

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

Señores
GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD:

“POLIMORFOS CRISTALINOS DE LA BASE LIBRE DE 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI)BENZALDEHÍDO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/014589

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de febrero de 2015.

PRIORIDAD: 7/02/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/937,393
7/02/2014, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 61/937,404

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

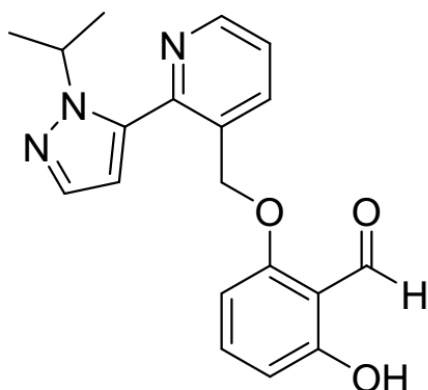
1. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial 15302585, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

2. Objeto de la invención

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

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende: un ansolvato cristalino del compuesto 1:



Compuesto 1

Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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 $\pm$ 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 $\pm$ 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 $\pm$ 0.2 °2 θ).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 16 de abril de 2021.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título:

“FORMAS CRISTALINAS DE LA BASE LIBRE DEL 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1H-PIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL)METOXI) BENZALDEHÍDO (VOXELOTOR)”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Pese a que la materia se reclama como una composición, realmente no hay un desarrollo de tal. El producto que se reclama como composición no comprende el desarrollo de un nuevo producto que se obtenga mediante la combinación de diferentes componentes, lo que se está reclamando es el producto del proceso de obtención de la base libre del compuesto I, esto es entonces equivalente a una caracterización o nivel de pureza del producto obtenido y no a una composición como tal. En ese sentido la materia reclama no cumple con el requisito de claridad.

4.3. Descripción

La descripción no divulgó la materia reclamada de manera suficientemente clara y completa para que un técnico medio pueda ejecutarla o reproducirla puesto que no se



Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

divulgó el desarrollo de una composición, lo que se divulgó fue la obtención de la base libre del compuesto I y se identificaron al menos tres formas cristalinas, “[0122] Se identificaron tres materiales anhidros de la base libre; las Formas I, II y el Material N de la base libre. El Material N de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con las Formas I y II, a temperatura ambiente.” Sin embargo, dicha caracterización no puede entenderse como el desarrollo de un producto. La divulgación no da cuenta del desarrollo de un nuevo producto, es decir, una composición propiamente dicha que tenga alguna mejora en términos de estabilidad, desempeño en su actividad farmacológica o alguna eventual ventaja en su formulación. En ese sentido la divulgación no es clara porque no es correspondiente con la materia reclamada.

De otro lado, llama la atención de este Despacho la redacción de la descripción en cuanto a que se afirma en varios apartes que acá se ha realizado un descubrimiento. Por ejemplo “[007] Se acaba de descubrir que el 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (o Compuesto 1), es decir, la base libre del Compuesto 1, se puede obtener como una o más formas de ansolvatos cristalinos, varias de las cuales se denominan en la presente Forma I, Forma II y Material N cristalinas. En realizaciones preferidas, la base libre del Compuesto 1 es un ansolvato cristalino, tal como una forma cristalina anhidra.” Punto relevante dado que la D486 no considera a los descubrimientos patentables.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, que cualquier modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 7 de febrero de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013102142	SUBSTITUTED BENZALDEHYDE COMPOUNDS AND METHODS FOR THEIR USE IN INCREASING TISSUE OXYGENATION	4 de julio de 2013
D2	Brittain 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	2009

El documento D1¹ divulga el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído en su forma amorfa (ejemplo 18).

El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 318 a 430).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2013102142A1/en?q=WO2013102142>

²<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

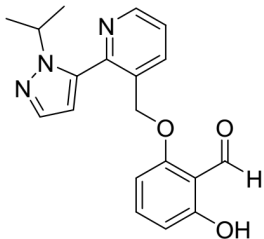
Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición que comprende: un ansolvato cristalino del compuesto 1:

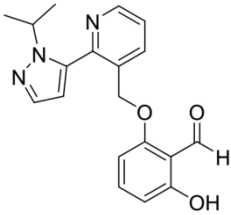
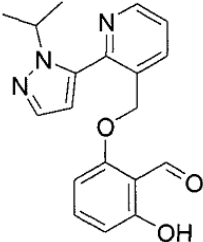


Compuesto 1

caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) a 13.37 °, 14.37 °, 19.95 ° y 23.92 ° 2θ (cada uno ± 0.2 ° 2θ); 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 Kα) a 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44°2θ (cada uno ± 0.2 ° 2θ); y, El material N está caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) a 11.65°, 11.85°, 12.08°, 16.70°, 19.65° y 23.48°2θ (cada uno ± 0.2 ° 2θ).”

