

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

Señor
GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X
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

Descripción	15302585	21 de diciembre de 2015
Reivindicaciones:	15302585	21 de diciembre de 2015
	15302585	29 de enero de 2016
	NC2016/0005881	27 de diciembre de 2016
	15302585	23 de octubre de 2017
	15302585	22 de mayo de 2018
	NC2018/0005931	8 de junio de 2018
Respuesta del solicitante:	15302585	23 de octubre de 2017
	15302585	22 de mayo de 2018
Prioridades:	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	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud 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 con radicado NC2018/0005931 del 8 de junio de 2018 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

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 3 del capítulo reivindicatorio (Radicado 15302585 del 8 de junio de 2018).

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” (Rad. 15302585 del 21 de diciembre de 2015).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una forma cristalina del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, que sea estable, se fabrique de forma reproducible y tenga propiedades fisicoquímicas favorables para su uso como agente terapéutico.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona la un ansolvato cristalino del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 401/04, A61P 7/06, A61K 31/4439.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque no caracteriza apropiadamente el polimorfo de la solicitud ya que apenas referencia 4 picos de difracción de rayos X en polvo. Se invita al solicitante a caracterizar el cristal de la solicitud de forma apropiada por sus características técnicas esenciales, tales considerando que el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

La reivindicación 3 no es clara porque hace referencia a la descripción, según la expresión "un patrón de difracción de rayos X (radiación Cu K α) substancialmente similar al de la FIG. 5". Se sugiere eliminar la referencia a "la FIG. 5" y caracterizar de forma apropiada la Forma II del compuesto de la solicitud.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad: 7 de febrero de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

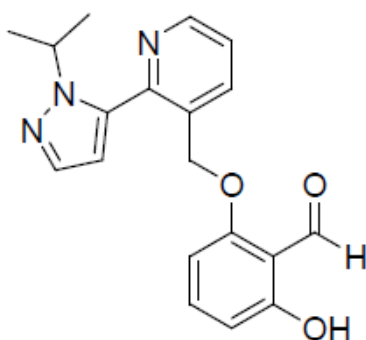
El documento D1¹ divulga compuestos de benzaldehído sustituidos y sus análogos respectivos, en el tratamiento de desórdenes de procesos biológicos asociados a la hemoglobina, como expresión de hemoglobina S (HbS) (Resumen).

El documento D2² divulga cómo las metodologías de alta eficiencia (high-throughput) en la cristalización de compuestos, constituyen una simplificación introducida a las actividades de rutina para conocer las propiedades cristalinas de los sólidos, como el polimorfismo.

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:



Compuesto 1

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2013102142A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20130704&DB=&locale=en_EP

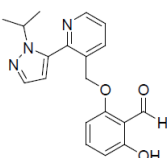
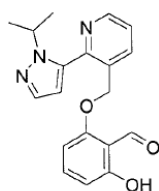
². Polimorfismo en la industria farmacéutica. R. Prohens y C. Puigjaner. EL FARMACÉUTICO, 2007. N°. 373, Pág. 62.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

que consiste en la Forma II, y donde dicha Forma II está caracterizada por los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 θ (cada uno ± 0.2 °2 θ).” (Radicado N° NC2018/0005931 del 8 de junio de 2018).

Características esenciales	D1	D2
Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:  Compuesto 1	 Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	Metodologías de elevada eficacia “highthroughput” 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.
Forma II	Sólido de color amarillo claro de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	
Picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2θ (cada uno ± 0.2 °2θ)	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.96 (s,1H), 10.40 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 6.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 1.8 Hz,1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (s,2H), 4.67 (sep, J = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J =6.6 Hz, 6H). Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67	
		Pág. 62

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un sólido de color amarillo claro de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

43, Ejemplo 18, Pág.67); en el tratamiento de desórdenes de procesos biológicos asociados a la hemoglobina, como expresión de hemoglobina S (HbS) (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que la solicitud divulga la forma cristalina que es el ansolvato que presenta los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 θ (cada uno $\pm$ 0.2 °2 θ).

No hay evidencia de que dicha forma cristalina, de tales picos de difracción de rayos X proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto de D1.

