras, me permito resaltar que una forma cristalina **no** es predecible, ni tampoco la existencia de formas cristalinas de un compuesto concreto. Es más, dicha persona versada en la materia no podría tener la expectativa de que un proceso de preparación de un compuesto puntual sea exitoso y más aún con la obtención de una forma cristalina.

De hecho, autores como Braga y Grepioni (2005)¹, Jones et al. (2006)², Price, (2004)³ y Bernstein (2004)⁴ mencionan que hoy en día no es posible predecir todos los polimorfos de un producto farmacéutico en desarrollo. De hecho, si lográramos tal predicción con antelación, esto correspondería a un gran avance para la industria farmacéutica. En este sentido, el hecho de considerar que una persona normalmente versada en la materia se sentiría motivada a modificar divulgaciones como las de D1 y D2 no sería probable, ya que el trabajo a nivel de laboratorio para obtener tan sólo una forma cristalina de un compuesto específico, implica demasiados ensayos y pruebas.

Adicionalmente, me permito resaltar que las formas sólidas cristalinas reivindicadas en la presente invención muestran propiedades ventajosas, en comparación con la forma sólida de D1. Particularmente, los puntos de fusión de las formas cristalinas A-I de la presente invención se encuentran entre 213 y 224 °C y la temperatura de transición vítrea de la forma amorfa está en 106.6 °C. Por lo anterior, una persona medianamente en la materia sabría que las formas cristalinas A-I son más estables térmicamente que la forma amorfa en vista de sus puntos de fusión tan altos.

Así, dicha persona medianamente versada en la materia sabría que la estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo es deseable y proporciona ventajas técnicas sobre formas menos estables térmicamente. En sí, cualquier descomposición o cambio en la composición de un ingrediente farmacéutico activo puede provocar toxicidad imprevista o actividad biológica alterada. Por lo tanto, es de resaltar que las formas sólidas del Compuesto 1 de la presente invención al caracterizarse por ser útiles como ingredientes farmacéuticos

¹ “*Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering polymorphism*”, DOI: 10.1039/b504668h

² “*Pharmaceutical Cocrystals: An emerging Approach to Physical Property Enhancement*”, DOI: 10.1557/mrs2006.206

³ “*The Computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism*”, DOI: 10.1016/j.addr.2003.10.006

⁴ “*Crystal Structure Prediction and Polymorphism*”, American Crystallographic Association, 2004, 39, 14-23

activos y más aún al tener aplicabilidad en inhibir una cinasa en una célula que expresa la cinasa, por ejemplo JNK1 o JNK2, deben ser consideradas inventivas.

Es más, al notar que D1 no enseña, ni tampoco sugiere una forma cristalina del compuesto 1 con los mismos picos característicos del patrón de difracción en polvo por rayos X mencionados en las reivindicaciones 1 a 9, **no es posible** que una persona medianamente versada en la materia se sintiera motivada a modificar la divulgación de D1, empleando las enseñanzas generales de D2, para obtener las formas cristalinas de las reivindicaciones 1 a 9 de la presente invención. Incluso, dicha persona versada en la materia tampoco tendría expectativas razonables de éxito con respecto a la preparación de las formas cristalinas.

En consecuencia, es claro que el Examinador únicamente considera el hecho que el documento D1 divulga el compuesto 2-(ter-butilamino)-4((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4 metilciclohexilamino) pirimidin-5-carboxamida en forma sólida, así como que D2 menciona que la obtención de los diferentes cristales de un mismo compuesto requiere investigación para poder desarrollar composiciones de un compuesto activo, lo que de cierta manera corresponde a un análisis en retrospectiva.

Es más, como prueba de que el Examinador realiza un análisis en retrospectiva, solo basta con mirar el problema técnico que se sugiere en el Oficio No. 1321: *“Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la obtención de **una forma sólida alternativa de compuesto 2-(ter-butilamino)-4((1R,3R,4R)-3-hidroxi-4 metilciclohexilamino) pirimidin-5-carboxamida**”*. Evidentemente, el Examinador incluye la solución (formas sólidas cristalinas del compuesto 1), por lo que entonces, la presente invención parecería obvia a la luz del arte previo. Es decir, si el problema a resolver es el mencionado antes, significa que la persona medianamente versada en la materia fue sesgada por el conocimiento de la presente invención, ya que las formas cristalinas del compuesto 1 reclamadas son la solución a la necesidad de proporcionar moduladores de cinasas nuevas, por ejemplo, moduladores JNK, y en particular formas sólidas de aquellos moduladores de cinasas, más no el problema en sí.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41