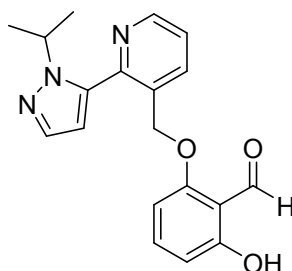


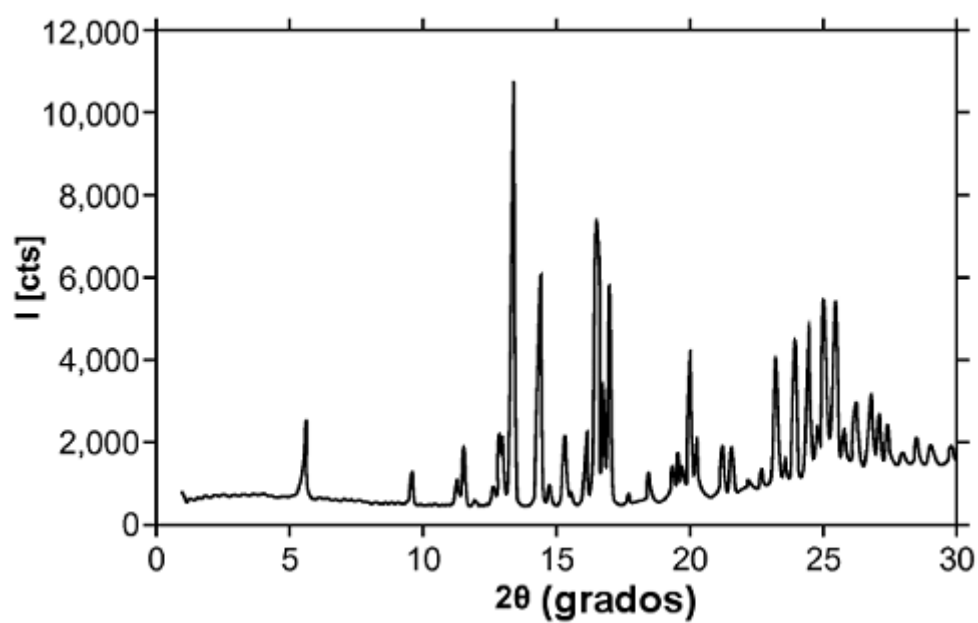
REIVINDICACIONES

1. Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:



Compuesto 1

- 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).
2. El ansolvato cristalino de la reivindicación 1, donde la Forma II está caracterizada por un pico endotérmico a 97 ± 2 °C, medido por calorimetría diferencial de barrido.
 3. El ansolvato cristalino de la reivindicación 1, donde la Forma II está caracterizada por un patrón de difracción de rayos X (radiación Cu K α) como se muestra a continuación:



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 el 21 de septiembre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11313** en relación con la Claridad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, 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 reemplaza 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:

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 1 y 2:** Corresponden a las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas.
- ✓ **Nueva reivindicación 3:** Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, en la cual se ha incluido el difractograma del ansolvato cristalino del compuesto 1, con el fin de darle mayor claridad a la materia reclamada.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 3 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa el ansolvato cristalino del compuesto 1, objeto de la presente solicitud, y que cuenta 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 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°."*

Con respecto a la anterior objeción, en primer lugar, me permito citar el Oficio **N°283** emitido por ese Despacho el día 10 enero de 2018, en donde, en la página 5 de dicho oficio, la examinadora afirma lo siguiente:

"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."

En ese orden de ideas, en el Oficio mencionado, la examinadora reconoce que los picos establecidos en la reivindicación 1 caracterizan de forma adecuada al cristal reivindicado, razón por la cual la objeción de la examinadora es contradictoria. En segundo lugar, me permito afirmar que los 4 picos de difracción de rayos X de la reivindicación 1, son aquellos picos de mayor intensidad en el difractograma, y dichos picos permiten distinguir la forma cristalina reivindicada del estado del arte. En

consecuencia, dicha forma se encuentra caracterizada por sus características técnicas esenciales.

