

Señor

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

REF: Expediente No. **NC2019/0006018**, solicitud de patente de invención a favor de **PTC THERAPEUTICS MP, INC.**, Título: **POLIMORFOS DE SEPIAPTERINA Y SUS SALES**

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. 2074 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 13 de febrero de 2023.

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:

- Las reivindicaciones 1-15, 18, 21, 22, 25, 28-32, 43-58 han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. La numeración y dependencia de las reivindicaciones también han sido modificadas de conformidad a este cambio.
- El término “por lo menos” ha sido eliminado del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto.
- Las reivindicaciones 16, 17, 19, 20 corresponden a las nuevas reivindicaciones 1-4 y ahora se encuentran dirigidas a la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en ángulos de difracción concretos, entre otras características. Estas modificaciones cuentan con sustento en la Descripción de la solicitud.
- Las reivindicaciones 23, 24, 26, 27 corresponden a las nuevas reivindicaciones 5-8 y se encuentran dirigidas a caracterizar la forma F cristalina de base libre de sepiapterina por medio de características específicas.
- Las reivindicaciones 33, 34, 35, 36 corresponden a las nuevas reivindicaciones 9-12 y se encuentran dirigidas a composiciones farmacéuticas que comprenden una Forma

D o F cristalinas de base libre de sepiapterina y características esenciales claras y concretas.

- Las reivindicaciones 37, 38, 39, 40, 41, 42 corresponden a las nuevas reivindicaciones 13-18 y se encuentran dirigidas a un método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. Particularmente, la nueva reivindicación 13 (antigua reivindicación 27), debido al cambio de numeración ha sido modificada para especificar que dentro del método para preparar una forma F cristalina de base libre de sepiapterina, la forma D cristalina de base libre de sepiapterina debe ser aislada de la suspensión mediante filtración, y secar la forma D cristalina calentando a 40-60°C durante 0.5-10 horas bajo vacío para preparar la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. Esta modificación presenta sustento en la página 49 de la memoria descriptiva de la solicitud.

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.** Adicionalmente, las reivindicaciones aquí presentadas cuentan con pleno sustento en el Cap. Descriptivo de la presente solicitud. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Excepción a la patentabilidad

- i) El Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 48 a 58 no son patentables toda vez que mencionan un método para tratar a un paciente o sujeto.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, solicito retirar las objeciones al respecto.

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

- i) El Examinador establece que las reivindicaciones 1 a 6, 7 a 13, 14 a 20, 21 a 27, 28 a 32, 43 y 44 no cumplen con el requisito de claridad porque los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. Además establece que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímico, tales como: (a) el patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato, (b) en el caso en el que no se cuente con el patrón de difracción de Rayos X en monocristal, la forma cristalina debe ser caracterizada adicional a los picos del patrón de difracción de rayos X en polvo (XPRD) con los datos del método DSC. Se requiere caracterizar adecuadamente los cristales, de acuerdo al soporte presente en la descripción.

En respuesta a la anterior objeción, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho el Capítulo Reivindicatorio aquí adjunto ha sido modificado y particularmente las nuevas reivindicaciones se dirigen a mencionar picos en un ángulo de difracción 2θ (°)

medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α , así como un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Sin embargo, me permito resaltar que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, no existe una forma estándar, aceptada de manera universal para reportar un polimorfo, ya que, si bien un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, no es demandante que dichos parámetros fisicoquímicos deban ser incluidos en una misma reivindicación, pues lo verdaderamente importante es precisamente caracterizar el polimorfo de forma correcta. Por lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, ya que las características ahora mencionadas son claras y concisas y cumplen a cabalidad con las disposiciones de la Decisión 486.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 5, 11, 18, 25 y 32 hacen referencia a una figura. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos o figuras. De igual forma menciona que “Los términos “por lo menos”, “o” y “de menos” de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 10, 14 a 17, 19, 21 a 24, 26 a 28 a 31, 36, 43, 44 y 47 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término o rango concreto”.

Con relación a lo anterior, de forma atenta me permito resaltar que las reivindicaciones 5, 11, 18, 25, y 32, al igual que los términos “por lo menos”, “o” y “de menos” han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. De igual forma ocurre con las reivindicaciones 43 y 44 objetadas. Así las cosas, considero que las objeciones al respecto han sido superadas.

iii) El Examinador señala que la reivindicación 37 no es concisa porque está siendo reclamada de manera muy general y aunque se refiere a un proceso, la secuencia de etapas técnicas solo menciona: “preparar una suspensión (...)”, “aislar los sólidos (...)” y “secar los sólidos” Se sugiere, entonces, mencionar las condiciones, tales como tiempo, temperatura, concentración de reactivos, entre otros, ya que un método se define por sus etapas (mezclar, agitar, adicionar, etc.) y condiciones necesarias en cada una de ellas, de acuerdo con lo contenido en la descripción.

