

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0000866**, solicitud de patente de invención a favor de **KEZAR LIFE SCIENCES**, Título: **PROCESO DE PREPARACIÓN DEL INHIBIDOR DE INMUNOPROTEASOMA DE PÉPTIDO EPOXICETONA, Y SUS PRECURSORES**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 19054 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 25 de noviembre de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La dependencia de la reivindicación 12 ha sido modificada con respecto a las reivindicaciones 10 u 11.
- La reivindicación 17 ha sido modificada para corregir errores de digitación y ahora menciona que “*el reductor se selecciona del grupo que consiste de H_2 , Pd/C , H_2 , $Pd(OH)_2/C$, Li , Na (...)*”.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente**. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador establece que el capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por parámetros fisicoquímicos como: patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, en polvo (DRXP), espectroscopías Raman e IR, espectroscopía RMN-C13, métodos de análisis térmico. Además, señala, que únicamente se aportan señales del patrón de difracción de rayos X en polvo y por lo tanto no se puede identificar, sin ambigüedad, los cristales reclamados. En consecuencia, es necesario que el solicitante acompañe la caracterización del cristal por medio de alguna otra técnica analítica como las mencionadas anteriormente (análisis térmico o espectroscópico. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que, al caracterizar por medio de rayos X debe reclamar las intensidades relativas más relevantes, es decir, aquellas que son iguales o superiores al 30%.

En primer lugar, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio se dirige a un método de preparación del compuesto G y a la forma cristalina del compuesto E, por lo que al expresar de forma general que *“todo el Capítulo reivindicatorio no es claro”*, no resulta coherente, ya que el método de preparación del compuesto G comprende características esenciales como elementos, condiciones y cantidades en las diferentes etapas establecidas. Ahora bien, en cuanto a la forma cristalina del compuesto E reclamada en la reivindicación 22, me permito manifestar que tal y como el mismo Examinador lo menciona, ésta se encuentra caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en 6,2, 8,5, 9,7, 12,7, 13,7, 16,0, 16,9 17,2, 18,4, 18,9, 19,2, 19,7, 22,5, 24,7, 25,4, 28,7, y $29,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$ usando radiación Cu K α , lo cual corresponde a una caracterización por parámetros fisicoquímicos únicos que permite adquirir información sobre la estructura de la forma cristalina y que son mundialmente aceptados en el ámbito de patentes para identificar dicha forma cristalina de un compuesto específico.

Además, en el capítulo descriptivo de la solicitud, se divulga el termograma de calorimetría diferencial de barrido (“DSC”) y datos del análisis termogravimétrico (“TGA”), representado en las Figuras 2 y 3, respectivamente, por lo que objetar el capítulo reivindicatorio en su totalidad debido a la falta de claridad de la forma cristalina E allí mencionada, no corresponde a un argumento sólido que pueda desvirtuar la claridad del alcance reclamado. Es más, si bien la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) sugiere como puede ser la caracterización de un polimorfo en una reivindicación, también establece que *“No existe una forma estándar, aceptada de manera universal, para reportar un polimorfo”*, por lo tanto, la mención de todos los parámetros fisicoquímicos sugeridos por el Examinador dentro del alcance de una reivindicación no es totalmente necesaria ya que en el presente caso, la descripción de la solicitud al divulgar de forma suficientemente completa la forma cristalina reclamada, y más aún mediante técnicas como DSC, TGA y XRPD, hace que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención.

Adicionalmente, dentro de diversas solicitudes de patente y trámites realizados ante la SIC, la caracterización de formas cristalinas mediante la mención específica de un patrón de difracción de rayos X ha sido más que suficiente para entender e identificar el cristal del compuesto mencionado.

Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto ya que, el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial de respuesta cumple a cabalidad los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

ii) El Examinador sugiere modificar la dependencia de la reivindicación 12 de tal manera que dependa de la reivindicación 10 o 11.

Tal y como se mencionó previamente, la reivindicación 12 ha sido modificada siguiendo las sugerencias del Examinador para depender de la reivindicación 10 u 11. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto.

