

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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 NC2021/0004941.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de julio de 2022 y a mi solicitud de plazo del 15 de septiembre de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **11635** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. TÍTULO.

El Examinador afirma que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones y sugiere un nuevo título en el que se incluya la DCI (volestor) y se reemplace la expresión "*polimorfos cristalinos*" por "*forma cristalina*".

En este sentido, me permito señalar que no es necesario realizar ninguna modificación en el título de la solicitud ya que la expresión "*polimorfos cristalinos*" y el compuesto definido por su nombre IUPAC reflejan el objeto de la invención y son consistentes con la materia reclamada.

Dado que el título de la solicitud sí cumple con el artículo 27 de la Decisión 486, solicito se superen las objeciones al respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"Respecto a la claridad y a la correlación entre los picos incluidos en la reivindicación 1 y lo presentado en la descripción donde se asegura que: (...) En ese sentido, esta Oficina considera que no hay certeza de que los picos reclamados en la reivindicación 1 definan de forma inequívoca la forma cristalina reclamada, sabiendo que lo que realmente se obtuvo fue una mezcla de cristales que coexisten en un mismo estado sólido, con lo cual no hay claridad en la definición del materia. Asimismo, se aclara que la reivindicación 1 tampoco es clara porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar algunos picos de difracción de rayos X en polvo, aun menos hacer referencia a la condición de que sean "al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo". Un polimorfo debe ser caracterizado completa e inequívocamente a través de su patrón de difracción de Rayos X en mono cristal o el patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos. Además de datos adicionales como información de espectroscopías Raman e IR, datos de espectroscopía RMN-C13 y resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC."*

En este sentido, me permito manifestar mi desacuerdo con la posición del Examinador.

En primer lugar, me permito señalar que en los párrafos [0019] a [0021], el material N se caracteriza por su pico endotérmico en calorimetría diferencial de barrido y por sus picos de difracción de rayos X en polvo. Ahora bien, el párrafo [0071] establece que: *"para "caracterizar" una forma sólida de un compuesto, se puede, por ejemplo, recopilar datos de XRPD sobre las formas sólidas de los compuestos y comparar los picos de XRPD de las formas. Por ejemplo, cuando se comparan solamente tres formas sólidas, p. ej., las Formas I y II y el Material N, y el patrón de la Forma I muestra un pico a un ángulo en el que no aparecen picos en el patrón de la Forma II ni del Material N, entonces ese pico de ese compuesto diferencia la Forma I de la Forma II y del Material N, y además sirve para caracterizar la Forma I. Por ejemplo, la recopilación de picos que diferencian la Forma I de las otras formas conocidas es una recopilación de picos que se pueden utilizar para **caracterizar** la Forma I."* (énfasis añadido)

En consecuencia, las características que se mencionan en la reivindicación 1 definen inequívocamente la forma cristalina reivindicada.

Por otro lado, me permito señalar que los picos de difracción de rayos X en polvo de la reivindicación 1 son suficientes para caracterizar la forma reivindicada dado que de acuerdo con la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio:

- No existe una forma estándar de reportar un polimorfo (página 186).
- Un polimorfo puede caracterizarse en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, como el patrón de difracción de rayos X de cristal único, el patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD), la espectroscopia Raman e infrarroja, la espectroscopia ¹³C-NMR o los métodos de análisis térmico (página 186). Sin embargo, la guía **no establece** que la reivindicación principal deba incluir datos para todas las técnicas mencionadas.
- La Difracción de Rayos X es la técnica más útil, ya que los patrones de difracción de los polimorfos siempre presentan diferencias notables. Deben incluirse los picos con la intensidad más representativa (página 187).

Por lo tanto, la caracterización de la forma cristalina reivindicada al citar los datos de difracción de rayos X más representativos en la reivindicación 1 cumple con los lineamientos de la Superintendencia de Industria y Comercio.

En vista de lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones al respecto.

- *"Sírvese retirar la reivindicación 2 porque no es clara, no es aceptable hacer referencia a las figuras. Se aclara que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas. El término "sustancialmente similar" tampoco es aceptable por ser un término ambiguo y subjetivo."*

Al respecto, quisiera manifestar mi desacuerdo con las aseveraciones del Examinador.

Tal y como se establece en la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio, las reivindicaciones deben ser claras para un experto en la materia y deben permitir distinguir la materia reivindicada del estado de la técnica.

En este caso, un experto en la materia leería la reivindicación 2 y se referiría a la memoria descriptiva, en la que se divulga de manera completa la figura 7, entendiendo así completamente el alcance de la materia reclamada.

Además, el uso de la expresión "*sustancialmente similar*" no evita que la forma cristalina reivindicada, definida por los datos de difracción de rayos X divulgados en la figura 7, se diferencie del estado de la técnica. De hecho, en la Acción Oficial el Examinador reconoció la novedad de la reivindicación 2, por lo tanto, él sí logró diferenciar la materia reclamada del estado de la técnica.

En vista de lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones al respecto.

- *"La reivindicación 4 no cumple con el requisito de sustento en la descripción porque allí no hay información técnica que dé cuenta del desarrollo de una composición farmacéutica. Se le recuerda al solicitante que una composición o producto terminado debe ser caracterizado por medio de sus componentes específicamente definidos y las proporciones de combinación de ellos. Se le recomienda al solicitante que retire dicha reivindicación."*

De acuerdo con las páginas 76 y 94 de la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio, una composición solo puede caracterizarse por su ingrediente activo siempre que dicho ingrediente sea nuevo e inventivo. Por tanto, las composiciones reivindicadas, que comprenden una forma cristalina nueva e inventiva, están debidamente caracterizadas.