Con respecto a lo anterior, amablemente me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que la reivindicación 37 (nueva reivindicación 13, debido al cambio de numeración) ha sido modificada con el propósito de especificar que se debe aislar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de la suspensión **mediante filtración**, y secar la Forma D cristalina **calentando a 40-60 °C durante 0.5-10 horas bajo vacío** para preparar la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. En este sentido, es evidente que ciertas particularidades y condiciones técnicas han sido adicionadas dentro de la reivindicación, razón por la cual las objeciones al respecto han sido superadas. Por lo tanto, amablemente solicito a ese Despacho, retirar las objeciones al respecto.

iv) El Examinador establece que las reivindicaciones 33 a 36 y 45 a 47 no están enteramente sustentadas en la descripción, nada en el capítulo descriptivo muestra el desarrollo de una composición que comprenda una forma cristalina de sepiapterina o una sal cristalina del compuesto y su efecto técnico. En los ejemplos del capítulo descriptivo se observan métodos para preparar formas cristalinas de la base libre y sales cristalinas de

sepiapterina (Pág. 56 a 62). Se le recomienda al solicitante que limite el alcance de la materia reclamada a una razonable generalización a partir de las formas cristalinas del compuesto sepiapterina que mostraron una buena estabilidad.

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar en primer lugar que las reivindicaciones 45-47 han sido eliminadas del Cap. Reivindicatorio aquí adjunto. Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones 33-36, en efecto, éstas ahora corresponden a las nuevas reivindicaciones 9-12 y se dirigen a una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina o una Forma F cristalina de base libre del mismo componente. Así, la nueva materia ahora reivindicada cuenta con pleno sustento en la página 2, líneas 4-5, página 3, líneas 30-36 y páginas 36-39 de la memoria descriptiva de la solicitud PCT. Por lo anterior, es innegable que la materia reclamada cumple con los requerimientos dispuestos en la Decisión 486. En consideración a lo anterior, solicito retirar las objeciones al respecto.

v) 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 nuevo pliego de Reivindicaciones y el retiro de las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 2074.

ii) En primer lugar, me permito manifestar que contrario a lo expuesto por el Examinador las reivindicaciones presentadas junto a este memorial de respuesta son inventivas a la luz de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, y además se observan diferencias contundentes con respecto al estado del arte citado. Particularmente, las nuevas reivindicaciones 1-12 corresponden a las reivindicaciones anteriores 16, 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27 y 33-36, respectivamente, las cuales están dirigidas a la Forma D y la Forma F cristalinas de la base libre de sepiapterina y a composiciones que las contienen.

iii) Particularmente, en este segundo oficio técnico lo que observamos es que mas allá de hablar sobre generalidades y ventajas del polimorfismo, el examinador nunca logró demostrar mediante argumentos técnicos las razones por las cuales un versado en la materia **habría obtenido** específicamente las formas cristalinas D y F reclamadas por el solicitante. Exponer las generalidades y ventajas del polimorfismo no hace obvio ni evidente el desarrollo de formas cristalinas específicas como se demuestra en la descripción de la presente solicitud. Hablar sobre generalidades de polimorfismo es simplemente una lectura simplista de su despacho que pasa por alto los **verdaderos desafíos** en la obtención de formas cristalinas de un compuesto.

Por ejemplo, un versado en la materia sabe que es ventajoso o ideal obtener un agente activo que tenga una mejor solubilidad o que tenga una mejor biodisponibilidad o que tenga menos efectos secundarios o efectos tóxicos. Sin embargo, estas ventajas o estos efectos beneficiosos no hacen que el desarrollo de una nueva molécula con dichas ventajas sea obvia o evidente para un versado en la materia. Lo que un examinador debería demostrar en este caso es que el desarrollo de dicha molécula haya sido obvia o evidente desde el punto de vista estructural.

Específicamente, para el caso de los polimorfos, en un análisis juicioso y correcto de nivel inventivo, el examinador debe demostrar **POR QUÉ** habría sido obvio el desarrollo de las formas cristalinas D y F reivindicadas. Al leer el segundo oficio técnico no encontramos un solo extracto en donde esto se haya demostrado o se haya hecho patente este hecho mediante argumentos técnicos. Por ejemplo, en el instructivo de patentabilidad se establece lo siguiente frente al examen de nivel inventivo:

“La invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, es decir, no basta con la existencia de los elementos de manera aislada o individualmente considerados para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad e integridad enseñen de manera evidente la manera de llegar a la solución al problema técnico”.

