

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para " **FORMA CRISTALINA DE LA BASE LIBRE DEL 2-HIDROXI-6-((2-(1-ISOPROPIL-1HPIRAZOL-5-IL)PIRIDIN-3-IL) METOXI) BENZALDEHÍDO (VOXELOTOR)**".-Clase **A61K 31/4439.-Expediente número NC2021/0004941.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 25 de julio de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12562** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones para la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones.**

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- Se eliminó la expresión "*cada uno $\pm 0.2^\circ 20''$* " de las **reivindicaciones 1 y 4** actualmente presentadas.
- Se eliminó la **reivindicación 2** actualmente presentada.
- El orden de enumeración de las reivindicaciones fue modificado de manera acorde con los cambios antes descritos.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 3 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. 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 de la reivindicación 1 y lo presentado en la descripción donde se asegura que (...) 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."*

En primer lugar, se señala que la incertidumbre " $\pm 0.2^\circ 2\theta$ " ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio. Ahora, los picos característicos de la Forma I corresponden a $12,82^\circ$, $15,74^\circ$, $16,03^\circ$, $16,63^\circ$, $17,60^\circ$, $25,14^\circ$, $25,82^\circ$ y $26,44^\circ 2\theta$ mientras que los picos característicos de la forma II corresponden a $13,37^\circ$, $14,37^\circ$, $19,95^\circ$ y $23,92^\circ 2\theta$.

El material N se diferencia de la Forma I y la Forma II debido a la presencia de los siguientes picos característicos $11,65^\circ$, $11,85^\circ$, $12,08^\circ$, $16,70^\circ$, $19,65^\circ$ y $23,48^\circ 2\theta$. Estos picos son únicos al material N y no se encuentran en la Forma I y la Forma II. En consecuencia, los datos de difracción incluidos en la reivindicación 1 si caracterizan de manera inequívoca al material N.

Adicionalmente, me permito reiterar que, de acuerdo con los datos de resonancia magnética nuclear en estado sólido, las tres formas son cristalinas y son formas polimórficas diferentes. En consecuencia, se señala que, contrario a lo afirmado por el examinador, lo desarrollado por el solicitante no es una mezcla de cristales que coexisten en un mismo estado sólido.

Finalmente, se reitera que, de acuerdo con la página 187 de la guía de examen de la Superintendencia de Industria y Comercio, un polimorfo puede caracterizarse mediante los picos con intensidad más representativa del espectro de difracción de rayos X.

Teniendo en cuenta que el solicitante ha caracterizado al material N de acuerdo con los lineamientos aplicables de la Superintendencia de Industria y Comercio y, por lo tanto, los picos incluidos en la reivindicación 1 son suficientes, solicito amablemente que se den por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"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."*

Se señala que la reivindicación 2 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio. En consecuencia, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado 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.

4. **DESCRIPCIÓN.**

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

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

Además, las expresiones *"se acaba de descubrir"* y similares que se encuentran a lo largo de la descripción se utilizan únicamente para describir la obtención de las formas cristalinas de la invención. En vista de lo anterior, las objeciones del Examinador al respecto son completamente infundadas.

Finalmente, se señala que esta misma objeción ya había sido considerada superada en el oficio N° 1586 del 31 de enero de 2023.

5. NIVEL INVENTIVO.

El examinador reitera que la solicitud carece de nivel 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 compuesto de D1, es que la presente solicitud se refiere a 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°.

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

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

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

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

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

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

En primer lugar, 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 **podría hacer** (capacidad) sino de señalar la razón por la cual dicha persona **haría** 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.

Adicionalmente, tal como lo establece la página 194 de la guía de examen de la SIC, si no hay indicaciones en el estado de la técnica que induzcan a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia y el polimorfo tiene nivel inventivo.

Ahora bien, la presente solicitud se refiere al material N, el cual ha sido caracterizado a partir de sus picos de difracción de rayos X en la reivindicación 1. Ninguno de los documentos citados por el Examinador proporciona indicaciones que permitan llegar a un polimorfo con las características del material N.

Por un lado, 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.

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

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

Si bien **D2** refleja los conocimientos básicos que debe tener todo profesional en el campo farmacéutico, dicho documento no es exhaustivo y no ofrece sugerencias particulares que conduzcan de manera inequívoca a la forma cristalina reivindicada por esta solicitud.

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

En consecuencia, no existen suficientes indicaciones en **D2** que lleven a un experto a modificar el compuesto de **D1** y llegar al material N reclamado en la presente solicitud.

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

6. **CONCLUSIÓN.**

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado es claro 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. Adicionalmente, informamos que el pago por las modificaciones realizadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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