Además, las composiciones reivindicadas están debidamente soportadas dado que un experto en la materia podría reproducirlas en base a una combinación de las enseñanzas de la descripción (desarrollo de la forma cristalina e información general sobre las composiciones farmacéuticas) y su conocimiento.

En vista de lo anterior, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones al respecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **DESCRIPCIÓN.**

El Examinador señala que hay algunas referencias en la descripción a descubrimientos que no son patentables, particularmente en el párrafo [007] donde se menciona "se *acaba de descubrir...*".

En este sentido, me permito enfatizar que la materia reclamada no se refiere a un descubrimiento **sino a una forma cristalina, lo cual es permisible bajo la legislación local** como se explica en la sección 3.4. del capítulo III de la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio. Por lo tanto, el solicitante no pretende reivindicar materia no patentable.

Además, las expresiones "se *acaba de descubrir*" y similares que se encuentran a lo largo de la descripción se utilizan únicamente para describir la obtención de las formas cristalinas de la invención.

En vista de lo anterior, las objeciones del Examinador al respecto son completamente infundadas.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

El examinador objeta el nivel inventivo de la materia reclamada en vista de los documentos **D1** "*Substituted benzaldehyde compounds and methods for their use in increasing tissue oxygenation*" (WO2013102142) y **D2** "*Polymorphism in Pharmaceutical Solids* Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA" (2009).

El examinador afirma que D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque describe benzaldehídos sustituidos y su uso como moduladores alostéricos de la hemoglobina, métodos e intermediarios para su preparación y composiciones farmacéuticas. En particular, D1 describe el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido comercialmente como VOXELOTOR.

En opinión del examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el producto de D1, es que la presente solicitud se refiere a un compuesto cristalino con picos de difracción de rayos X en polvo de 11,65°, 11,85°, 12,08°, 16,70°, 19,65° y 23,48°.

El Examinador considera que no existe ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Adicionalmente, el Examinador afirma que, como se muestra en el documento D2, la obtención de formas polimórficas es una práctica común en las sustancias farmacológicamente activas. Además, la existencia de diferentes estructuras cristalinas a menudo da como resultado una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes y mejoradas.

El Examinador también hace referencia al documento Byrn, et al (1995) y afirma que incluso las agencias reguladoras de medicamentos, como la FDA, sugieren la búsqueda de formas polimórficas en compuestos activos como estrategia para su optimización.

En consecuencia, el Examinador afirma que, con base en este conocimiento general, un experto buscaría nuevas formas cristalinas del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido por D1, con la expectativa de éxito en la obtención de una forma sólida estable alternativa.

Por lo tanto, el Examinador concluye que, en ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente, la provisión de formas cristalinas de un compuesto farmacéuticamente activo conocido es obvia, por lo que la materia reivindicada es obvia.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren o anticipan la invención reivindicada.

En primer lugar, como reconoció el examinador, el documento D1 **no describe una forma cristalina** de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído como se define en la reivindicación 1.

Ahora bien, el documento **D2** es solo una **divulgación general** sobre polimorfismo, que no proporciona ninguna enseñanza o indicación específica para obtener una forma cristalina del compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído.

Por lo tanto, **D2** demuestra la capacidad de varios compuestos químicos para exhibir polimorfismo. Asimismo, dicho documento **D2** describe algunas técnicas que permiten obtener diversos polimorfos y las tecnologías que permiten su caracterización.

Si bien **D2** refleja los conocimientos básicos que debe tener todo profesional en el campo farmacéutico, dicho documento no puede en modo alguno ser exhaustivo en todos los temas en él abordados y en consecuencia no puede ofrecer sugerencias particulares que conduzcan de manera inequívoca a la forma cristalina reivindicada por esta solicitud.

Además, es necesario tener en cuenta que es bien conocido en el campo técnico que el proceso para obtener una forma cristalina es complejo ya que intervienen muchas variables (tipo de solventes, proporción de solventes en una mezcla, temperatura y velocidad de enfriamiento, rango de presión, rango de agitación, etc.), los cuales deben ser establecidos y controlados por el investigador, por lo que no es evidente la predicción de las diferentes formas en que un determinado compuesto puede cristalizar.

En este aspecto, me permito recordar a esa Oficina que la "*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*" establece que, al evaluar el mérito inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si un documento que contiene una enseñanza podría indicar, sino que de hecho indicaría a la persona versada en la materia, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano, para llegar la materia reclamada, sin realizar una actividad inventiva.

Sin embargo, **D2** no proporciona suficiente información o motivación a un experto en la materia para modificar el compuesto de **D1** y llegar a la materia reclamada de una manera obvia.

Por tanto, se ha demostrado que la materia reivindicada tiene un carácter inventivo inequívoco, dando así pleno cumplimiento al artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado es completamente claro, conciso y está debidamente sustentado en la descripción, por lo que cumple a cabalidad con la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, y en vista de los argumentos presentados respecto de los documentos citados por el Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud objeto de estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrándose así, de manera irrefutable, la patentabilidad de esta solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Por último, 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 el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **11635**.

9. Adicionalmente, informamos que el pago por el nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**