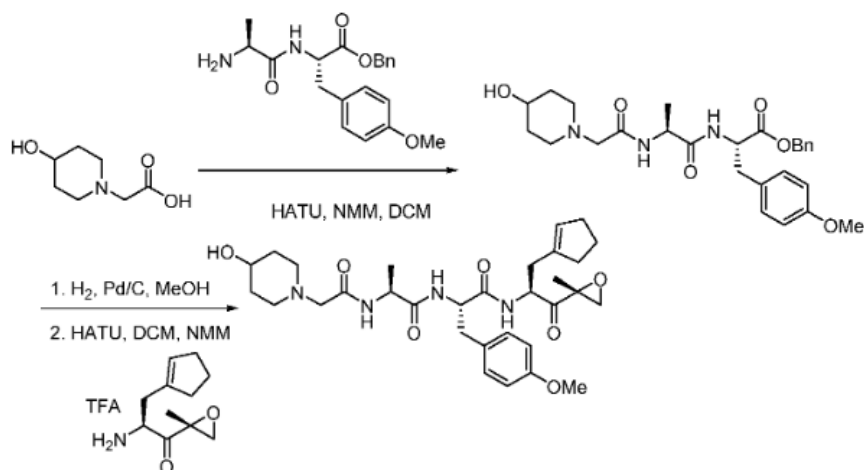
iii) El Examinador sugiere modificar “li” por “Li” y “N/A” por “Na” en la reivindicación 17.

A este respecto, me permito manifestar que “li” y “N/A” correspondían a errores de digitación, los cuales han sido modificados, tal y como el Examinador lo sugirió y que de igual forma encuentran sustento en la descripción de la solicitud. En este sentido, las objeciones al respecto han sido superadas.

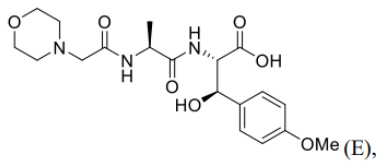
iv) Así las cosas, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho aceptar el pliego de Reivindicaciones modificado y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

3. Nivel Inventivo

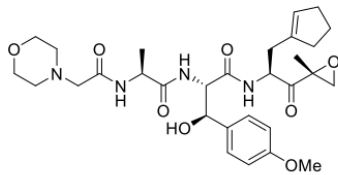
i) Con referencia al nivel incentivo de la solicitud, el Examinador asegura que la reivindicación de método 1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un método para preparar compuestos de fórmula X, particularmente describe la síntesis del compuesto C-118 cómo se presenta en el siguiente esquema:



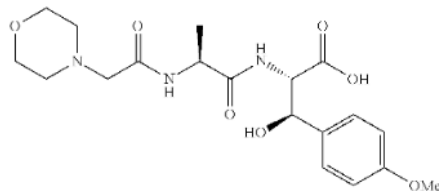
En donde, la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en que el precursor de la síntesis es el compuesto de fórmula E



, lo que permite obtener el compuesto de fórmula G



(G). Asimismo, el Examinado asegura que no se evidencia un efecto asociado al seleccionar el compuesto de Fórmula E en la síntesis y así obtener el compuesto de fórmula G. Sin embargo, el seleccionar el compuesto de fórmula E como precursor para obtener el método, está divulgado en el mismo documento D1 que menciona la síntesis del compuesto de fórmula C-1022 en donde el precursor es compuesto de fórmula

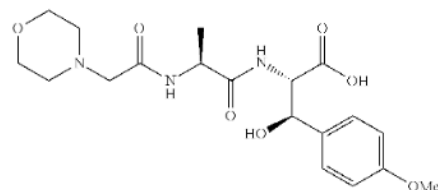


E (ejemplo 12, Párr. 0365, D1):

En este punto el Examinador destaca que el compuesto E de la solicitud y el precursor del compuesto C-118 son muy similares estructuralmente, la diferencia principal consiste en la presencia del radical -OH en el carbono enantiomérico, no obstante, esta diferencia estructural no parece determinante en el proceso de síntesis.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el precursor de fórmula E en el mismo método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia. Además, establece que Las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

ii) Adicionalmente, el Examinador objeta la forma cristalina de la reivindicación



22, mencionando que D1 enseña el compuesto de fórmula , mencionando además que las estructuras químicas que contienen uno o más estereocentros se representan con enlaces discontinuos y en negrita y pretenden indicar la estereoquímica absoluta de los estereocentros presentes en la estructura química (Resumen, Ejem. 12, Párr. [00365]).

