

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**GILEAD SCIENCES, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FORMAS SÓLIDAS DE UN INHIBIDOR ASK1**".-Clase **C07D 401/14**.-Expediente de aceptación número **NC2017/0006099**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 19 de diciembre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **15491**, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos:

3. OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

"La reivindicación 1 no es clara debido a que su preámbulo es el nombre químico del compuesto a reivindicar. Se sugiere que el preámbulo de esta reivindicación sea: "El compuesto de forma cristalina" o el que el solicitante considere que dará claridad a la reivindicación."

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio actual ha sido modificada, de tal forma que el preámbulo de dicha reivindicación ahora se refiere a "*La forma cristalina del compuesto (...)*".

Conforme a lo anterior, dicha objeción al capítulo reivindicatorio señalada por la Examinadora ha sido superada.

Adicionalmente, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar la forma I del Compuesto I, la cual está plenamente sustentada en las enseñanzas de la descripción y por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, la Examinadora considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 sería obvia con respecto a las enseñanzas de WO2013112741 **(D1)** y "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" **(D2)**.

A este respecto, la Examinadora asegura que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la reivindicación 1, ya que enseña el compuesto 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metil benzamida, con la diferencia de que D1 no divulga la forma I del compuesto I anhidro, lo cual, según la opinión de la Examinadora, no presenta algún efecto técnico adicional.

Por otro lado, la Examinadora afirma que el documento D2 enseña que la obtención de polimorfos es una actividad usual en la industria farmacéutica, ya que las propiedades de una sustancia pueden variar dependiendo de su forma cristalina.

Adicionalmente, la Examinadora menciona que la descripción de la presente solicitud no indica que la actividad de inhibición de ASK1 se obtiene al emplearse la forma I cristalina del compuesto I, así como tampoco indica cuál es el efecto sorprendente que se obtiene al emplear dicha forma cristalina.

En consecuencia, la Examinadora declara que sería obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia obtener los polimorfos del compuesto divulgado en el documento D1 de acuerdo a las enseñanzas del documento D2 para llegar así al objeto de la presente solicitud, y por lo tanto la examinadora considera que las reivindicaciones 1 y 2 carecerían de nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados, solas o en combinación, no anticipan o sugieren, ni permiten llegar de manera obvia a la materia reclamada, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

• **Documentos D1 y D2**

En primer lugar, me permito mencionar que el documento D1 divulga la síntesis del compuesto 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metil benzamida, pero no provee ninguna información acerca de las formas cristalinas del mismo, mucho menos la forma cristalina particular I del compuesto I con los picos de rayos X específicos, tal y como se reclama en la presente solicitud.

Por consiguiente, me permito resaltar que, contrario a la opinión de la Examinadora, una persona versada en la materia que pretenda obtener la forma cristalina reclamada en la presente solicitud, tendría que seleccionar el documento D1 y llevar a cabo una gran cantidad de experimentación sin ninguna sugerencia o certeza de éxito.

Por otro lado, me permito aclarar que el documento D2 muestra de manera general qué es el polimorfismo y su importancia en la industria farmacéutica y dentro de esta explicación se menciona que existen nuevas metodologías, tales como "high-throughput" para la cristalización. Además, este documento también explica que no es posible conocer todos los polimorfos de un compuesto, ni mucho menos su estabilidad relativa (página 64), además dicho documento indica claramente que aún no hay una forma específica o estandarizada para obtener todos los polimorfos de un compuesto.

En este sentido, me permito señalar que, la Examinadora no proporciona ninguna motivación para que la persona normalmente versada en la materia seleccione la Forma I sobre las cientos de formas cristalinas posibles obtenidas mediante la aplicación de las técnicas divulgadas en D2, por tanto su análisis falla en demostrar que la invención es obvia.

Ahora bien, me permito citar la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD en su numeral 2.13.2, el cual establece:

*"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 fuera de texto)*

En este sentido, resulta evidente que la divulgación general de D2 respecto a las metodologías 'high-throughput' para la cristalización de compuestos resultan insuficientes para llevar de **forma inmediata**, a una persona versada en la materia a la obtención de la forma cristalina particular divulgada en la presente invención. Lo anterior teniendo en cuenta que a partir de las enseñanzas de dicho documento, el experto en la materia se vería enfrentado a un **gran número de posibles formas cristalinas.**

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que una persona del oficio no obtendría **de manera obvia** la forma específica I del compuesto I **partiendo de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.**