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

Sin embargo, el documento D2 enseña que el fenómeno de polimorfismo se produce bajo condiciones experimentales (temperatura, tipo de disolvente, velocidad de evaporación o de enfriamiento), que resultan en una amplia gama de posibilidades; por lo que se usan metodologías de elevada eficacia (highthroughput), que permiten una exploración rápida y económica. Además indica que mediante la aplicación de dichos métodos automatizados se simplifica la preparación de miles de experimentos de cristalización simultáneos, a tal punto que la obtención de polimorfos se consideraría parte de la rutina en las fases tempranas del desarrollo de un principio activo (Pág. 62).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas del documento D2 y la experimentación de rutina con diversas condiciones de temperatura y tipo de disolvente, en la obtención del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

Adicionalmente se encuentra ampliamente divulgado por el estado de la técnica que de acuerdo a los conocimientos en termodinámica, los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³, por lo que 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.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013102142	1 a 3	Nivel Inventivo
D2	El farmacéutico	1 a 3	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

El señor solicitante manifiesta que se encuentra en desacuerdo con las afirmaciones que sustentan la obviedad de la presente invención, indicando que “(...) *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*”.

Se aclara que no existe efecto sorprendente en el hecho de comprobar una propiedad que tiene una alta probabilidad de éxito de ser encontrada; ya que el polimorfismo es una característica inherente del compuesto en su forma sólida y la existencia de técnicas de rutina, junto a la alta probabilidad de encontrar mejores propiedades para una entidad química, motivaría al experto en la técnica a aplicar dichas técnicas y obtener el cristal de la solicitud. Considerando adicionalmente que se encuentra ampliamente divulgado por el estado de la técnica, que de acuerdo a los

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.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

conocimientos en termodinámica, los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar.

El solicitante llama la atención sobre la publicación Bučar et al., “Disappearing Polymorphs Revisited,” 2015, 54(24), 6972-6993, en la que, según él, *“se divulga que “No existe una estrategia estándar o una receta infalible para la búsqueda de formas cristalinas¹” (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 experimentales²” (Página 6973 columna izquierda)”.*

Se resalta que encontrar una nueva propiedad de una sustancia ya conocida, no hace inventiva a la sustancia, incluso cuando se requiera experimentación; ya que la persona normalmente versada en la materia no sólo está en la capacidad de trasladar características de un desarrollo a otro del estado de la técnica, para llegar al objeto de la solicitud en estudio; sino que también debe poder valerse de la aplicación de técnicas experimentales, de rutina en el estado de la técnica; que sumadas a la alta probabilidad de encontrar una propiedad intrínseca de un compuesto, lo lleven al objeto de la solicitud.

El solicitante esgrime que *“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 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”.*

Se aclara que no hay duda en que las expresiones “es posible” y “es obvio” son conceptos distintos. Sin embargo, este despacho invita al solicitante a comprender que frente a la ausencia de efecto técnico sorprendente del ansolvato de la solicitud, para una persona versada en la materia, es obvio que a partir de los conocimientos técnicos que existían a la fecha de determinación del estado de la técnica, se llegaría a la forma cristalina ansolvato de la solicitud. Es decir que a las luces de los experimentos y los resultados descritos en la solicitud:

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

1. Es evidente la ausencia de aplicación de la creatividad humana: No existe actividad inventiva porque el ansolvato de la solicitud se deriva del estado de la técnica; ya que en la solicitud, el compuesto divulgado en D1 es estudiado a través de la aplicación estándar de procedimientos de rutina; referentes a la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), que evidenció respecto al compuesto divulgado en D1:
 - a. Que presentaba tres formas cristalinas, donde el “El Material N parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente” (Descripción, Pág. 59, Párrafo 3).
 - b. Que “sobre la base de los calores de fusión y las fusiones determinados por DSC, el Material N es enantiotrópico respecto a la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (T^{N-II})” (Descripción, Pág. 59, Párrafo 3). T^{N-II} es la “Temperatura de transición estimada”, la cual se calcula con los experimentos atrás mencionados, mediante una ecuación matemática para esto desarrollada en la técnica. En la solicitud se encuentra que “entre el Material N y la Forma II, la ecuación estima una temperatura de transición de 42 °C” (Descripción, Pág. 60, Párrafo 1).
 - c. Que las tres formas cristalinas se presentan según la temperatura, de forma espontánea, sin aplicación de la inventiva humana y sí mediante la aplicación de DSC, así:

Rango de temperatura*	Estabilidad relativa	Comentarios
Por debajo de 6 °C	$N > II$	No se establecen relaciones con la Forma I por debajo de esta temp.
Entre 6 °C y T^{N-II}	$N > II > I$	-
Por encima de T^{N-II}	$(II > N) \text{ y } (II > I)$	No se establece relación entre la Forma I y el Material N por encima de esta temp.

