

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 Junio 12 de 2017 y a mi solicitud de plazo de Septiembre 8 de 2017.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8320** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio, Descripción y Nivel inventivo, 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.**

Inicialmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplace 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 polimorfos cristalinos de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1hpirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, los cuales son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se modificó **la reivindicación 1** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado para incluir el parámetro limitativo de la reivindicación 3, en donde se incluyó *"3 picos de difracción de rayos X"*.
- ✓ Se modificó **la reivindicación 2** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, para eliminar el parámetro de difracción de rayos X y agregar el dato obtenido por calorimetría diferencial de barrido el cual tiene sustento en la página 3 de la memoria descriptiva.
- ✓ Se modificaron **las reivindicaciones 6, 7 y 8** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado para dar claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.
- ✓ Se eliminaron **las reivindicaciones 3 y 9 a 14** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ El orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8 y 15** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado se cambió, de tal forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a las **reivindicaciones 3 a 8**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de polimorfos cristalinos de la base libre de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1Hpirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, 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 y concisión del capítulo reivindicatorio, la señora Examinadora afirma lo siguiente:

- *"Las Reivindicaciones 1 – 5 no son claras porque no definen todas las características técnicas de un cristal no solvatado y porque cada una de ellas presenta unos pocos picos característicos del PDRX del mismo cristal ("Forma II")."*

Frente a la anterior objeción me permito resaltar que la forma II del compuesto 1 está suficientemente clara, ya que en el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con este memorial, la reivindicación 1 ahora recita que el ansolvato cristalino está caracterizado por *al menos 3 picos* de difracción de rayos X, la reivindicación 2 incluye el pico endotérmico medido por calorimetría diferencial de barrido. Además, la reivindicación 5 incluye todos los picos que se muestran en la FIG. 5, la cual muestra el difractograma de rayos X para la forma II del compuesto 1.

En vista de lo anterior atentamente solicito a ese Despacho reconsiderar la objeción realizada a éste respecto.

- *“La reivindicación 6 no es clara porque menciona que el cristal de las reivindicaciones precedentes está mezclado con otros dos; pero dado que los picos del PDRX son tan semejantes, se infiere que en realidad son pequeñas variaciones de lectura durante el análisis y que se trata entonces de un único cristal que está mezclado además con una cantidad del mismo compuesto, pero amorfo. De la misma manera, en lo referente a las reivindicaciones 7 y 8.”*

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 6 a 8 fueron modificadas, punto 3.1 del presente memorial, para reclamar ahora una composición, la cual se define por sus características esenciales en dichas reivindicaciones.

Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción sea reconsiderada.

- *“La reivindicación 9 no menciona una característica técnica esencial que defina al objeto de la reivindicación independiente porque sólo menciona que el cristal no solvatado no está mezclado con otro cristal solvatado, lo cual se refiere a una condición de calidad de la materia prima definida por el grado de impurezas que contiene. De la misma manera en lo referente a la reivindicación 10 que menciona que tampoco debe estar mezclado con algún otro cristal no solvatado. Y en cuanto a la reivindicación 14 se aclara que la composición no está definida porque el grado de impurezas del compuesto activo no es una característica técnica de la composición que lo contiene.”*

Con relación a esta objeción, me permito mencionar que las reivindicaciones 9, 10 y 14 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado presentado con el este memorial, por cual solicito amablemente que esta objeción sea dada por superada.

- *“La reivindicación 11 es reiterativa y por lo tanto falta a la concisión porque no menciona una característica técnica esencial que defina al objeto de la reivindicación independiente, sino que repite que se trata de la Forma II.”*

Con respecto a la objeción anterior, me permito señalar que la reivindicación 11 fue eliminado del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial. Por lo tanto, solicito amablemente a la señora Examinadora retirar dicha objeción.

- *“Las reivindicaciones 12 y 13 no mencionan características técnicas esenciales que definan a la composición, por lo cual son redundantes y faltan a la concisión.”*

Frente a esta objeción, me permito mencionar que las reivindicaciones 12 y 13 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado presentado con este memorial.

Acorde a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que la objeción este respecto sea retirada.