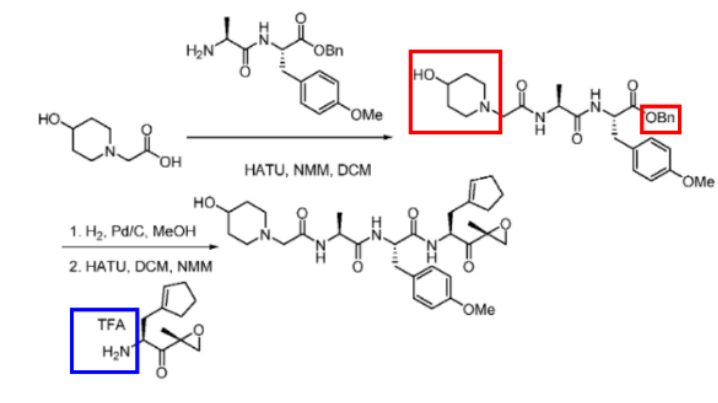
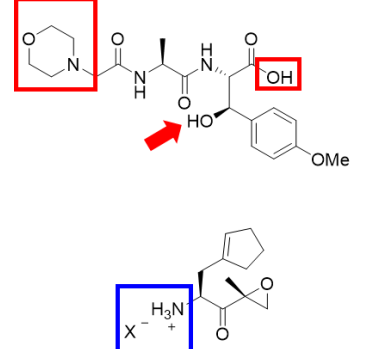
Sin embargo, el Examinador establece que La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que se mencionan de forma específica la forma cristalina con su difractograma de rayos x en polvo, no obstante, los cambios en las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto farmacéutico se encuentran divulgadas en D2, que enseña como las diferencias en las redes cristalinas de sólidos con actividad farmacológica son responsables de variaciones en las propiedades fisicoquímicas como conductividad, higroscopicidad, temperatura de fusión y sublimación, entalpia, presión de vapor, estabilidad, habito cristalino, dureza, solubilidad, compactibilidad, entre otras, por lo tanto, la variación en las propiedades de las fases cristalinas tienen un efecto sobre el procesamiento, la formulación y la disponibilidad de medicamentos. Así, una vez se ha establecido el alcance de las posibles formas polimórficas, es fundamental determinar los límites de estabilidad de las diferentes formas y como podrían interconvertirse; como mínimo se debe determinar qué forma cristalina es la más estable porque dicha forma seria la elegida para continuar con el desarrollo (Pág. 1-4 de D2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a aplicar los conocimientos sobre el polimorfismo revelados en D2 en el compuesto conocido en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 22. Por lo cual se considera obvia.

iii) Considerando lo anterior, en primer lugar, me permito manifestar que difiero totalmente de los argumentos expuestos por el Examinador en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, ya que ni D1 ni D2 divulgan sugerencia alguna para obtener de forma obvia el método de preparación del compuesto G, ni la forma cristalina del compuesto E de esta solicitud.

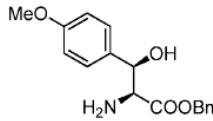
Ahora bien, el documento D1 no revela las características concretas para una secuencia de reacción para obtener el compuesto G mediante el acoplamiento del compuesto E y F como se menciona en la reivindicación 1. De hecho, del esquema citado por el Examinador, él mismo identifica las diferencias entre los compuestos allí mostrados y los compuestos E y F usados en el método de preparación de esta solicitud. Particularmente, tal y como se muestra a continuación, la principal diferencia es que el documento D1 muestra dentro de la estructura señalada por el Examinador un grupo hidroxipiperidina (recuadro de color rojo), mientras que el compuesto E de la presente invención muestra un grupo morfolina (recuadro de color rojo), además, junto al grupo funcional amida, en el extremo de la molécula de D1, se encuentra un grupo OBn-C=O (recuadro de color rojo) en donde Bn denota un grupo bencilo, mientras que el compuesto E de esta solicitud comprende un grupo hidroxilo en esta posición. Lo anterior, es completamente diferente a lo sugerido por D1.