- **Efecto técnico Inesperado de la forma I del compuesto I**

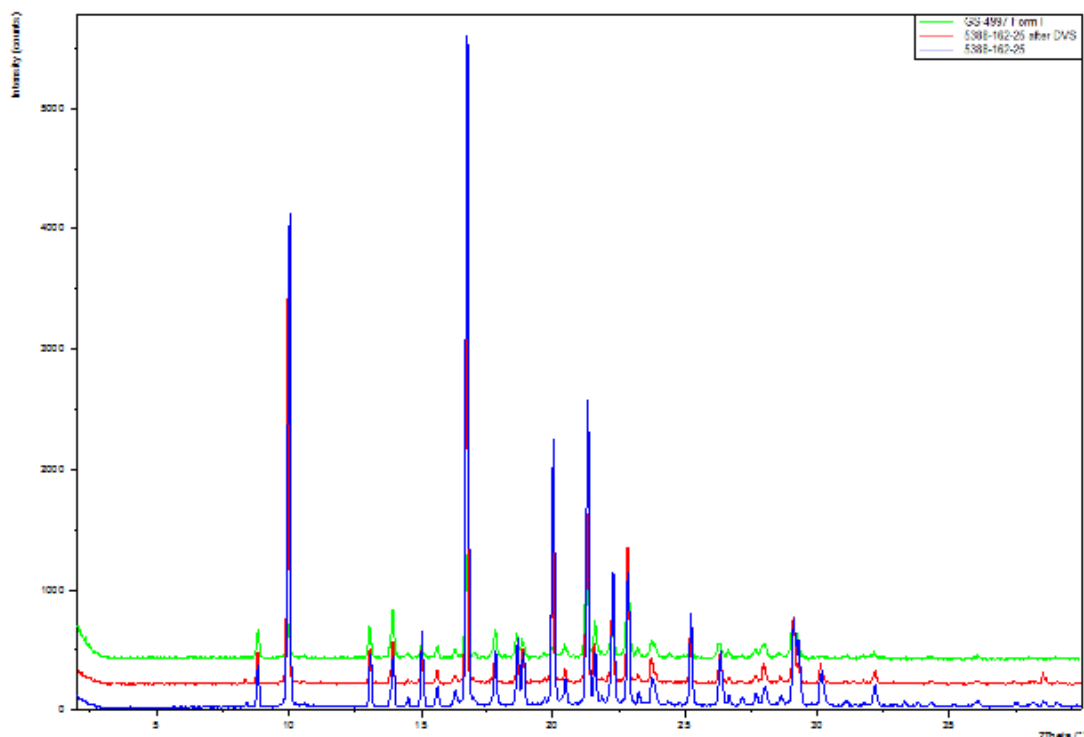
Por otra parte, me permito mencionar que incluso “asumiendo” que descubrir y estudiar las múltiples formas cristalinas de un compuesto sea un proceso de rutina, una persona versada en la materia **no se vería motivada a producir específicamente la forma cristalina reclamada, ni tampoco esperaría que presente las propiedades sorprendentes que dicha forma exhibe**. Es así como dicha forma cristalina presenta características que la hacen superior sobre otras formas del compuesto I (como se mencionará más adelante). Por lo tanto, me gustaría afirmar que la Forma I del Compuesto I proporciona resultados sorprendentes e inesperados, y por lo tanto **es inventiva**.

En este orden de ideas, me permito señalar que el solicitante ha establecido que la Forma cristalina de la reivindicación 1 tiene un alto punto de fusión de aproximadamente 202°C y es físicamente estable al momento de almacenarse. Además, la forma I del compuesto I no presenta higroscopicidad, lo cual es una importante característica para los compuestos farmacéuticamente activos. Por lo tanto, la forma cristalina reclamada exhibe propiedades físicas mejoradas que son inesperadas en comparación con otras formas cristalinas del mismo compuesto, lo que la hace inventiva.

Por ejemplo, el solicitante ha determinado que la Forma III del Compuesto I es un dihidrato higroscópico que muestra aproximadamente un 2,5% de absorción de humedad a una humedad relativa (HR) de 90%. Este aumento de peso no es reversible, toda vez que demuestra una pérdida de peso de solo 1,5% durante la desorción de 90% de HR a 0% de HR. Por lo tanto, estos datos sugieren que la Forma III no se revierte completamente después de la absorción de humedad.

Por el contrario, la isoterma de absorción de humedad de la Forma I del Compuesto I demuestra que esta forma cristalina no es higroscópica y presenta un 0,03% de absorción de humedad a una HR del 90%. Además, al finalizar los ciclos de absorción/desorción de humedad, no se observaron cambios físicos mediante XRPD (véase la figura 1).