4. **DESCRIPCIÓN.**

Con respecto a la descripción, el Señor Examinador afirma que:

"La descripción no es clara porque no define la mejor manera de realizar la invención, es decir el cristal no solvatado, para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda comprenderla.

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). No hay ejemplos del cristal no solvatado que haya sido obtenido ni ensayado, ni de todas las características que lo definen.

En este orden de ideas, se aclara que la caracterización completa de un cristal se debe presentar mediante:

(A) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada cristal, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el cristal mediante este patrón, no se exigirá otro dato, o

(B) El siguiente conjunto de datos:

(1) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (PDRX), con 20 picos, mínimo.

(2) Las espectroscopías Raman e Infrarroja.

(3) La espectroscopía RMN-13C, y

(4) Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC."

En respuesta a esto, me permito indicar que en la descripción se encuentran todos los datos necesarios para que la persona normalmente versada en la materia lleve a cabo la invención reclamada en la presente solicitud. Es así como en la figura 5 de la presente invención se proporcionan los espectros XRPD de la forma II del compuesto 1. De la misma forma se encuentran en la descripción en las páginas 52 a 55 la forma de preparación de la forma II reclamada en la presente solicitud. Adicionalmente, en la memoria descriptiva se muestran los datos del termograma y de la calorimetría diferencial de barrido en la página 58 y en la Figura 6.

En vista de todo lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Acorde a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que la objeción a este respecto sea retirada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Ahora, la Señora Examinadora establece que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 15 carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2013102142 (D1)** y **El farmacéutico (D2)**.

En conexión con lo anterior, la Señora Examinadora inicialmente 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, el cual es destinado al tratamiento de trastornos mediados por hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una mayor oxigenación tisular.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Señora Examinadora establece 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 un pico del PDRX.

Así mismo, la Señora Examinadora asegura que no hay evidencia de que el cristal reivindicado, caracterizado por un pico del PDRX, proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el cristal divulgado en D1. Así mismo, la Señora Examinadora asegura que no hay datos en la descripción que presenten algún efecto técnico del cristal reivindicado que no hubiese tenido el compuesto divulgado en D1.

Por otro lado, la Señora Examinadora afirma que 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; dichas metodologías 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.

En consecuencia, la Señora 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 como parte de la rutina que se realiza con cada nuevo compuesto sintetizado. De acuerdo a lo anterior, la Señora Examinadora afirma que ante la ausencia de algún efecto sorprendente para la persona normalmente versada en la materia, se considera que el cristal reclamado en la reivindicación 1 es obvio.

Adicionalmente, la Señora Examinadora menciona que las reivindicaciones 2 a 15 no mencionan características que concedan nivel inventivo al objeto de la solicitud.

Frente a lo anterior, me permito mencionar que el documento D1 no menciona en ningún momento la forma cristalina II del compuesto reclamado 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.

Además, me permito señalar 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 muestran la caracterización correcta de la forma II del compuesto 1 de la siguiente manera: el difractograma de rayo X en la figura 5, la forma de 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.

Adicionalmente a todo lo anterior, me permito destacar que en la presente solicitud se muestran las diferentes ventajas que tiene esta forma cristalina II sobre las otras tal como lo recita la memoria descriptiva:

"...la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en heptano, que es adecuada para los protocolos de buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés). Además, en una realización aún más preferida, la Forma cristalina II se puede preparar a partir de una suspensión densa que comprende la base libre del Compuesto 1 en agua o la sal clorhídrica del Compuesto 1 en agua, lo cual reduce o elimina la necesidad de disolvente durante la recristalización. Por tanto, en algunas realizaciones, la Forma cristalina II del Compuesto 1 comprende menos de 500 ppm, 100 ppm, menos de 50 ppm o menos de 10 ppm de disolvente orgánico. Además, la Forma II tiene menos propensión que el Material N a aglomerar al reducir su tamaño, p. ej., al molerlo. Como tal, la Forma II tiene una fluidez mayor que el Material N."

Así mismo, me permito afirmar que en los ejemplos 28 y 29 de la memoria descriptiva se comprueba que la forma cristalina II presenta más estabilidad a 25°C con un 60% de humedad relativa que las otras formas cristalinas. Dicha característica es de gran importancia en la preparación de composiciones como las que se reclaman en la presente solicitud. Adicionalmente, me permito remarcar que el solicitante encontró que esta forma cristalina II no mostró absorción de agua, degradación, o cambio polimórfico a 40°C con una humedad relativa de 75% durante 6 meses.

