

P-2019/16793

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0002596**

Solicitud de patente a nombre de **SAGE THERAPEUTICS INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad SAGE THERAPEUTICS INC., domiciliada en Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8055**, notificado electrónicamente el 1 de junio de 2021, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual se solicitó una prórroga de 30 días el 25 de agosto de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Reivindicaciones relativas a uso

Con respecto a lo afirmado por el examinador en cuanto a que: *"El uso de las reivindicaciones 39 a 46 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se refieren a la forma de usar el compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 39 a 46 no es patentable de acuerdo con el artículo 14."*. En este respecto, se informa que se han eliminado las reivindicaciones 39 a 46, con el fin de suprimir la materia no patentable. Por tanto, se ve superada esta objeción.

2. Modificación al Título de la Solicitud

Respecto al requerimiento del examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por:

"FORMAS CRISTALINAS DEL ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO Y MÉTODOS DE OBTENCION"

3. Modificaciones a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de catorce (14) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 3.1** Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 46, con el fin de superar las objeciones del examinador.
- 3.2** Se han adicionado las nuevas reivindicaciones 1 a 14. Las nuevas reivindicaciones 1 a 5 reflejan las reivindicaciones de la correspondiente solicitud US 16/326,977, que fueron concedidas el 10 de septiembre de 2021, con el fin de dar claridad a la materia a proteger y superar las objeciones del examinador.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

4. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones a las presentadas previamente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

Por otra parte, me permito adjuntar recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución No. 59669 de 2020**.

5. Claridad y concisión de las Reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que la nueva reivindicación proporciona claridad y concisión a la invención reclamada, cuenta con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además sigue las recomendaciones realizadas por el

examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada objeción, me permito señalar lo siguiente:

- 5.1** El examinador ha indicado *"La reivindicación 1 no es clara ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como (...)".* En este respecto y sin aceptar el rechazo, el solicitante ha eliminado la reivindicación 1. Las nuevas reivindicaciones están dirigidas a una única forma cristalina distinta, la Forma C. Por lo tanto, se supera dicha objeción.
- 5.2** El examinador ha establecido *"Los términos: "sustancialmente" (reivindicaciones 6, 11, 12, 19-20, 23 a 34) y "cualquiera de los patrones de difracción en polvo" (reivindicaciones 23, 34) precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación (...) y "El término: "aproximadamente ", en las reivindicaciones 13, 14, 21, 22, 26, 37 es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica (...)".* En este respecto, y como se informó en el numeral 3, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 1 a 46 con el fin de dar mayor claridad a la presente invención y superar las objeciones del examinador. Por lo cual, se solicita amablemente sean retiradas dichas objeciones.
- 5.3** El examinador ha indicado *"La reivindicación 35 no es concisa porque menciona un método pero la secuencia de etapas técnicas solo menciona "cristalización de una forma solubilizada" y "o conversión de suspensión espesa". Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, solventes, concentración de los reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas y condiciones necesarias en cada una de ellas".* En este respecto, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo con dicho rechazo, sin embargo, y con el fin de superar las objeciones del examinador, amablemente se informa que las nuevas reivindicaciones 7 a 14 contienen las etapas y condiciones necesarias para desarrollar el método reclamado. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye catorce (14) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

6. Nivel Inventivo

El examinador establece que las reivindicaciones 1 a 38 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos WO/2014/169833 (D1) y Brittain H. G., segunda edición, Informa Healthcare (D2).

A este respecto, me permito decir que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas individualmente en los documentos citados por el examinador**, y de acuerdo con los argumentos presentados a continuación:

Desea informarse que, **LAS NUEVAS REIVINDICACIONES ESTÁN DIRIGIDAS A UN NUEVO POLIMORFO (FORMA C) DE UN COMPUESTO ESPECÍFICO. LA FORMA C NO ES OBVIA.**

Las presentes reivindicaciones mencionan una forma cristalina específica del Compuesto 1 (descrito a continuación), Forma C (de aquí en adelante "Forma C"). D1 no enseña ni sugiere la forma cristalina citada en las nuevas reivindicaciones.