El instructivo de patentabilidad es muy claro en establecer que no basta con la existencia de elementos de manera aislada para concluir la falta de nivel inventivo, sino que ellos en su totalidad enseñen de manera obvia **la manera de llegar** a la solución al problema técnico. Para el caso de un polimorfo, no basta con la sola existencia de un documento que hable sobre generalidades de polimorfos, en este caso D3, ya que dicho documento no revela ni sugiere la **manera de llegar** de forma obvia a las formas cristalinas D y F actualmente reivindicadas. Resaltamos en negrilla “manera de llegar” porque aquí es donde está precisamente la obviedad o no de una invención. Es así como los elementos del arte previo **deben indicarle** al versado en la materia **la manera de llegar** de forma obvia a la invención reivindicada (solución). En el caso del polimorfismo no es posible saber *a priori* cual forma cristalina de todas las que puede tener un compuesto es la que va a tener el mejor comportamiento fisicoquímico para su posterior desarrollo. Por esta razón, decir que las enseñanzas del documento D3 hacen obvio el desarrollo de las formas cristalinas D y F es una observación completamente errónea y simplista ya que dicho documento habla únicamente sobre las generalidades de los polimorfos, pero en ninguna parte de dicho documento se hace obvio o evidente el desarrollo específico de las formas cristalinas D y F tal como lo exige un correcto análisis de nivel inventivo. Como expusimos previamente, el examinador pasa completamente por alto los verdaderos desafíos a los que se enfrenta un versado en la materia en el desarrollo de una forma cristalina que proporcione las mejores propiedades fisicoquímicas para su posterior desarrollo.

Ahora bien, en este punto, es de vital importancia llamar nuevamente la atención de ese Despacho en el hecho que el polimorfismo si es un fenómeno **altamente impredecible** que depende de muchas variables y, por lo tanto, obtener la forma cristalina deseada de un compuesto específico **es una tarea compleja que no es obvia en vista de la técnica anterior citada.**

Específicamente, en ninguna de las referencias en las que se basó el Examinador se establece ninguna expectativa de que existieran diferentes formas sólidas de sepiapterina y mucho menos con los efectos técnicos inesperados observados con las formas cristalinas reclamadas. Es más, no existe ninguna base en la técnica que hubiera llevado a un experto a llegar a las formas cristalinas D y F reclamadas por esta invención, con las mismas características y ventajas especificadas.

Básicamente, una persona versada en la materia y el campo técnico de la presente invención no tendría forma de predecir si un compuesto puede o no formar polimorfos, y mucho menos qué polimorfos se pueden formar y qué propiedades beneficiosas pueden poseer. Por ejemplo, D2 ciertamente no proporciona ninguna indicación sobre el polimorfismo de la sepiapterina, ya que todos los datos de esa solicitud están relacionados con la tetrahidrobiopterina (BH4) y no con la sepiapterina. Por otro lado, D3 falla en remediar las deficiencias de D1 y D2, ya que sólo proporciona una descripción general del polimorfismo en los sólidos farmacéuticos y no brinda ninguna orientación con respecto a la sepiapterina. En consecuencia, un experto en la técnica no habría tenido una expectativa razonable de éxito para llegar a los polimorfos reivindicados en vista de la combinación de D1, D2 y D3.

Además, en cuanto al señalamiento del Examinador “*es oportuno aclarar que las mejoras observadas en la estabilidad de la Formas cristalinas F y D, no pueden ser consideradas como sorprendentes o inesperadas y no representan un salto cualitativo con respecto al estado de la técnica; puesto que la obtención de formas cristalinas estables corresponde a un trabajo rutinario en la obtención de polimorfos*” me permito manifestar que no es claro ¿Por qué en el Oficio Técnico No. 11388 se reconoce que **el efecto que se logra al incluir una forma cristalina específica del compuesto sepiapterina es mejorar su estabilidad frente a la temperatura y humedad**, mientras que el Oficio Técnico No. 2074 el Examinador manifiesta que **no se observa un efecto técnico relacionado con las diferencias existentes con D1 en la solicitud?**.