* T^{N-II} se estima que es próxima a 42 °C

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

Es decir que, al ser el polimorfismo una propiedad intrínseca de un compuesto, evidenciar la diversidad de cristales que éste presenta, aplicando condiciones experimentales derivadas del estado de la técnica, como la DSC; así como usar técnicas de detección conocidas como la difracción de rayos X para apoyar este conocimiento, son evidencia de la falta de aplicación de la creatividad humana para llegar al ansolvato de la solicitud.

2. No hay efecto técnico sorprendente en las conclusiones sobre la estabilidad de las formas cristalinas de la solicitud, respecto al compuesto divulgado en D1; ya que:
 - a. Ni siquiera a las condiciones de solvente y temperatura presentadas en la solicitud (hexano; -20 °C, -10 °C, 0 °C, 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C y 50 °C – Ejemplo 30, Página 63), el ansolvato reivindicado (“Forma II”) demostró ser la forma más estable a cualquiera de las temperaturas evaluadas; por el contrario, como se indica en la descripción: “en cada caso, se observó una conversión significativa en la Forma N.”
 - b. En los resultados de estabilidad termodinámica relativa de las Formas N y II polimórficas, del Ejemplo 30: “Es probable que una relación enantiotrópica entre las dos formas exhiba equivalencia en la estabilidad termodinámica a ca. 30-40 °C”
 - c. “El Material N parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente.” (Ejemplo 23, Pág. 59, Párrafo 3).
 - d. “La Forma II está relacionada enantiotrópicamente con el Material N, siendo esta la forma termodinámicamente estable por encima de una temperatura de transición estimada de 42 °C.” (Ejemplo 23, Pág. 57, Párrafo 3). Siendo éste el único resultado donde la “Forma II” es la más estable, tampoco es un efecto técnico sorprende; ya que para que este ansolvato resuelva el problema técnico formulado, requiere su disposición a temperaturas inferiores a 42°C, como a condiciones de administración a un paciente; inclusive la temperatura corporal a la que va a ejercer su actividad es esperada como inferior a 42°C; por lo que este resultado no implica un avance a la técnica y no tiene un efecto técnico sorprendente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

De tal forma, para la persona normalmente versada en la materia el ansolvato reclamado en la solicitud proviene de derivaciones elementales de lo ya existente, se aplican los métodos comunes y al no poseer un efecto técnico sorprendente, es obvio.

El solicitante indica que *“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)”*

Como se explicó en el argumento anterior, la descripción de la solicitud no evidenció requerir pasos adicionales a los del estado de la técnica para llegar al ansolvato de la solicitud. Además, no hubo efecto técnico sorprendente por los resultados presentados en la presente solicitud.

El solicitante ratifica que *“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.*

Se aclara al solicitante que el cristal particular divulgado en la solicitud como “Forma II” fue seleccionado siguiendo el raciocinio sugerido por el estado de la técnica; en el que la motivación es que de acuerdo a los conocimientos en termodinámica, los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³.

El cristal divulgado en la solicitud fue seleccionado entonces de forma obvia, ya que en ausencia de la demostración de efecto técnico; de las únicas tres fases cristalinas encontradas por estudios de rutina (DSC) para el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, las únicas no amorfas son las denominadas por el solicitante como “Forma I” y “Forma II”; pero según los resultados se observó que la “Forma II” (reivindicada) prevalece cuando se encuentra

Página 11 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

en mezcla con la “Forma I”, a temperatura ambiente, 6 y 57 °C (Ejemplo 26, Pág. 61, Párrafo 2); por lo cual la persona normalmente versada en la materia tiene toda la motivación para seleccionar el cristal reivindicado en la solicitud. Cabe resaltar que la prevalencia de cierta fase cristalina sobre las otras, obedece a las propiedades intrínsecas del compuesto y no son el resultado de la creatividad humana; ya que el uso de los distintos solventes y temperaturas para el estudio de fases cristalinas hacen parte de la rutina de la persona versada en la materia. Al respecto se hace necesario hacer notar al solicitante sobre la siguiente Interpretación prejudicial del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". (Proceso 12-IP-98, publicado en la G.O.A.C. N°. 428 de 16 de abril de 1999, caso: COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULASA).

