

Señora

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. Referente o al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 1 de febrero de 2023 y a la solicitud de plazo del 27 de abril de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1586** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo 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.

En primer lugar, el examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"FORMA CRISTALINA DE LA BASE LIBRE DEL 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1HPIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL) METOXI) BENZALDEHÍDO (VOXELOTOR)"

Considerando que este nuevo título refleja claramente el objeto de la invención, esta objeción puede considerarse superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

El Solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el presentado actualmente, con el fin de superar las objeciones del examinador. Las modificaciones realizadas se pueden resumir de la siguiente manera:

- Se modificaron **las reivindicaciones 1 y 4** para incluir los picos de XRPD para el Material N de acuerdo con lo enseñado en el párrafo [00015] de la descripción.
- En la **reivindicación 2**, se eliminó el término “*sustancialmente similar*” y la referencia a la “*fig. 7.*” Adicionalmente, se incluyó la figura 7 dentro de la propia reivindicación.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **4 reivindicaciones**, que tienen pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y no amplían el alcance de la solicitud tal como fue presentada originalmente, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

4.2. 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, se manifiesta el desacuerdo del solicitante con la opinión del Examinador.

En primer lugar, se señala que se modificó la reivindicación 1 para incluir los picos de XRPD para el Material N de acuerdo con lo enseñado en el párrafo [00015] de la descripción. Esta modificación se realiza con el fin de proporcionar una definición más precisa y completa de la forma cristalina reclamada.

Asimismo, se reitera que en los párrafos [0019] a [0021] de la descripción se caracteriza el material N mediante su pico endotérmico en calorimetría diferencial de barrido y sus picos de difracción de rayos X en polvo. Estos métodos de caracterización complementan y respaldan la identificación y descripción de la forma cristalina del material N.

En relación al párrafo [0071], se subraya que 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.**” (énfasis añadido). Es importante enfatizar que, si bien el ejemplo menciona la Forma I, la comparación de espectros XRPD debe considerarse como una característica absoluta para cualquier polimorfo, ya que dependiendo de la estructura cristalina del compuesto se producirá un patrón de difracción específico.¹*

Por otro lado, se menciona que, con base en las pruebas de resonancia magnética nuclear en estado sólido y los patrones de difracción, se asumió la pureza del material N. Los datos de resonancia magnética nuclear en estado sólido identifican tres formas cristalinas polimórficas distintas: la Forma I con una molécula por unidad asimétrica, la Forma II con dos moléculas por unidad asimétrica y la Forma N con cuatro moléculas por unidad asimétrica (párr. [070], [0172] y [0173], figuras 10 y 11). Además, los patrones de XRPD demuestran que las Formas I, II y el Material N son fases cristalinas únicas, y se logró indexar exitosamente los patrones de XRPD de las Formas I y II para confirmar su pureza (párr. [0163]).

En consecuencia, las características mencionadas en la reivindicación 1 definen de manera inequívoca la forma cristalina reclamada.

¹ <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/powder-x-ray-diffraction>

Por otra parte, se señala 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, se informa que la reivindicación 2 ha sido modificada para eliminar el término "sustancialmente similar" y la referencia a la "fig. 7." Adicionalmente, se incluyó la figura 7 dentro de la propia reivindicación.

En vista de lo anterior, se solicita 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 la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio específicamente las página 94: *"Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención, es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales".* En el presente caso, las composiciones reivindicadas incluyen una forma cristalina nueva e inventiva como ingrediente activo, por lo tanto, cumplen con el requisito de sustento en la descripción.

Además, las composiciones reivindicadas están adecuadamente respaldadas por la descripción de la solicitud, ya que una persona versada en la materia podría reproducir las composiciones en base a una combinación de las enseñanzas proporcionadas en la descripción, que incluyen el desarrollo de la forma cristalina y la información general sobre las composiciones farmacéuticas, junto con su conocimiento y experiencia en el campo.

En base a lo expuesto, se solicita amablemente que se consideren superadas las 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. NIVEL INVENTIVO.

El examinador reitera 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°. Sin embargo, 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-aH-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, se presenta los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Examinador no enseñan, sugieren o anticipan la invención reivindicada.