Adicionalmente, en el carbono enantiomérico del compuesto E de esta solicitud, que se encuentra señalado por una flecha de color rojo, existe un grupo -OH, mientras que el compuesto C-118 de D1 no lo comprende, y contrario a la afirmación del Examinador que “esta diferencia estructural no parece determinante en el proceso de síntesis”, dicho grupo funcional es fundamental dentro de la estructura del compuesto E, precisamente porque el compuesto G generado en el método reivindicado, también comprende dicha sustitución y además, también hace parte de la forma cristalina del compuesto de fórmula E.

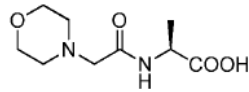
Documento D1	Presente invención
	

Por otro lado, es importante resaltar que en el método de la presente solicitud, es necesario que la suspensión que se genere no sólo comprenda el compuesto E como precursor, sino también el compuesto F, el cual es una sal de (S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-aminio (rectángulo de color azul), en donde X- es tosilato, triflato, acetato, sulfonato de naftaleno, 4-nitrobencenosulfonato, sulfato, metilsulfato, nitrato, fluoruro, cloruro o bromuro, mientras que D1 usa una **sal de ácido trifluoroacético (TFA)** tal y como lo menciona el párrafo [00169] en donde se establece que TFA corresponde a dicho ácido. Así las cosas, es más que claro que D1 difiere totalmente de las etapas y el método reclamado por la reivindicación 1 de esta solicitud.

Ahora bien, en cuanto al proceso para la obtención del compuesto C-1022 de D1, si bien ésta síntesis revela la estructura del compuesto E de esta solicitud, éste es obtenido como



compuesto intermediario en donde los precursores usados fueron:



, mientras que el método de esta solicitud requiere:

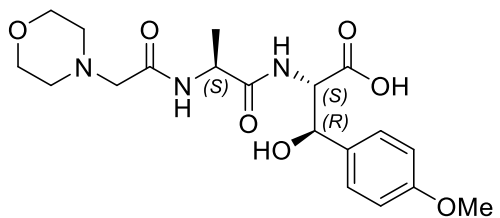
- mezclar una base de amina terciaria seleccionada del grupo que consiste en N,N-diisopropiletilamina ("DIPEA"), trietilamina ("TEA"), N-metilmorfolina ("NMM"), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina ("TMP"), 2,4,6-trimetilpiridina ("colidina") y combinaciones de los mismos y
- una suspensión del compuesto E y F

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia estaría lejos de incluir el precursor de fórmula E dentro del método de D1, cuando en D1 los precursores usados son diferentes y la obtención de una estructura como el compuesto de fórmula E de esta solicitud se obtiene como producto intermediario para llegar a un compuesto estructuralmente distinto al compuesto G de esta solicitud.

Además, me permito resaltar que no hay motivación alguna en D1 para sugerir, por ejemplo, el orden de adición de los reactivos de partida ni para realizar la síntesis a las temperaturas indicadas, y mucho menos con la expectativa de que hacerlo daría como resultado **un proceso que mejoraría el rendimiento sobre el informado en D1 en casi un 30%**, detalle que el Examinador omite. Como tal, los métodos enumerados en las reivindicaciones 1-21 son inventivos sobre D1.

Por lo anterior, es evidente que si la reivindicación 1 independiente al no estar revelada por las enseñanzas de D1, y comprender además características relevantes, únicas y nuevas, la materia reivindicada por la nueva reivindicación 1, así como por sus reivindicaciones dependientes, resulta en materia con nivel inventivo.

iv) Por otro lado, y en cuanto a la forma cristalina reclamada por la reivindicación



22 con fórmula E, a seguir:
nuevamente que si bien D1 divulga esta estructura como un compuesto intermediario dentro de una síntesis, **éste no corresponde a la forma cristalina del compuesto E**, lo cual corresponde a una **ENORME diferencia**, tal y como lo reconoce el Examinador, en donde particularmente en la presente solicitud se encuentra caracterizado mediante picos relevantes del difractograma de rayos x en polvo.