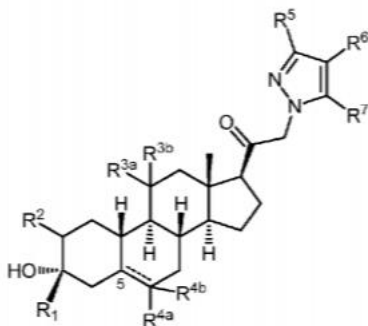
El método descrito para preparar la Forma C en la presente solicitud no es similar al método para obtener el compuesto citado en D1. En cambio, el compuesto citado en D1 y la Forma C se obtuvieron a través de diferentes métodos que utilizan diferentes solventes y condiciones de procesamiento. Los dos métodos distintos no producen el mismo material: el material al que se hace referencia en D1 no es la Forma C como se

indica en las presentes reivindicaciones. Los comentarios concluyentes y sin fundamento del examinador con respecto al polimorfismo no solucionan estas deficiencias.

A pesar de la afirmación infundada del examinador de lo contrario, una persona experta en la técnica no tendría una expectativa razonable de encontrar polimorfismo con éxito en ninguno de los compuestos descritos en D1, y mucho menos en la forma cristalina específica del Compuesto 1 mencionada en las presentes reivindicaciones. En el presente caso, no se sabía si alguno de los compuestos en D1, y mucho menos el compuesto citado, existía en alguna forma cristalina. Incluso si D1 divulga una forma cristalina diferente del compuesto, que el solicitante no concede, el descubrimiento de la nueva Forma C, que no es el mismo material producido en D1, habría sido inesperado y patentable. Como se analiza a continuación, el examinador no ha demostrado que las reivindicaciones actuales sean *prima facie* obvias y este rechazo debe retirarse.

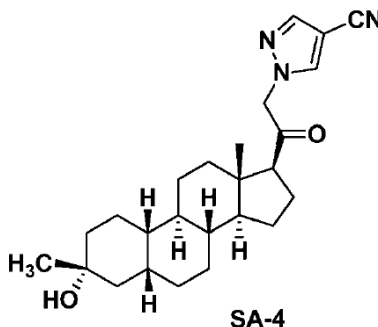
Las presentes reivindicaciones están dirigidas a la Forma C del Compuesto 1

Como reconoce el examinador, D1 enseña compuestos de fórmula (I):



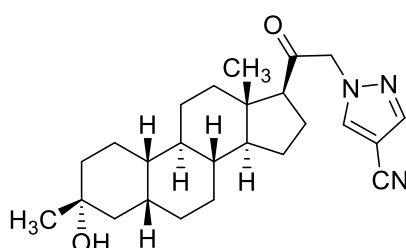
Fórmula (I),

tales como el compuesto SA-4 (Ejemplo 20; en adelante, el "Compuesto Citado"):



para su uso en el tratamiento de afecciones relacionadas con el SNC (Acción Oficial, página 4).

Sin aceptar ninguno de los rechazos u objeciones planteadas por el examinador, y con el fin de agilizar el proceso, el solicitante ha cancelado las reivindicaciones dirigidas a todas las formas menos a una forma cristalina única. Después de las modificaciones a las reivindicaciones, las nuevas reivindicaciones se dirigen la Forma C del Compuesto 1 (en adelante, el "Forma C"):

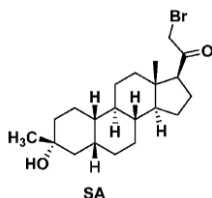


Compuesto 1

El Compuesto Citado y la Forma C se obtuvieron mediante diferentes métodos usando diferentes condiciones de procesamiento.

Una comparación del método de D1 y el método para preparar la Forma C aclara aún más las diferencias entre los dos. En D1, el compuesto citado se sintetizó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. Se añadieron el compuesto SA y etil 1-H-pirazol-4-carbonitrilo a una suspensión de K_2CO_3 en tetrahidrofurano.



2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.
3. La mezcla se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc.
4. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera.
5. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio.

6. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y concentraron para obtener una mezcla de residuos.
7. La mezcla de residuos se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, en la que la fase móvil era acetonitrilo y agua.
8. Después de la prep-HPLC con acetonitrilo y agua, se observó que el Compuesto Citado era un "sólido blanco".

(D1 en las páginas 83 y 122-123).

En la presente solicitud, por otro lado, la Forma C se prepara de la siguiente manera:

1. El Compuesto crudo 1 se agitó como una suspensión en EtOAc por debajo de 10°C;
2. A continuación, la suspensión se filtró y se secó bajo vacío para obtener la Forma A; y
3. La Forma A se utilizó en una técnica de cristalización de conversión de suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C, dando como resultado la Forma C;

o

- 1a. El Compuesto crudo 1 se disolvió en diclorometano;
- 2a. La solución resultante se re-concentró dos veces con acetato de etilo bajo vacío para obtener la Forma A; y
- 3a. La Forma A se utilizó en una técnica de cristalización de conversión de suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo a 50°C, dando como resultado la Forma C.

(Solicitud PCT, párrafos [00126] y [00131])

Como se ilustra en los diferentes procesos anteriores, el compuesto en D1 es el resultado de una HPLC preparativa con **acetonitrilo y agua**. De hecho, hay muchos pasos en el proceso D1 que ocurren después del paso de EtOAc, es decir, el producto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, y luego la mezcla de residuos se purificó con HPLC de fase inversa en acetonitrilo y agua (D1, Ejemplo 20 y página 82). Además, se evaporó luego el acetonitrilo y la solución restante se liofilizó (secado por congelación). En otras palabras, el "sólido blanco" descrito en D1 no es el resultado del paso número 3 (es decir, cuando la mezcla se vertió en 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc). En cambio, el producto que se caracteriza como un "sólido blanco" viene después del paso número 7 (es decir, cuando la mezcla de residuos

se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, en la que la fase móvil era acetonitrilo y agua, y luego el acetonitrilo era se evaporó y la solución se liofilizó). En resumen, el “sólido” no resulta de la extracción con acetato de etilo.

La forma C, la forma específica indicada en las nuevas reivindicaciones 1 a 5, se logra mediante una técnica de cristalización de conversión de suspensión en alcohol isopropílico y acetato de isopropilo (no EtOAc) y a una temperatura elevada de 50°C. (Solicitud PCT, párrafo [00131]). Otras técnicas de cristalización de conversión de suspensión descritas para producir la Forma C en EtOAc requieren la siembra de cristales de la Forma C y temperaturas elevadas (Véase el párrafo [00303] y la Tabla 14 de la solicitud PCT). El proceso de D1 para crear el Compuesto Citado se realizó a temperatura ambiente y no menciona el uso de cristales de siembra de Forma C, lo que hace que las condiciones descritas en el párrafo [00303] sean inaplicables.

Por consiguiente, el compuesto sólido de D1 y la Forma C actualmente reivindicada se obtuvieron mediante diferentes procesos utilizando diferentes condiciones de procesamiento (solventes, temperaturas y tiempos de procesamiento). El compuesto sólido de D1 no se reclama en el presente caso. Por al menos estas razones, el rechazo de la obviedad debe retirarse.

El examinador se basa en la retrospectiva para respaldar la alegación de obviedad.

El examinador **no ha podido identificar una motivación** para que una persona versada en la materia **seleccione y modifique** cualquier compuesto dentro del alcance de D1. El examinador eligió el único Compuesto Citado entre miles de posibles compuestos; de más de 150 especies; de más de 100 especies que se describen como “sólido”, “polvo” o “residuo”. El examinador no ha dado ninguna razón para que una persona versada en la materia, sin el beneficio de la retrospectiva, se haya motivado a extraer el Compuesto Citado de D1 para investigar si presentaba polimorfismo. Es sólo con la reconstrucción retrospectiva basada en las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud que el examinador puede seleccionar el Compuesto Citado como el compuesto para ser investigado más a fondo. Al menos por esta razón, debe retirarse el rechazo de la obviedad.