A este respecto, amablemente me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que no es razonable observar en dos Oficios Técnicos dirigidos a evaluar la misma invención, cómo el raciocinio del Examinador cambia de forma tan inconsecuente y más aún al saber que en efecto la obtención de formas cristalinas como las aquí reclamadas, **al no ser un trabajo rutinario para una persona experta en la materia, resulta en una invención con características indistinguibles de aquellas encontradas en la técnica anterior citada, en donde por cierto, no existe ni la más mínima sugerencia de cómo una persona medianamente versada en la materia podría obtener la estabilidad de estas formas cristalinas frente a condiciones de temperatura y humedad.**

Por otro lado, con el fin de ahondar lo anterior, me permito señalar que la reivindicación 1 ahora se refiere a la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina, y la reivindicación 6 se refiere a la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina. Las reivindicaciones restantes y dependientes de las mismas, incorporan estas características por referencia. Así, me permito manifestar que el Solicitante de esta invención ha descubierto formas cristalinas de sepiapterina que son **sorprendentemente estables**, y si bien se conoce de la técnica que la sepiapterina se degrada en condiciones ambientales, incluso a temperatura ambiente, en presencia de agua y bajo exposición a la luz solar (ver por ejemplo, Descripción

PCT de esta solicitud página 1, líneas 24-26), por lo que la degradación reduce la eficacia de la sepiapterina como medicamento. Por tanto, la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante a ser considerada al momento de evaluar esta solicitud y en consecuencia, no sería obvio, *a priori*, para un experto en la técnica que las Formas F y D cristalinas tendrían una estabilidad superior a otras formas de sepiapterina.

Adicionalmente, la presente invención demuestra un resultado sorprendente y ventajoso al evidenciar que las Formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina tienen una estabilidad mejorada. En particular, el ejemplo 11 de la solicitud describe estudios de estabilidad realizados en varios polimorfos cristalinos de sepiapterina. Estos resultados se describen en las Tablas 24 y 25 (resumidas), a continuación:

Tablas 24-25. Degradación de las Formas Cristalinas F y A de Sepiapterina

Muestra	Cantidad de muestra inicial restante después de 1 semana a 50 °C y 10 % de humedad relativa (%)	Cantidad de muestra inicial que queda después de 4 semanas a 50 °C y 10 % de humedad relativa (%)
Forma A	95.8	89.1
Forma F	99.4	99.1
Forma D	99.3	98.5

Así, como indican estos datos, las formas cristalinas F y D de base libre de sepiapterina fueron significativamente más resistentes a la degradación que la forma cristalina A de base libre de sepiapterina. Además, el Ejemplo 12 de la presente solicitud, dirigido a evaluar la estabilidad de los polimorfos D y F de base libre de sepiapterina al almacenamiento, proporciona datos adicionales útiles que demuestran aún más esta característica. Por lo tanto, no habría sido obvio para un experto en la técnica que las Formas cristalinas F y D actualmente reivindicadas tendrían una estabilidad superior en relación con otros polimorfos.

Por otro lado, en cuanto a las anteriores reivindicaciones 37-42, nuevas reivindicaciones 13-18 debido al cambio de numeración, me permito manifestar que estas también son inventivas por las mismas razones expuestas anteriormente, ya que un experto en la técnica no podría predecir que los métodos reivindicados producirían la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina, y ciertamente tampoco sugeriría que la Forma F resultante tendría las propiedades beneficiosas descritas anteriormente.

Así las cosas, es evidente que las formas cristalinas aquí reclamadas, así como su método de preparación y las composiciones que las comprenden **NO SE ENCUENTRAN DIVULGADAS POR LAS ENSEÑAZAS DEL ARTE ANTERIOR CITADO**, en donde además existen diferencias específicas.

De esta forma, me permito manifestar que ese Despacho ha fallado en el análisis de nivel inventivo ya que no ha considerado adecuadamente el estado del arte con respecto al polimorfismo. Es decir, el polimorfismo es un fenómeno altamente complejo y, por lo tanto, obtener la forma sólida deseada de un compuesto específico no es una práctica muy común y en el caso hipotético en que una persona versada en la materia, estuviera interesada en

reproducir, por ejemplo el método de esta solicitud o tan siquiera las mismas formas cristalinas debería saber y tener en cuenta que tal y como lo dispone el conocimiento general de la técnica, existen otros desafíos durante la fabricación de polimorfos, ya que la producción de los mismos corresponde **a un arte que requiere creatividad humana e intelectual.** Así las cosas, *dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de este tipo de invenciones, y dado que éstas proporcionan ventajas competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes está en la obligación de garantizar su protección.*

Teniendo en cuenta lo anterior, no es posible prever el mismo método de esta solicitud con sus características, o las formas cristalinas mencionadas a partir de la lectura del arte anterior citado, ya que **las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención.** Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente solicitud, ni mucho menos, su excelente estabilidad que hace de estas formas cristalinas, formas disponibles como agentes farmacéuticos.