Teniendo en cuenta lo anterior, amablemente solicito a ese Despacho que la objeción a este respecto sea reconsiderada.

- ✓ *"La reivindicación 3 no es clara porque hace referencia a la descripción, según la expresión "un patrón de difracción de rayos X (radiación Cu Ka) 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."*

Con respecto a la anterior objeción, amablemente me remito a la modificación realizada sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, en la cual se ha eliminado la referencia textual a la FIG.5, y en su lugar se ha incluido el difractograma del ansolvato cristalino del compuesto 1, con el fin de caracterizar de forma adecuada la Forma II del compuesto 1.

De esta forma, amablemente solicito que dicha objeción sea retirada.

En este sentido, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones de claridad 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 que el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un compuesto derivado del benzaldehído que es el mismo compuesto químico reivindicado.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora afirma que la diferencia entre la materia divulgada en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1, consiste en que en la invención, la forma II del compuesto 1 está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo. Asimismo, la Examinadora asegura que no hay evidencia de que la diferencia mencionada proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el compuesto divulgado en D1.

Por otro lado, la Examinadora afirma que el documento D2 enseña que el fenómeno de polimorfismo se produce bajo metodologías de elevada eficacia 'high-throughput', usando un gran número de condiciones experimentales de temperatura y tipo de disolvente. En ese orden de ideas, dichas metodologías se consideran como 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 en el desarrollo de un principio activo.

En consecuencia, la Examinadora asegura que la persona normalmente versada en 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, para llegar así a la materia reclamada en la reivindicación 1. De acuerdo a lo anterior, la Examinadora afirma que ante la ausencia de algún efecto técnico sorprendente, la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de nivel inventivo.

En este orden de ideas, 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 del mismo**.

Teniendo esto en mente, y el numeral 3.4.7 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD", que establece: *"Pero, si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo."* (Énfasis añadido), me permito afirmar que el ansolvato cristalino del Compuesto 1 presenta un inequívoco carácter inventivo.

De esta forma, y reiterando lo establecido en el memorial presentado ante este Despacho el 22 de mayo de 2018 como respuesta al Oficio N° 283, me permito resaltar que a pesar de que la forma N es la forma cristalina más estable termodinámicamente a temperatura ambiente, **el solicitante encontró de manera sorprendente 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.**

En ese orden de ideas, una persona versada en la materia reconoce que uno de los problemas más importantes en la industria farmacéutica, es la estabilidad química del

ingrediente farmacéutico activo en la forma de dosificación final frente a diferentes factores tales como la humedad.

De esta forma, cuando un sólido farmacéutico se somete a diferentes niveles de humedad relativa (RH), las moléculas de vapor de agua en la atmósfera se pueden unir a su superficie a través de diferentes interacciones, generando así, cambios en el contenido y la cantidad de agua. Dichos cambios pueden causar grandes variaciones en las propiedades físicas y químicas de los compuestos, reduciendo sus características farmacéuticas¹.

Así pues, la absorción de agua puede conducir a reacciones químicas indeseadas como oxidaciones, hidrólisis y reducciones. De la misma manera, la absorción de agua puede degradar los compuestos y alterar sus características físico-químicas y microbianas (Promueve el desarrollo de Bacterias Gram (-) como *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Flavobacterium*, *Achromobacter*)². Por lo tanto, compuestos que no presenten absorción de agua o degradación ante humedad relativa por un periodo prolongado de tiempo, **presentan características farmacéuticas superiores altamente deseadas.**

Adicionalmente, me permito indicar que la Forma II puede fabricarse más fácilmente que la Forma N, hecho que no es de ninguna manera despreciable, particularmente porque la inesperada sencillez en elaboración del polimorfo conduciría a una **reducción importante de tiempo y costos de producción a escala industrial.** Que es, como bien lo sabría la persona normalmente versada en la materia, la finalidad de los productos y procedimientos que se les ha concedido el privilegio de patente.