Por otro lado, D2 tampoco corresponde a un documento esencial para desvirtuar la obtención de una forma cristalina como la aquí presentada ya que si bien revela información acerca de las propiedades entre las formas sólidas y amorfas de un mismo compuesto y sus variaciones dentro del procesamiento, formulación y disponibilidad de medicamentos, en la práctica experimental dentro de un laboratorio, la obtención de una forma cristalina no corresponde a un proceso habitual común, sino a un reto gigante para el investigador que emprende esta tarea, ya que no sólo deben considerarse técnicas adecuadas, sino condiciones de proceso precisas que permitan la obtención de una forma cristalina concreta. Por lo tanto, la obtención de una forma cristalina del compuesto de Fórmula E no puede reducirse a *¿Cómo obtener la forma cristalina del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido) propanoico conocido previamente en D1?*, partiendo de las enseñanzas de un documento como D1 en donde ***no se sugiere la forma cristalina del compuesto y más aún usando las enseñanzas generales de un libro alusivo al polimorfismo***. A este respecto, me permito manifestar que D2 establece adicionalmente las siguientes enseñanzas:

*“Cuando se observa, el fenómeno es a la vez **frustrante y exasperante porque la ciencia física moderna a menudo se juzga sobre la base de su reproducibilidad**. Dunitz y Bernstein abordaron los sistemas en los que no se podía obtener una forma de cristal en particular a pesar de los heroicos esfuerzos, y concluyeron que ***se requería el control de los procesos de nucleación y crecimiento de cristales*** (60). Los cristalógrafos y los científicos de preformulación reconocen el papel de la siembra en el inicio de la nucleación, y muchos consideran que la desaparición de una forma metaestable es un fenómeno local y temporal.*

*Estos autores concluyeron que, “una vez obtenido un determinado polimorfo, siempre es posible obtenerlo nuevamente; **es sólo una cuestión de encontrar las condiciones experimentales adecuadas** (...)*

*(...) El polimorfo monoclinico de paracetamol (es decir, acetaminofén) es una forma comercialmente importante de la sustancia farmacológica, a pesar de su inadecuación en formulaciones de compresión directa. Se había caracterizado una forma cristalina ortorrómbica de la sustancia farmacológica (62), pero este polimorfo **no pudo ser reproducido por varios grupos a pesar de que siguieron el método de aislamiento informado.** (...) **La clave para el éxito del proceso vino a través del uso de técnicas de siembra apropiadas para suprimir la nucleación del polimorfo monoclinico no deseado y el rápido aislamiento del producto a bajas temperaturas para suprimir cualquier transformación de fase.**”*

Por lo tanto, es más que evidente, que D2 no sólo menciona que la obtención de una forma cristalina de un compuesto particular corresponde a una ejecución netamente experimental con condiciones y técnicas apropiadas para evitar la formación de productos no estables adicionales que puedan conllevar a un problema de salud al emplear fármacos con problemas de estabilidad, sino también expresa la posibilidad de una transformación de fase de dichos cristales debido a los métodos usados. En consecuencia, es imposible que una persona versada en la materia pueda obtener una forma cristalina de un compuesto intermediario de una de las 73 síntesis reveladas por el documento D1, usando las generalidades citadas por el Examinador de D2 para la fácil y obvia obtención de una forma cristalina del compuesto E.

Por lo tanto, D1 **al no describir formas cristalinas** del compuesto E, no podría en combinación con D2, ser documentos de base para un experto en el tema para que este se sintiera motivado en obtener la forma cristalina del compuesto E como se reivindica en la presente invención.

En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, **como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas.** En este caso particular, y contrario al análisis del Señor Examinador, como es evidente del análisis detallado del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al método y compuestos de la presente invención, siguiendo los argumentos del Señor Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva (conocido en el ámbito de patentes como 'análisis hindsight') una vez conoce la invención aquí reclamada.

Además, el hecho de que un experto en la materia **pueda modificar** las características específicas necesarias para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia **modificaría las enseñanzas de D1 y/o D2 con la expectativa de alguna mejora o ventaja.**

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, implica una actividad inventiva.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Tasa Oficial

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41