(Radicado N° NC2021/0004941 del 16 de abril de 2021).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición que comprende un ansolvato cristalino del compuesto 1 	2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído  Ejemplo 18	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico polimorfismo y solvatomorfismo
caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) a 13.37 °, 14.37 °, 19.95 ° y 23.92 ° 2θ (cada uno ± 0.2 ° 2θ); 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	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

(radiación Cu Kα) a 12.82°, 15.74°, 16.03°, 16.63°, 17.60°, 25.14°, 25.82° y 26.44°2θ (cada uno ± 0.2 °2θ); y, El material N está caracterizado por picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu Kα) a 11.65°, 11.85°, 12.08°, 16.70°, 19.65° y 23.48°2θ (cada uno ± 0.2 °2θ		
--	--	--

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga benzaldehídos sustituidos y su utilidad como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos e intermedios para su preparación, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina y trastornos que se beneficiarían de una mayor oxigenación tisular. Particularmente da a conocer el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido comercialmente ahora como VOXELOTOR (Resumen y Compuesto 43, Ejemplo 18, Pág.67).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en D1 consiste en que se presenta ahora como una “composición” que comprende una mezcla de cristales caracterizados por sus picos en el análisis de difracción de rayos X.

No obstante, no hay un efecto técnico asociado a la diferencia.

Debe tenerse en cuenta que, pese a que la materia se reclama como una composición, la descripción no da cuenta del desarrollo de tal, lo que se muestra allí es la obtención y la identificación de al menos tres formas cristalinas de la base libre del compuesto I.

“Se identificaron tres formas cristalinas anhidras de la base libre, denominadas Formas I, II y Material N de la base libre. Se ha descubierto que la nucleación de la Forma I de la base libre normalmente se produce primero a partir de una suspensión densa. La prolongación del tiempo en suspensión densa puede inducir la transformación de la Forma I de la base libre en la Forma II de la base libre, una fase termodinámicamente más estable en comparación con la Forma I” [008].

“La isoterma de DVS indica que la Forma I no es higroscópica. Se observaron un aumento y una pérdida de peso insignificantes, un 0.2%, por sorción/desorción. Por XRPD, el material recuperado del experimento de DVS fue predominantemente la Forma I de la base libre con unos pocos picos adicionales. Los picos adicionales se denominaron Material D de la base libre. Se desconoce la naturaleza del Material D; sin embargo, la aparición de otra u otras fases indica que la Forma I probablemente no es estable en condiciones de humedad elevada (a temperatura ambiente)” [0141].

Por lo cual, no hay realmente evidencia técnica que demuestre un eventual efecto técnico asociado a una “composición” que eventualmente pueda entenderse como una mejora o que represente un salto cualitativo en la técnica, ni en términos de estabilidad, aún menos en términos de un mejor desempeño en su actividad farmacológica o alguna eventual ventaja en su formulación.

Así, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el producto conocido en D1 con el fin de obtener uno alternativo?

Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en sustancias farmacológicamente activas como lo presenta el documento 2, el cual divulga particularmente que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia, a menudo, produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes y mejoradas por ejemplo: higroscopicidad, estabilidad, entalpia, entropía, actividad termodinámica y solubilidad (Tabla 2). Incluso las mismas agencias reguladoras de medicamentos, como la FDA, sugieren la búsqueda de formas polimórficas en compuestos activos como una estrategia para su optimización³, por lo tanto, basándose en este conocimiento general, un experto en la materia tendría una clara sugerencia para plantearse el cribado de polimorfos o la búsqueda de nuevas formas cristalinas del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido desde D1, con la plena expectativa de éxito en cuanto a obtener una forma sólida alternativa y estable. Así entonces, ante ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la mera provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido resulta obvia y el objeto de la reivindicación 1 tambien se considera obvio.

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

7. Conclusión con respecto a nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013102142	1 a 3	Nivel inventivo
D2	Brittain 2009	1 a 3	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

3 Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M. et al. *Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations*. Pharm Res 12, 945–954 (1995). <https://doi.org/10.1023/A:1016241927429>

Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004941		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2015/014589		5 de febrero de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07-02-2014				X					
Solicitante									
GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-3
Palabras clave utilizadas	Búsqueda por estructura Crystal* or polymorph*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 401/04, A61P 7/06, A61K 31/4439
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	WO2013102142	04-07-2013	1-3	Todo el documento	Y
Patbase	US8524754	03-09-2013	-	-	A
Orbit	US8207221	26-06-2012	-	-	A
STNext	US8207221	21-04-2015	-	-	A
Derwent	US20120245361 US20120232100	27-09-2012 13-09-2012	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. CAIRA (1999) TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds" 26 de febrero de 1999		Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009			
		PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy Lian Yu, Susan M. Reutzel and Gregory A. Stephenson			
		Asian journal of pharmaceutical sciences 9 (2014) 163 e175 A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection Eun Hee Lee			
		Journal of pharmaceutical sciences, vol. 99, no. 9, september 2010 Polymorphism and Solvatomorphism 2008 Harry G. Brittain			
		Yu L et al. Pharmaceutical Science & Technology Today Volume 1, Issue 3, 1 June 1998, Pages 118-127 "Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy" Junio de 1998			



Oficio N° 9556 de 16 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

	Byrn, S., Pfeiffer, R., Ganey, M. et al. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. Pharm Res 12, 945–954 (1995). https://doi.org/10.1023/A:1016241927429
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (10-06-2022)	