

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

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:

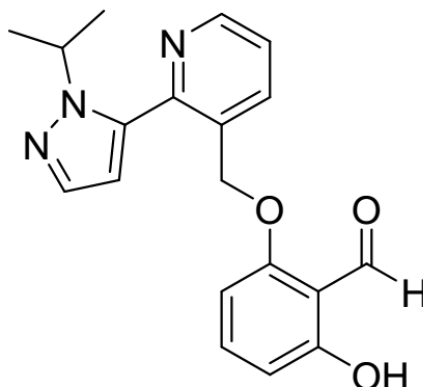
1. Presentación de solicitud divisional

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 un ansolvato cristalino del compuesto 1:



Compuesto 1

caracterizado 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).

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 14 de junio de 2023 bajo el radicado N° NC2020/0003491.

3.1. 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 solicitante ha acogido la sugerencia hecha por esta Oficina y ha modificado a:

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

Se acepta la modificación presentada.

3.2. 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. (...)”

Respecto a la claridad de la reivindicación 1 y lo presentado en la descripción donde se asegura que:

“Se identificaron tres formas cristalinas anhidras de la base libre, denominadas Formas I, II y Material N de la base libre.” [008].

“El material N de la base libre se comprobó que estaba enantiotrópicamente relacionado con la Forma II y se transformará de forma reversible a una temperatura de transición específica (que se estimó en la presente que era próxima a 40-42 °C). Por encima de la temperatura de transición, la Forma II de la base libre parece ser la forma más estable, en comparación con la Forma I y el Material N. Por tanto, a temperaturas operacionales inferiores a 40 °C, p. ej., a 30 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como el Material N, que puede contener cierta cantidad de la Forma II residual. Por tanto, a temperaturas operacionales superiores a 40 °C, p. ej., a 50 °C, la base libre del Compuesto 1 existe principalmente como la Forma II, que puede contener cierta cantidad del Material N residual.” [009].

“En algunas realizaciones, la base libre del Compuesto cristalino 1 comprende el Material cristalino N y menos de un 25% molar, un 10% molar o un 5% molar de las Formas cristalinas I o II, o formas amorfas del Compuesto 1.” [0016].

“Los datos de caracterización indican que las Formas I, II y el Material N son fases cristalinas únicas; sin embargo, únicamente los patrones de XRPD de las Formas I y II se indexaron con éxito para confirmar la pureza de las fases. Por tanto, cualquier relación termodinámica propuesta entre estos materiales es una hipótesis de trabajo, en la que se asume la pureza de la fase del Material N.”

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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 se pudo haber obtenido 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 cuando se indica que el cristal coexiste con otras formas polimórficas y dichas formas tiene picos coincidentes por lo cual no serían característicos.

La reivindicación 2 no es clara porque presenta una figura en la parte característica, no es aceptable incluir las figuras en las reivindicaciones. Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas. Téngase en cuenta además que el preámbulo de la reivindicación 2 hace referencia a un resultado de difracción de rayos X y la figura corresponde a un resultado calorimétrico.

3.3. Descripción

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. Sírvase presentar las aclaraciones correspondientes.

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.

4. 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).

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



Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

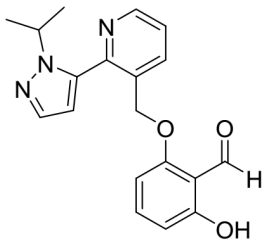
Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un ansolvato cristalino del compuesto 1:

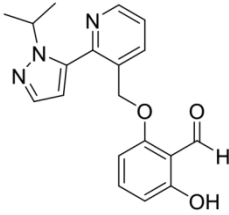
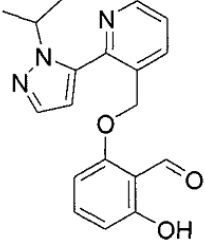


Compuesto 1

caracterizado 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).”

(Radicado N° NC2021/0004941 del 14 de junio de 2023).

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

Características esenciales	D1	D2
Ansolvato cristalino del compuesto 1 	2-hidroxí-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridín-3-il)metoxi)benzaldehído  Ejemplo 18	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico polimorfismo y solvatomorfismo
caracterizado por al menos tres 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)	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

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

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



Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

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 compuesto divulgado en D1 consiste en que se presenta ahora como un compuesto cristalino con picos de difracción de rayos X en polvo 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°.

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

Por lo tanto, 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?

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.

El documento 1 igualmente hace referencia a composiciones farmacéuticas que combinan el ingrediente activo y excipientes farmacéuticamente aceptables (resumen, [0121]-[0126]).

En ese sentido, las reivindicaciones dependientes 2 a 4 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.

6. 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 4	Nivel inventivo
D2	Brittain 2009	1 a 4	Nivel inventivo

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° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante explica que:

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]).”