Además, incluso si una persona versada en la materia comenzara con el Compuesto Citado, que el solicitante no concede, la Forma C no es obvia. Como se analiza a continuación, una persona versada en la materia no tenía la probabilidad suficiente de

preparar con éxito el polimorfo reivindicado del Compuesto 1 dada la descripción de D1, y no era obvio intentar hacerlo.

La Forma C es inesperadamente más estable termodinámicamente que otras formas descritas en la presente solicitud.

El examinador dice que "No hay evidencia de que la forma cristalina proporcione algún efecto técnico diferente al que ya proporciona el sólido de D1". El examinador está equivocado. En la presente solicitud se describe que la Forma C es más estable termodinámicamente que las Formas A o K desde la temperatura ambiente hasta 50°C.

Incluso si el examinador hubiera logrado un caso *prima facie* de obviedad, el hecho de que el solicitante demuestre que la Forma C es inesperadamente estable refuta el rechazo de la actividad inventiva.

Una persona versada en la materia no tenía suficientes probabilidades de éxito en la preparación de la Forma C del Compuesto Citado.

Incluso si una persona versada en la materia estuviera motivada para elegir el Compuesto Citado de D1, lo cual el solicitante no concede, la persona versada en la materia no tendría una expectativa razonable de que el Compuesto Citado fuera polimórfico, y ninguna expectativa razonable de éxito en llegar la Forma C. El examinador no ha citado una referencia con una forma polimórfica conocida del Compuesto 1.

El examinador sostiene que "las técnicas de obtención de formas sólidas alternativas de compuestos farmacéuticos ya se encuentran divulgadas en D2", por lo que una persona experta en la técnica estaría motivada para aplicar el conocimiento de D2 al Compuesto Citado. Sin embargo, en el momento en que se presentó la presente solicitud, una persona versada en la materia no habría podido predecir cómo diferentes variables, por ejemplo, el solvente, la temperatura, la concentración, la agitación y el pH del solvente afectarían si el Compuesto 1 cristalizaría en absoluto, y mucho menos cristalizaría de una manera que conduciría a la forma cristalina mencionada en las presentes reivindicaciones.

Como se discutió anteriormente, el Compuesto Citado y la Forma C cristalina reclamada actualmente se prepararon y aislaron en diferentes condiciones. En el presente caso, (1) no había polimorfismo conocido o esperado del Compuesto Citado;

(2) el Compuesto Citado no es la Forma C actualmente reivindicada, que se obtiene mediante una síntesis diferente; y (3) no hay orientación sobre qué solventes, temperaturas, velocidades de agitación, etc., en particular, podrían resultar en la Forma C actualmente reclamada.

D1 describe una variedad de compuestos que podrían servir como compuesto principal para una investigación adicional, pero no proporciona ninguna razón para seleccionar el compuesto particular elegido por el Solicitante para la modificación como se reivindica actualmente. El examinador no pudo identificar una motivación para que una persona versada en la materia seleccione y procese el Compuesto Citado para revelar la Forma C. Con base en la divulgación de D1, una persona versada en la materia no podría predecir si alguno de los compuestos D1 existe tanto en forma cristalina como amorfa, como sólo formas cristalinas, o sólo como formas sólidas amorfas. Una persona versada en la materia, sin el beneficio de la retrospectiva, no habría seleccionado el Compuesto Citado de D1 y también predijo razonablemente que exhibiría polimorfismo, en condiciones específicas y con propiedades específicas.

El polimorfismo es impredecible.