Figura 1. Patrón XRPD de la Forma I del Compuesto I antes y después del análisis de absorción de humedad



Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la Forma I tiene una higroscopicidad reducida, lo cual es una característica importante para un compuesto farmacéuticamente activo, como se mencionó anteriormente. En este sentido, es importante tener en cuenta que el contenido de agua en una preparación farmacéutica es un factor crítico que determina la estabilidad de la misma, ya que los altos contenidos de agua pueden provocar reacciones químicas no deseadas, como oxidaciones, reducciones e hidrólisis. De la misma manera, la absorción de agua puede degradar los compuestos, alterar sus características físico-químicas y promover el crecimiento bacteriano. Por lo tanto, los compuestos que no presentan absorción de agua o degradación ante la humedad relativa durante un período prolongado constituyen alternativas altamente deseadas.

Adicionalmente, la no higroscopicidad de la Forma I del Compuesto I ha demostrado ser ventajosa en su desarrollo a gran escala, dado que ha exhibido excelentes propiedades mecánicas como material a granel, proporcionando partículas grandes con una forma consistente y buena fluidez. Además, la masa consistente de partículas de Forma I permite una medición reproducible.

Asimismo, la Forma I del Compuesto I exhibe una estabilidad química y física superior. La estabilidad de la Forma I del Compuesto I fue reconocida en la solicitud, por ejemplo, en la página 69, donde se declaró que *"La Forma I del Compuesto I es una forma anhidra del Compuesto I y se considera que es el polimorfo termodinámicamente más estable del Compuesto I (...)"*.

La estabilidad química del estado sólido de la Forma I del Compuesto I se estudió almacenando la Forma I del Compuesto I durante 12 meses en condiciones abiertas en las siguientes combinaciones de temperaturas y humedad relativa ("HR"):

1. 25 °C/ 40% HR
2. 25 °C/ 60% HR
3. 25 °C/ 75% HR
4. 25 °C/ 90% HR
5. 40 °C/ 40% HR
6. 40 °C/ 55% HR
7. 40 °C/ 75% HR, y
8. 40 °C/ 90% HR.

El solicitante encontró que la Forma I del Compuesto I era químicamente estable durante la duración del estudio, mostrando que el total de productos de degradación/impurezas se mantuvieron entre el 0,0% y el 0,3%. El espectro de XRPD de todas las muestras al cabo de 12 meses no mostró evidencia de cambio de forma. Estos resultados indican que la Forma I del Compuesto I es físicamente estable durante 12 meses en condiciones abiertas a las temperaturas y humedades evaluadas.

También se estudió la estabilidad química de la forma I del compuesto I bajo condiciones cerradas, como se muestra a continuación:

1. 25°C/ 60% HR (datos tomados durante 0, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses)
2. 30°C/ 75% HR (datos tomados durante 0, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses), y
3. 40°C/ 75% HR (datos tomados durante 0, 1, 3, y 6 meses).

El solicitante encontró que la forma I del compuesto I no presentó cambios en el ensayo y que el total de las impurezas/productos de degradación permanecieron igual o inferior al 0,1%. La calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma I del Compuesto I antes y después del almacenamiento no mostró descenso del punto de fusión. **Estos resultados indican que la Forma I del Compuesto I es química y físicamente estable al almacenarse en condiciones cerradas hasta 24 meses a 25°C/60% de HR y 30°C/75% de HR, o hasta 6 meses a 40°C/75% de HR.**

Basado en todo lo anterior, es claro que la Forma I del Compuesto I exhibe una estabilidad química y física superior, lo cual es una característica importante para los compuestos farmacéuticamente activos. Por lo tanto, me permito concluir que la materia de la presente invención exhibe **un efecto técnico inesperado y en consecuencia es inventiva.**

- **La obtención y selección de formas cristalinas no son procesos obvios para una persona versada en la materia**

Ahora bien, me permito reiterar que no sería posible para una persona experta en la técnica obtener la forma cristalina reivindicada anticipando sus ventajas técnicas a partir de las enseñanzas de D1 y D2 **sin emplear actividad inventiva**. Esto, teniendo en cuenta que en dichos documentos no hay motivación alguna que provea la información necesaria **para seleccionar y obtener específicamente la forma I entre todas las formas posibles del compuesto 1.**

En este sentido, amablemente me permito indicar que para un compuesto orgánico dado hay una gran variedad de posibles formas cristalinas. Este hecho es reconocido por una variedad de autores, por ejemplo, Bučar et al indica lo siguiente:

"En general, se emplean una amplia gama de técnicas de cristalización para encontrar la forma de cristal más estable en cientos o (en algunos casos) miles de intentos experimentales"¹

Por otro lado, Stahly afirma lo siguiente:

"El 80-90% de los compuestos orgánicos pueden existir en múltiples formas cristalinas"²

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es evidente que no hay manera de conocer *a priori* la estabilidad o higroscopicidad de los compuestos. Por ende, una persona versada en la materia no tendría la habilidad de predecir cuál forma cristalina, entre el gran número de formas posibles, sería más estable o exhiba características deseadas.