En vista de estos resultados, y contrario a lo afirmado por la Examinadora, es evidente que la forma II del compuesto I **presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos u otros cristales.**

En adición a lo mencionado anteriormente, y en respuesta a la siguiente afirmación de la examinadora: *"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".* Respetuosamente me permito indicar que la persona normalmente versada en la materia no seleccionaría de forma obvia el ansolvato reivindicado en la solicitud (Forma II),

¹ Zelkó, R., Szakoyi, G. The effect of water on the solid state characteristics of pharmaceutical excipients: Molecular mechanism, measurement techniques, and quality aspects of final dosage form. *Int J Pharm Investig.* 2012 Jan-Mar; 2(1): 18-25.

teniendo en cuenta que el material N también **es considerado como no amorfo**. Así pues, **no es 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**. De hecho, el documento D2 citado por la Examinadora establece que:

“Por tanto, teniendo en cuenta las potenciales transformaciones polimórficas, es aconsejable trabajar con la forma más estable termodinámicamente”.

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 II sobre la forma N o sobre los cientos posibles cristales obtenidos mediante la aplicación de las técnicas divulgadas en D2, y por tanto su análisis falla en demostrar que la invención es obvia**.

Ahora bien, de nuevo 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 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 llevar de **forma inmediata**, a una persona versada en la materia a la obtención del cristal particular divulgado en la presente invención dadas sus inusuales y sorprendentes características. 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 cristales**.

Adicionalmente, me permito indicar que dicho documento menciona lo siguiente:

“Pese a que estos estudios son prometedores, aún no se dispone de las suficientes herramientas que permitan conocer a priori el número de polimorfos de un compuesto, ni su estabilidad relativa, existiendo una gran controversia en este campo.” (Énfasis añadido)

² Drug Stability. Tomado de la web de: <http://cst-kh.edu.ps/staff/mabujamee/wp-content/uploads/2010/10/Unit-4-Drug-Stability.pdf>

Este hecho evidencia de forma clara que los polimorfos aún son estructuras imposibles de ser predichas y por lo tanto, a priori no se puede establecer que necesariamente un cristal exhiba alguna propiedad farmacológica útil, o incluso que ésta sea superior o inferior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales. Tal afirmación sólo puede sustentarse en hechos experimentales dados obviamente después de la elaboración del cristal. Consecuentemente, una persona versada en la materia llegaría a la solución descrita en la presente **solicitud, si y solo si** realiza pasos adicionales o de corroboración. En consecuencia, es evidente que el estado de la técnica no revela la solución al problema técnico de la solicitud, y por ende, la presente invención no puede considerarse obvia.

Para finalizar, y en respuesta a las siguientes afirmaciones de la examinadora:

"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".

"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."

Respetuosamente, me permito citar el 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 (...)"

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

"Si bien la cristalización es una práctica usual, ésta es sustancialmente empírica, por lo que no puede garantizarse su eficacia sino hasta que funcione, lo cual evidentemente le da una característica de impredecibilidad. Si considerásemos que una metodología es previsible por cuanto existen otras, del mismo tipo general ya descritas, se tendría que revocar todas aquellas patentes que involucren reacciones tales como "ataque electrofílico", "nucleación", "sustitución amínica", etc., ya conocidas en el estado de la técnica décadas atrás y de manejo cotidiano por los "normalmente versados en la técnica", y en consecuencia se deberían revocar miles de patentes ya otorgadas que impliquen reacciones químicas conocidas. Es decir, un proceso no debe ser evaluado por el tipo general al que pertenece (por ejemplo, cristalización y recristalización), sino que debe ser visto de manera integral, considerando todas sus condiciones específicas, tales como los reactivos de inicio y los productos finales." (Énfasis añadido)

Con base en lo establecido por dicho documento, es evidente, que la cristalización es un proceso que se lleva a cabo bajo una **infinidad de posibles condiciones**, y únicamente puede ser generado en un ambiente paramétrico y controlado de un laboratorio analítico-científico y de ninguna manera en un ambiente natural, por lo tanto, me permito afirmar que los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no 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 de forma obvia e inmediata** a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio adjunto con este memorial, por lo tanto estos documentos 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 el cual está plenamente soportado 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 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. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de la página **58** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **3 reivindicaciones**.

7. 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

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