La imprevisibilidad en la formación de polimorfos y la imprevisibilidad de las estructuras tridimensionales y propiedades físicas resultantes se han descrito en varias referencias científicas:

“En términos de conocimiento y comprensión actuales, ninguna forma de cristal es predecible. Para poner esa afirmación en términos más concretos, a pesar de que la comunidad de químicos que se ocupan de los cristales moleculares ha hecho un progreso notable en la comprensión y el trabajo con esos materiales, todavía no es posible predecir a partir de una fórmula molecular el panorama de la forma cristalina, incluida la cantidad de polimorfos, hidratos y solvatos que podrían ser posibles (si los hay), cómo se pueden hacer las formas cristalinas aún desconocidas o cuáles podrían ser sus propiedades”. Joel Bernstein & Jill MacAlpine, Pharmaceutical Crystal Forms and Crystal-Form Patents: Novelty and Obviousness, in Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development 469, 472 (Rolf Hilfiker & Markus von Raumer eds., 2nd ed., 2019).

"No se puede predecir qué polimorfo de un fármaco cristalino se formará en determinadas condiciones." J.F. Bauer, J. Validation Technology, Autumn 2008:15-23, at 18.

"La posibilidad de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto en particular, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfismos aún desconocidos no son de ninguna manera obvias. Hasta el momento no existen métodos sistemáticos completos para determinar de manera factible esas condiciones. Además, ignoramos casi por completo las propiedades que se pueden esperar de cualquier nuevo polimorfo que pueda obtenerse." Joel Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals 9 (2002).

"Si bien puede que no sea sorprendente que se haya descubierto que muchos materiales de importancia farmacéutica son polimórficos, o que cualquier compuesto en particular pueda resultar polimórfico, cada compuesto es esencialmente una situación nueva, y el estado de nuestro conocimiento y comprensión del fenómeno del polimorfismo sigue siendo tal que no podemos predecir con ningún grado de confianza si un compuesto será polimórfico, prescribir cómo hacer posibles polimorfos (desconocidos) o predecir cuáles podrían ser sus propiedades." Joel Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals 241 (2002).

"Debido a que la predicción de las estructuras cristalinas todavía no es posible en general, debemos contentarnos con examinar las estructuras cristalinas de los compuestos a posteriori para buscar explicaciones de por qué se forman o no solvatos." Stephen R. Byrn et al., Solid-State Chemistry of Drugs 234 (2nd ed. 1999).

"[E]n general, sigue siendo imposible predecir la estructura de los sólidos cristalinos más simples a partir del conocimiento de su composición." John Maddox, Crystals from First Principles, 335 Nature 201, 201 (1988).

Debido a esta imprevisibilidad, la preparación exitosa de un polimorfo es predominantemente un proceso de prueba y error. Una persona versada en la materia no puede predecir cuántas formas cristalinas tendría un fármaco activo, en qué condiciones y con qué propiedades farmacéuticas. La divulgación del Compuesto Citado en D1 no puede sugerir ni siquiera la existencia, y mucho menos un medio de elaboración, de una forma cristalina. Como se describió anteriormente, el Solicitante ha

demostrado que las condiciones del proceso en D1 difieren del proceso para hacer la Forma C en la presente solicitud. La falta de conocimiento y la imprevisibilidad en el campo no proporcionan ninguna base para que la persona versada en la materia espere tener éxito en la producción de la Forma C actualmente reclamada.

Las declaraciones concluyentes del examinador no constituyen una expectativa razonable de éxito.

La clave para respaldar el rechazo de cualquier actividad inventiva es la clara articulación de las razones por las que la invención reclamada habría sido obvia.

El examinador reconoce que "La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en que el sólido es una forma cristalina". Para ser un rechazo adecuado de la actividad inventiva, el examinador debe resolver estas diferencias articulando claramente las razones del rechazo y no basándose simplemente en declaraciones concluyentes.

Sin embargo, el examinador no ha podido articular por qué una persona versada en la materia tendría una expectativa razonable de éxito en la preparación de la forma monocristalina del Compuesto 1 como se indica en las presentes reivindicaciones, a la luz de D1 y "técnicas de obtención de formas sólidas alternativas de compuestos farmacéuticos... divulgado en D2". El simple hecho de hacer declaraciones concluyentes y egoístas sin referencia a ningún documento fuente no respalda un rechazo *prima facie* de la obviedad adecuado.