Así, gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que **cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, es oportuno recalcar nuevamente que el método sintético de la presente solicitud, además de los compuestos reclamados, resultan tener efectos inesperados a la luz del arte previo más cercano.** De esta forma, me permito resaltar que las consideraciones anteriormente presentadas no fueron realizadas por el Señor Examinador en su análisis, por lo cual, pese a que identificó diferencias entre la presente solicitud y D1, no pudo apreciar el efecto técnico real que se logra mediante la materialización de la presente invención.

En consecuencia, para la persona medianamente versada en la materia, es claro que **las propiedades de las formas cristalinas no son en ningún caso predecibles o evidentes.** No todas poseen propiedades mejoradas y no todos los compuestos cristalizan en formas más estables. Más aún, comprender el comportamiento polimórfico de un compuesto le permite al investigador mejorar las propiedades deseables del mismo, tales como propiedades de formulación, entre otras. Por lo que, la posibilidad de controlar estos factores en las primeras etapas del desarrollo sintético de un nuevo medicamento puede **resultar en un producto no sólo más activo, sino también más estable.** No obstante, estos resultados no se pueden asegurar sin que se realice experimentación exhaustiva y extensa, por lo cual el nivel inventivo de la materia aquí divulgada debería ser reconocido.

Por lo tanto, el objeto del Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial de respuesta, no solo es nuevo, sino que también 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

REIVINDICACIONES

1. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $10.9^{\circ}\pm 0.5$, $17.8^{\circ}\pm 0.5$, $24.9^{\circ}\pm 0.5$, $26.7^{\circ}\pm 0.5$, $26.8^{\circ}\pm 0.5$, y $28.3^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
2. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de la reivindicación 1 que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $8.9^{\circ}\pm 0.5$, $10.3^{\circ}\pm 0.5$, $10.9^{\circ}\pm 0.5$, $17.8^{\circ}\pm 0.5$, $24.9^{\circ}\pm 0.5$, $26.0^{\circ}\pm 0.5$, $26.7^{\circ}\pm 0.5$, $26.8^{\circ}\pm 0.5$, y $28.3^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
3. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de las reivindicaciones 1 o 2 que tiene una endotermia alrededor de 43°C , 66°C , o 233°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
4. La Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que tiene una endotermia de alrededor de 43°C , 66°C , y 233°C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
5. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $14.0^{\circ}\pm 0.5$, $14.6^{\circ}\pm 0.5$, $19.9^{\circ}\pm 0.5$, $22.2^{\circ}\pm 0.5$, $25.3^{\circ}\pm 0.5$, y $32.4^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.
6. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de la reivindicación 5 que tiene picos en un ángulo de difracción 2θ (°) de $9.7^{\circ}\pm 0.5$, $10.2^{\circ}\pm 0.5$, $11.3^{\circ}\pm 0.5$, $14.0^{\circ}\pm 0.5$, $14.6^{\circ}\pm 0.5$, $19.9^{\circ}\pm 0.5$, $22.2^{\circ}\pm 0.5$, $25.3^{\circ}\pm 0.5$, y $32.4^{\circ}\pm 0.5$ medido por difracción de rayos X por radiación con rayos X Cu K α o calculado de difracción de rayos X.

7. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de las reivindicaciones 5 o 6 que tiene una endoterma de alrededor de 113 °C o 196 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
8. La Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 que tiene una endoterma de alrededor de 113 °C y 196 °C en un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC).
9. Una composición que comprende una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde una Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, está presente en una cantidad de por lo menos 90 por ciento en peso de la composición.
11. Una composición farmacéutica que comprende la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina o una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina se formula como partículas de menos de 100 µm de tamaño.
13. Un método para preparar una Forma F cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende preparar una suspensión de una primera forma cristalina de sepiapterina en agua, acetona/agua, isopropanol/acetato de isopropilo, o tetrahidrofurano/n-hexano, aislar la Forma D cristalina de base libre de sepiapterina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de la suspensión mediante filtración, y secar la Forma D

cristalina calentando a 40-60 °C durante 0.5-10 horas bajo vacío para preparar la Forma F cristalina de base libre de sepiapterina.

14. El método de la reivindicación 13, en donde la suspensión de la primera forma cristalina de sepiapterina se agita a 25-75° C durante 6-72 horas.

15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde los sólidos se secan a 20-30 °C durante 6-24 horas.

16. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde los sólidos se secan a 40-60 °C durante 5-10 horas.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde los sólidos se secan a presión atmosférica.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde los sólidos se secan bajo vacío.