Esta Oficina considera que pese a las modificaciones presentadas la definición de la materia reclamada continúa siendo poco clara, por las razones expuestas en el numeral 3.2 de este documento. Sin embargo, se desea precisar que, aunque los ejemplos muestran la obtención de las formas I, II y N con un 99.9% de pureza, e incluso se indica que el material N es una fase cristalina única, también es cierto que la descripción asegura que “Los datos de caracterización indican que las Formas I, II y el Material N son fases cristalinas únicas; sin embargo, únicamente los patrones de XRPD de las Formas I y II se indexaron con éxito para confirmar la pureza de las fases. Por tanto, cualquier relación termodinámica propuesta entre estos materiales es una hipótesis de trabajo, en la que se asume la pureza de la fase del Material N.” y posteriormente se habla de conversión espontánea de una forma cristalina en otra. Por lo cual, resulta válida la posibilidad de tener una mezcla de cristales en un mismo estado sólido, con picos coincidentes entre las formas I, II y N, considerando la incertidumbre de la medida, por lo cual se podría pensar que los datos de difracción no serían característicos.

En lo referente a la composición reclamada el solicitante explica que: “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.”

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

Tomando en consideración dichos argumentos, esta Oficina retira la objeción relacionada con la falta de sustento en la descripción de la reivindicación 4.

Respecto al análisis de nivel inventivo

El solicitante explica que:

“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)benzalaldehído 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".

Como primer punto, frente a un eventual efecto técnico relacionado con la estabilidad térmica, esta Oficina desea resaltar que la mayor estabilidad de alguna forma cristalina respecto a otra es un comportamiento esperado para las diferentes formas polimórficas de un determinado compuesto. Como es sabido en la técnica, no solo desde el documento 2, sino a partir de múltiples referencias⁴, se ha establecido que el polimorfismo

⁴ Bhatia, A., Chopra, S., Nagpal, K., Deb, P. K., Tekade, M., & Tekade, R. K. (2018). Polymorphism and its Implications in Pharmaceutical Product Development. Dosage Form Design Parameters, 31–65. doi:10.1016/b978-0-12-814421-3.00002-6

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

afecta las propiedades fisicoquímicas de la sustancia debido a la estructura y ordenamiento molecular en cada cristal. La estabilidad térmica es uno de esos parámetros afectados por la forma y el hábito cristalino del estado sólido. Además, ya se ha establecido que, si un compuesto muestra polimorfismo, entonces, fuera de su varias formas polimórficas, una de las formas polimórficas será comparativamente más estable que las otras formas polimórficas existentes. Por lo cual se puede encontrar una primera forma estable de energía más baja (alto punto de fusión y mínima solubilidad en agua) y una segunda forma metaestable en estado de energía comparativamente más alta (punto de fusión bajo y solubilidad acuosa alta). Así, el comportamiento observado para las forma I, II y N, es justamente el esperado al estudiar la estabilidad térmica para las diferentes formas poliméricas de un compuesto y, por lo tanto, es entonces un resultado esperado que está al alcance del técnico medio y que este tiene presente en el momento de formular un producto farmacéutico.

Ahora bien, como segundo punto referido a la pertinencia de los documentos citados, esta Oficina ratifica que el documento 1 corresponde al documento del estado del arte más cercano porque ya había dado a conocer el compuesto 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-aH-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído, conocido ahora VOXELOTOR, y su actividad como inhibidor alostérico de la hemoglobina; lo cual en combinación con las enseñanzas del documento 2 que demuestra el conocimiento ya establecido en este campo tecnológico relacionado con que, muchas moléculas con actividad farmacológica muestran polimorfismo, y ese polimorfismo conduce a múltiples ventajas en el proceso de formulación de producto, en términos de estabilidad y solubilidad, entre otras, hace que la materia reclamada pueda ser derivada de manera obvia a partir de dichos documentos. Y esto sumado a la ausencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente que pueda entenderse como un salto cualitativo en la técnica, esta Oficina concluye que, la materia reivindicada no es inventiva.

Se resalta que lejos de tratarse de un análisis retrospectivo, el análisis planteado considero las enseñanzas de dos documentos de este campo tecnológico que presentan suficiente información y motivación para que un técnico medio se planteara la posibilidad de obtener forma cristalinas del compuesto voxelotor, conocido desde D1, con la plena de expectativa de éxito de encontrar mejoras de términos de estabilidad u otras propiedades que ya se ha establecido, se optimizan en esas posibles formas cristalinas encontradas.

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.

Thakuria, R., & Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*, 283–309. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.12570-3

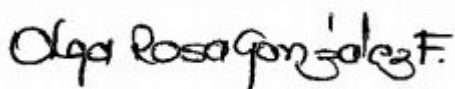
Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejewski, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 111–146. doi:10.1016/j.addr.2017.09.014

Página 8 de 11

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0004941		1°		2°	X	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					1-4				
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	1-4	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.		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							
		CAIRA (1999) TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds" 26 de febrero de 1999							
		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° 12562 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0004941

	Bhatia, A., Chopra, S., Nagpal, K., Deb, P. K., Tekade, M., & Tekade, R. K. (2018). Polymorphism and its Implications in Pharmaceutical Product Development. Dosage Form Design Parameters, 31–65. doi:10.1016/b978-0-12-814421-3.00002-6 Thakuria, R., & Thakur, T. S. (2017). Crystal Polymorphism in Pharmaceutical Science. Comprehensive Supramolecular Chemistry II, 283–309. doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.12570-3 Pindelska, E., Sokal, A., & Kolodziejski, W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. Advanced Drug Delivery Reviews, 117, 111–146. doi:10.1016/j.addr.2017.09.014
(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: (18-07-2023)	