El examinador afirma que "la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D2 en el compuesto de D1". La alegación concluyente del examinador de que la investigación de polimorfos es obvia no logra que la Forma C no sea patentable. El examinador no ha explicado por qué una persona versada en la materia elegiría el Compuesto Citado, y mucho menos esperaría que el compuesto exista en forma cristalina o anticipar cómo procesar ese compuesto para crear una forma cristalina en particular.

El examinador no ha identificado un número definido de soluciones predecibles.

Una persona versada en la materia no solo no habría tenido suficientes probabilidades de éxito en la preparación del Formulario C, sino que tampoco habría sido obvio intentar hacerlo.

Como se discutió anteriormente, las variables importantes para la preparación de una forma cristalina del Compuesto Citado, tales como el solvente, la temperatura, la concentración, la agitación y el pH del solvente, habrían tenido efectos impredecibles sobre el resultado de una búsqueda de polimorfos. A partir de D1, una persona versada en la materia sería incapaz de predecir qué compuestos exhibirían polimorfismo, la combinación de condiciones necesarias para crear un polimorfo particular o si ese polimorfo particular exhibiría alguna ventaja comercial.

El examinador simplemente ha proporcionado una guía general y no ha identificado un número definido de soluciones conocidas y predecibles que llevarían a la expectativa de identificar con éxito las formas polimórficas del Compuesto Citado.

Basándose en la descripción de D1, una persona versada en la materia sería incapaz de predecir si alguno de los compuestos D1 existe como una o más formas cristalinas o una forma amorfa. No es posible predecir si una sustancia exhibirá polimorfismo o en qué condiciones.

La preparación de la forma cristalina mencionada en las presentes reivindicaciones requiere selecciones específicas de un gran número de parámetros - y combinaciones de parámetros - que culminan en resultados impredecibles (es decir, soluciones). El proceso para producir el Compuesto Citado en D1 no produce la Forma C como se indica en las presentes reivindicaciones y no proporciona ninguna orientación sobre cómo hacerlo. El examinador no ha solucionado esta deficiencia.

En cambio, el examinador argumenta que una persona versada en la materia "estaría motivada a aplicar los conocimientos que se tienen sobre polimorfismo revelados en D2 en el compuesto de D1". Incluso si una persona versada en la materia realiza un estudio de polimorfos aplicando técnicas conocidas y condiciones conocidas, la **solución** (es decir, polimorfos específicos) no es finita. D2 no es más que una oferta para hacer un experimento, sin una hoja de ruta concreta para obtener cualquier solución (es decir, polimorfo).

En conclusión, el solicitante sostiene que el examinador no ha establecido una *prima facie* de obviedad, al menos porque el rechazo sólo está respaldado por declaraciones concluyentes sin ningún fundamento más allá de las afirmaciones del examinador. Además, el solicitante presenta que las actuales reivindicaciones no son obvias ni bajo una probabilidad suficiente de éxito ni bajo una teoría obvia para probar. En consecuencia, amablemente se solicita que se retire el rechazo.

De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no menciona, describe o sugiere de forma individual o en combinación**, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 14, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.
- Recibo por concepto de Tasa de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

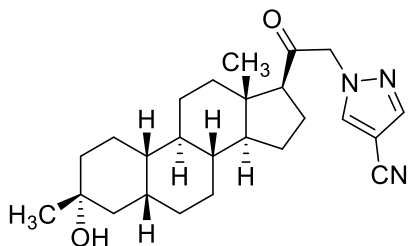
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una forma sólida cristalina del Compuesto 1:

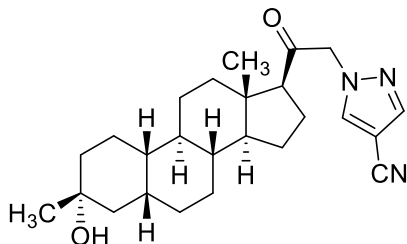


Compuesto 1,

que tiene un patrón XRPD que comprende picos entre y que incluyen 9.7 a 10.1 grados en 2θ , entre y que incluyen 11.6 a 12.0 grados en 2θ , entre y que incluyen 13.2 a 13.6 grados en 2θ , entre y que incluyen 14.2 a 14.6 grados en 2θ , entre y que incluyen 14.6 a 15.0 grados en 2θ , entre y que incluyen 16.8 a 17.2 grados en 2θ , entre y que incluyen 20.5 a 20.9 grados en 2θ , entre y que incluyen 21.3 a 21.7 grados en 2θ , entre y que incluyen 21.4 a 21.8 grados en 2θ , y entre y que incluyen 22.4 a 22.8 grados en 2θ .