De la misma manera, me permito mencionar que el solicitante sorprendentemente encontró que la forma II no mostró absorción de agua, degradación, o cambio polimórfico a 25°C con una humedad relativa de 60% durante 2 años. Además, me permito señalar que

el solicitante también encontró sorprendentemente que al aplicar una fuerza de 134 kN/in² a temperatura ambiente sobre la forma cristalina II, ésta no mostro cambios apreciables en su forma cristalina.

Por otro lado, me permito explicar que el documento D2 muestra de forma general que es polimorfismo y su importancia en la industria farmacéutica, dentro de esta explicación se menciona que existen nuevas metodologías tales como el *high-throughput* para la cristalización. En consecuencia, me permito señalar que este documento no puede afectar de ninguna manera el nivel inventivo de la presente aplicación, ya que no muestra dato alguno sobre el proceso de cristalización de compuestos activos, la intención de este documento es simplemente informar a la comunidad académica de forma general la importancia del poliformismo y sus avances para el uso en la industria farmacéutica.

Teniendo en cuenta los argumentos presentados, me permito aclarar que una persona normalmente versada en la materia no tendría motivo alguno, teniendo en cuenta los compuestos divulgados en D1 y las enseñanzas de D2, para usar específicamente la forma cristalina II del compuestos 1 en una composición, ya que en ninguno de los documentos citados se hace evidente que exista una forma cristalina estable a humedad y degradación, datos que si son revelados en la presente solicitud.

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia no tendría por qué usar el compuesto descritos en D1, y tomar las enseñanzas de D2, para proponer la forma cristalina II del compuesto 1 y las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, me permito aclarar que, contrario a lo que afirma la examinadora, el capítulo reivindicatorio si tiene nivel inventivo frente a los documentos citados en la acción oficial, ya que en ningún momento es obvio llegar a la forma y las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

En consecuencia, atentamente 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 del arte anterior, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD PARA LA SOLICITUD ORIGINAL.

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 Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en este memorial como respuesta al Oficio N° 8320.

7. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es claro que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de los compuestos y usos de estos para la modulación de la hemoglobina revelados en la solicitud de patente en cuestión.

8. 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 **8 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por el nuevo Examen de Patentabilidad se efectuara a través de la plataforma **SIPI** el día de hoy.

10. 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,

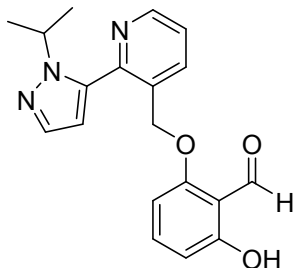


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Un ansolvato cristalino del Compuesto 1:



Compuesto 1

- donde 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 K α) seleccionado entre 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 picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) a 13.37°, 14.37°, 19.95° y 23.92°2 θ (cada uno ± 0.2 °2 θ).
4. 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) substancialmente similar al de la FIG. 5.
5. Una composición que comprende:

un ansolvato cristalino caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) a 13.37 °, 14.37 °, 19.95 ° y 23.92 ° 2 θ (cada uno ± 0.2 ° 2 θ); y

menos de 25% molar de la Forma cristalina I, de material cristalino N o de formas amorfas del Compuesto 1; donde,

La Forma cristalina I está caracterizada por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) a 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44°2 θ (cada uno ± 0.2 °2 θ); y,

El material N está caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) a 11.65°, 11.85°, 12.08°, 16.70°, 19.65° y 23.48°2 θ (cada uno ± 0.2 °2 θ).

6. La composición de la reivindicación 5, donde:
 - i) La composición comprende menos del 10% molar de la Forma cristalina I, de material cristalino N o de formas amorfas del Compuesto 1; o,
 - ii) La composición comprende menos del 5% molar de la Forma cristalina I, de material cristalino N o de formas amorfas del Compuesto 1.
7. La composición de la reivindicación 6, donde la composición comprende menos del 5% molar de la Forma cristalina I.
8. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva del ansolvato cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 4-5.