En respuesta a las objeciones elevadas en el Oficio 8320, el solicitante esgrime 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 1H. Contrario a lo que sucede en la presente solicitud, en donde se demuestra la obtención de la forma II del compuesto de fórmula 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

Página 12 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

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 reitera que a pesar de ser cierto que D1 no enseña la forma cristalina II de la solicitud; sí presenta que el compuesto 1 obtenido en el ejemplo 18 es un sólido amarillo pálido. De forma que considerando además que los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³, la persona versada tendría motivación para que, como parte de sus labores de rutina, determine los cristales que presenta el compuesto divulgado en D1.

El solicitante indica que “ (...) 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: (...)”

Se recalca que a pesar de estos argumentos, el ansolvato de la solicitud (Forma II) no resuelve algún problema técnico; ya que para ello, requiere su disposición a temperaturas inferiores a 42°C, ya sea a condiciones de administración a un paciente (temperatura ambiente), e inclusive a la temperatura corporal a la que va a ejercer su actividad (37 °C). Además, a las temperaturas a las que se hará dicha disposición, inferiores a 42 °C, la fase más estable es la “Forma N”. De esta forma, dichos resultados son apenas lecturas de las propiedades fisicoquímicas del ansolvato que no implican un avance en la técnica, por lo que no tienen un efecto técnico sorprendente.

El solicitante manifiesta que “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.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

Se reitera que seleccionar la “Forma II” se hace obvia, toda vez que los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³; y que de las únicas tres fases cristalinas encontradas por estudios de rutina (DSC) para el compuesto de la solicitud, las únicas no amorfas son las denominadas por el solicitante como “Forma I” y “Forma II”. Y dado que entre estas dos la que prevalece es la “Forma II” (reivindicado); la persona normalmente versada en la materia seleccionaría de forma obvia el ansolvato reivindicado en la solicitud.

El solicitante finalmente añade a su argumento de *“evaluación incorrecta de los avances divulgados en la invención”* 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.*

Este Despacho insiste en que dadas las justificaciones y explicaciones de los argumentos atrás resueltos, no existe error en afirmar que llegar al ansolvato de la solicitud es obvio y está al alcance de los conocimientos normales de la persona versada en la materia.

El solicitante dice que *“(…) 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

Página 14 de 16

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

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."

Se aclara que existe error en la afirmación del solicitante, toda vez que como ya fue dicho en respuesta a los anteriores argumentos; dada la ausencia de efecto técnico sorprendente del ansolvato de la solicitud, para una persona versada en la materia, es obvio que a partir de los conocimientos técnicos que existían a la fecha de determinación del estado de la técnica, se llegaría a la forma cristalina ansolvato de la solicitud.

Considerando que de acuerdo a los conocimientos en termodinámica, los sólidos amorfos poseen una menor estabilidad química, mayor higroscopicidad y tendencia a cristalizar³; se tiene una alta probabilidad de aplicar técnicas de rutina para encontrar el cristal de la solicitud, dado que el polimorfismo es una propiedad intrínseca del compuesto. Así, para llegar del compuesto divulgado en D1 al cristal de la solicitud, no basta más que usar técnicas de rutina como la DSC.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las enseñanzas del documento D2 y la experimentación de rutina con diversas condiciones de temperatura y tipo de disolvente, en la obtención del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 11313

Ref. Expediente N° 15302585

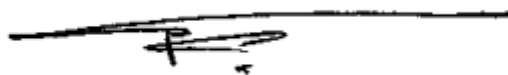
no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: KATHERINNE MANRIQUE PERICO
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA

Página 16 de 16