2. La forma sólida cristalina de la reivindicación 1, en donde el pico entre y que incluyen 9.7 a 10.1 es 9.9 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 11.6 a 12.0 es 11.8 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 13.2 a 13.6 es 13.4 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 14.2 a 14.6 es 14.4 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 14.6 a 15.0 es 14.8 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 16.8 a 17.2 es 17.0 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 20.5 a 20.9 es 20.7 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 21.3 a 21.7 es 21.5 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 21.4 a 21.8 es 21.6 grados en 2θ , y el pico entre y que incluyen 22.4 a 22.8 es 22.6 grados en 2θ .

3. Una forma sólida cristalina del Compuesto 1:

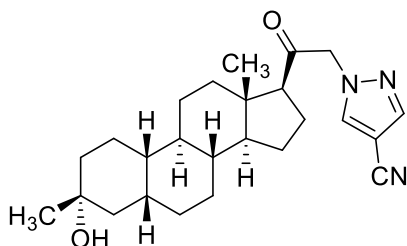


Compuesto 1,

que tiene un patrón XRPD que comprende picos entre y que incluyen 9.7 a 10.1 grados en 2θ , entre y que incluyen 14.6 a 15.0 grados en 2θ , entre y que incluyen 16.8 a 17.2 grados en 2θ , entre y que incluyen 20.5 a 20.9 grados en 2θ , entre y que incluyen 21.3 a 21.7 grados en 2θ .

4. La forma sólida cristalina de la reivindicación 3, en donde el pico entre y que incluyen 9.7 a 10.1 es 9.9 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 14.6 a 15.0 es 14.8 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 16.8 a 17.2 es 17.0 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 20.5 a 20.9 es 20.7 grados en 2θ , el pico entre y que incluyen 21.3 a 21.7 es 21.5 grados en 2θ .

5. Una forma sólida cristalina del Compuesto 1:



Compuesto 1,

que tiene un patrón XRPD que comprende picos en 9.9 grados en 2θ , 14.8 grados en 2θ , 17.0 grados en 2θ , 20.7 grados en 2θ , y 21.5 grados en 2θ .

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto cristalino de cualquiera de una de las reivindicaciones 1-5, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un método para transformar la Forma A del Compuesto 1 en una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1, el método que comprende

proporcionar la Forma A del Compuesto 1 en alcohol isopropílico, acetato de isopropilo, acetato de etilo o una combinación de los mismos, y

cristalizar el compuesto para obtener una Forma C sólida cristalina del Compuesto 1.

8. El método de la reivindicación 7, en donde la etapa de cristalización se realiza mediante conversión en suspensión.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la Forma A del Compuesto 1 está en una mezcla de alcohol isopropílico y acetato de isopropilo.

10. El método de la reivindicación 9, en donde la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 50 °C.

11. El método de la reivindicación 7, en donde la Forma A del Compuesto 1 están en acetato de etilo.

12. El método de la reivindicación 11, en donde la Forma A del Compuesto 1 se solubiliza cuando está en acetato de etilo.

13. El método de la reivindicación 12, en donde la Forma A solubilizada del Compuesto 1 se calienta a una temperatura de aproximadamente 65°C.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que comprende además la adición de cristales de siembra de la Forma C a una carga de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5.0% de la cantidad total del Compuesto 1 presente.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0002596

Recibo: 21-105303

Fecha: 12/10/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 592152

CUS: 1163913196

Patente PCT

UN ESTEROIDE 19-NOR-C21-N-PIRAZOLILO C3,3-DISUSTITUIDO CRISTALINO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680