En primer lugar, se señala que el capítulo reivindicatorio se ha modificado para caracterizar el ansolvato cristalino de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi) benzaldehído por al menos los picos de difracción de rayos X en polvo (radiación Cu K α) seleccionados de 5.55°, 11.65°, 11.85°, 12.08°, 12.67°, 13.12°, 14.94°, 15.19°, 15.76°, 16.70°, 17.35°, 19.65°, 23.48°, 23.68°, 25.25°, 25.47°, 25.70°, 26.04° y 26.37° 2 θ (cada uno $\pm$ 0.2 ° 2 θ). Esta forma cristalina reivindicada muestra una mayor estabilidad termodinámica a temperaturas iguales o menores a 20°C en comparación con la Forma II, así como una buena estabilidad física. (párr. [0177]-[0181])

En segundo 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. Además, no hace referencia a la estabilidad termodinámica o físicas asociada con las formas cristalinas de dicho compuesto.

En cuanto al documento **D2**, se trata de una **divulgación general** sobre polimorfismo y 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 que exhiba una alta estabilidad física y termodinámica a temperaturas iguales o menores a 20°C.

Si bien el documento **D2** aborda los conceptos básicos del polimorfismo y describe técnicas para obtener y caracterizar polimorfos, no ofrece sugerencias específicas que conduzcan de manera inequívoca a la forma cristalina reivindicada en esta solicitud.

Además, es importante tener en cuenta que el proceso de obtención de una forma cristalina es complejo y está sujeto a numerosas variables, como el tipo y la proporción de solventes, la temperatura, la velocidad de enfriamiento, la presión y la agitación. Estas variables deben ser establecidas y controladas por el investigador, lo que dificulta la predicción de las diferentes formas en las que un compuesto puede cristalizar.

En este sentido, el documento **D2** no proporciona suficiente información o motivación a un experto en la materia para modificar el compuesto de **D1** y obtener de manera obvia la forma cristalina más estable física y termodinámicamente a temperaturas iguales o menores a 20°C, y mucho menos anticipa la forma cristalina reclamada en la presente invención.

Para complementar lo anterior, es fundamental resaltar que la evaluación del nivel inventivo de una solicitud no se trata de describir lo que una persona versada en la materia **puede hacer** (capacidad) sino de señalar la razón por la cual dicha persona **debe realizar** alguna modificación para obtener el objeto de la invención (motivación). En otras palabras, no basta la simple aplicación de conocimientos técnicos, sino que se debe evaluar si el objeto inventivo es una consecuencia clara y directa del estado de la técnica.

Por lo tanto, respetuosamente se señala que la única motivación que tendría el experto en la materia para realizar las modificaciones particulares antes comentadas sería la divulgación que hace la presente invención, por lo que el análisis a nivel inventivo realizado por el Examinador se enmarca en lo que en el campo de las patentes se conoce como análisis "retrospectiva" o "*hindsight*". Conociendo la invención de antemano, el examinador selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas en los documentos del estado de la técnica (por ejemplo, **D2**), que modifica de manera que permite la construcción del objeto

reivindicado por las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud. Dichas acciones o modificaciones de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en que se desarrolla la invención.

En vista de este punto, y a la luz de lo discutido en este escrito, se enfatiza que al no "salir a relucir de manera clara y directa" de la divulgación de los documentos **D1** y **D2**, un ansolvato cristalino de 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi) benzaldehído, como los considerados en la presente invención, y dado que no existe una "*certeza clara y manifiesta*" de que dichos ansolvato cristalino exhiben una alta estabilidad física y termodinámica a temperaturas iguales o menores a 20°C, es claro que los documentos del estado de la técnica no pueden afectar de ninguna manera la Nivel Inventivo de la aplicación objeto de estudio.

Por lo tanto, la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. CONCLUSIÓN.

Para concluir, se reitera 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.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.

Por último, se manifiesta 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° **1586**.

8. Anexo al presente memorial, se presenta:

- Copia del **nuevo capítulo reivindicatorio** indicado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **4 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, se informa que el pago correspondiente i) a la modificación del capítulo reivindicatorio y II) al nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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