Por lo tanto, es evidente que la obtención y selección de una forma cristalina en particular de un compuesto en particular (como en la presente invención), esperando que dicha forma posea características técnicas ventajosas, **no puede ser entendido como un proceso obvio.**

- **Respuesta a los argumentos de la Examinadora**

Ahora bien, con respecto a la afirmación de la Examinadora:

¹ Bučar, Lancaster y Bernstein. "Disappearing Polymorphs Revisited". Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, Pág. 6973.

² Stahly, "Diversity in Single- and Multiple-Component Crystals. The Search for and Prevalence of Polymorphs and Cocrystals"; Crystal Growth & Design 2007; 7 (6), Pág. 1024.

"Es evidente que se pretende protección para un estado cristalino del compuesto I, que aunque es nuevo por no encontrarse divulgado el espectro de difracción de rayos X, esta nueva configuración sólida se deriva de la naturaleza del estado sólido de esta molécula, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica ya conocida con anterioridad

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría aplicar las enseñanzas sobre obtención de polimorfos del documento D2 en el compuesto de Formula I divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia".

Con respecto a lo anterior, me permito llamar la atención al documento "Patentabilidad de los Compuestos Polimórficos"³, el cual establece lo siguiente:

"Asimismo, no es correcto considerar a un elemento o metodología que se da u ocurre bajo las leyes de la naturaleza como natural, por cuanto entonces se deberían considerar todos los procesos y elementos que se dan en el universo como naturales y, en consecuencia, ninguno podría ser merecedor de la protección del sistema de patentes. En este sentido, si bien la formación de cristales (cristalización) es un fenómeno natural, por cuanto ocurre bajo las leyes físicas de la naturaleza, éste implica constitutivamente la actividad creativa del ser humano, quien fue capaz (a través de la investigación) de establecer condiciones experimentales únicas que llevaron a la consecución de una estructura molecular". (énfasis fuera del texto).

Basado en lo establecido en dicho documento, es evidente que la cristalización es un proceso que tiene lugar bajo infinidad de condiciones posibles, y sólo puede ser generado en un ambiente paramétrico y controlado de un laboratorio analítico-científico junto con una gran actividad inventiva.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no sugieren la obtención de la forma cristalina I del compuesto I con los picos específicos de rayos X como se reclaman en la presente solicitud. De hecho, no motivaría a una persona versada en la materia, en busca de polimorfos del compuesto I, a seleccionar dichos documentos, modificarlos y **llegar de una manera obvia e inmediata** a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado. En consecuencia, estos documentos no afectan el nivel inventivo de la solicitud.

³ Lerma, L. Patentabilidad de los Compuestos Polimórficos. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

5. CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES Y REGIONES

Atentamente me permito señalar ante ese Despacho que los siguientes países han reconocido los méritos de patentabilidad de materia con alcance similar al de la presente invención y como consecuencia de ello han emitido concepto favorable de la misma:

Australia	Solicitud No. 2015371629 (aceptada)
Bahamas (BS)	Patente No. 2734
Organización Africana de Propiedad Intelectual (OA)	Patente No. 18296
Nueva Zelanda (NZ)	Solicitud No. 732441 (aceptada)
Estados Unidos	Patente No. 9,643,956 y 9,907,790

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los países anteriormente mencionados, lo cual representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN.

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar la forma I del compuesto I, cumpliendo así con los requisitos de patentabilidad exigidos por la 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 I del compuesto I, la cual es objeto de la solicitud en estudio, es inventiva y de ninguna manera resultaría evidente para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos del arte previo citados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:
- La **página 87** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **2 reivindicaciones**.
8. En vista de lo anterior, ruego a usted conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES:

1. La forma cristalina del compuesto 5-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(6- (4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida (Forma I del Compuesto I) caracterizada por un difractograma de rayos X en polvo que comprende los siguientes picos: 8.9, 10.0, 13.1, 13.9, 15.0, 16.7, 17.8, 18.6, 18.8, 21.3, 21.6, 22.2, 22.8, 23.7, y $29.0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$, según se determina en un difractómetro utilizando radiación Cu- K α a una longitud de onda de 1,5406 Å.
2. La Forma I del Compuesto I según la reivindicación 1, caracterizada por una curva de calorimetría diferencial de barrido (CDB) que comprende una endoterma a aproximadamente 202 °C.