

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **NC2020/0016582**, solicitud de patente de invención a favor de **PTC THERAPEUTICS MP, INC.**, Título: **SALES DE SEPIAPTERINA FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES**

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. 7339 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 18 de abril de 2024.

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. Título

Con respecto a la solicitud de modificar el título de la presente invención, me permito informar que este ha sido modificado de la siguiente manera: **"Sales de nicotinato o tartrato de sepiapterina"**.

2. Modificación a las reivindicaciones

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 a 4 han sido modificadas para especificar que la relación de sales se define como la relación de sepiapterina:contraión y no al contrario. Por tanto, ahora se especifica que la relación de sales corresponde a "*relación molar de sepiapterina:nicotinato*" y "*relación molar de sepiapterina:tartrato*", con el fin de dar claridad a la materia reivindicada.

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

3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

El Examinador indica que "*Se sugiere especificar si las relaciones reclamadas en las reivindicaciones 1 a 4 son molares, en peso, etc; además de aclarar cual proporción corresponde a la base libre y cual al ácido*".

En este respecto, y como se indicó previamente, se ha modificado el capítulo reivindicatorio para especificar que la relación de sales se define como la relación de sepiapterina:contraión y no al contrario. Por tanto, ahora se especifica que la relación de sales corresponde a "*relación molar*"

de sepiapterina:nicotinato” y “relación molar de sepiapterina:tartrato”. Por lo tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

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 retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

4. Nivel Inventivo

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones **1 a 4** carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D4** y **D5**.

En primer lugar, 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 varios aspectos de los documentos del arte previo citados en el Oficio Técnico No. 7339.

De acuerdo con lo anterior, me permito aclarar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado de tal forma que permite definir la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada haciendo que la materia aquí definida difiera completamente de las enseñanzas de **D4** y **D5**. En este sentido, la reivindicación 1 se ha modificado para ahora recitar:

“1. Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de nicotinato 1:0.9 (relación molar de sepiapterina:nicotinato) o una sal de tartrato 1:1 o 2:1 (relación molar de sepiapterina:tartrato).”

En segundo lugar y con referencia al arte previo citado, me permito señalar que **D4** supuestamente revela métodos para producir sepiapterina y sales de la misma: *“La sepiapterina, la lactoilpterina o la tetrahidrolactoilpterina pueden convertirse en la sal de adición ácida correspondiente. Ejemplos del ácido a añadir incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido acético”* (Col. 26, líneas 12 a 16). Sin embargo, **D4 no proporciona ninguna guía en cuanto a la producción de sales de nicotinato o tartrato**, que corresponden al objeto de la presente solicitud. En este sentido, me permito indicar respetuosamente que la técnica citada no proporciona ninguna motivación para que el experto en la materia **modifique** los compuestos de **D4** para obtener la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina referida en la reivindicación 1.

Por otro lado, el examinador establece que **D5** enseña al compuesto de sepiapterina y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, **D5** reclama métodos para utilizar tetrahidrobiopterina (BH4), **no sepiapterina**. Además, en **D5** se menciona la sepiapterina sólo en el contexto de una mezcla de diastereómeros, a diferencia de las presentes reivindicaciones, y a diferencia de BH4, en **D5 no se hace referencia a estereoisómeros de sepiapterina**. Aún más, en **D5**, la presencia de sepiapterina es como parte de una mezcla en una lista de derivados de BH4 (Párr. [0019] - [0020]) y una lista separada de “sales farmacéuticamente aceptables” (Párr. [0021]), lo cual no puede considerarse como una guía para llegar a la invención de la presente solicitud. Asimismo, **D5 no describe la estabilidad inesperada, ni las propiedades mejoradas como pureza, exposición y/o biodisponibilidad** que se han encontrado en la presente invención tal como se reclama actualmente. Por lo tanto, las enseñanzas de **D5** no proporcionan ninguna sugerencia para modificar los compuestos de **D4** e incluir una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1, por lo cual, no entendemos cuál es la motivación que el experto en la materia tendría

para combinar las enseñanzas de **D4** y **D5** y así llegar a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de la presente invención tal como lo indica el examinador en el Oficio que se contesta.

Así las cosas y considerando lo revelado por la presente solicitud, la sepiapterina es propensa a una oxidación rápida cuando se expone al aire (Página 24, línea 30 de la solicitud PCT), y como es conocido por un experto en la materia, la degradación oxidativa de la sepiapterina reduce su eficacia como medicamento. Por lo tanto, **la estabilidad de la sepiapterina es una propiedad importante**, y como se ha demostrado en la presente invención, **las sales de nicotinato y tartrato de la sepiapterina tienen una estabilidad superior e inesperada en relación con otras sales de sepiapterina** (Ver Ejemplo 2, páginas 34-35 de la solicitud PCT). Además, no se podría haber predicho que esta propiedad sorprendente y hasta ahora desconocida sería exhibida por las sales de nicotinato o tartrato; y como es evidente, ninguno de los documentos **D4** o **D5** proporciona una guía sobre cómo mejorar la estabilidad de la sepiapterina, y tampoco sugieren que estas formas de sal tendrían algún efecto beneficioso en absoluto.

Adicionalmente, la presente solicitud describe **la estabilidad mejorada de las sales de nicotinato y tartrato de sepiapterina** como se observa en el Ejemplo 2, Páginas 34 – 35 de la solicitud PCT: *"Sorprendentemente, de todas las sales y/o cocristales ensayados, la sal y/o cocrystal de fosfato, la sal y/o cocrystal de tartrato y la sal y/o cocrystal de nicotinato fueron notablemente más estables que los otros. Ninguna de las sales y/o cocristales de fosfato, tartrato o nicotinato experimentó un cambio de forma durante la prueba de estabilidad, y cada uno de ellos retuvo una pureza superior al 97 % durante las dos semanas del estudio. De hecho, tanto el tartrato como el nicotinato retuvieron una pureza superior al 99 %."* (subrayado y negrilla fuera de texto). Este efecto sorprendente e inesperado obtenido con las sales de nicotinato y tartrato no podría haberse previsto a partir de las referencias citadas

D4 y D5, y demuestra evidencia objetiva del nivel inventivo de la presente solicitud. Como prueba adicional, me permito llamar la atención del examinador para consultar la Tabla 16 de la presente solicitud, la cual se reproduce parcialmente a continuación:

Sal	Punto de tiempo	Condición	Cambio de forma	Pureza vs. Inicial (%)
L-Tartrato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	99,3
Nicotinato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	100,3
Sulfato	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	90,6
HCl	2 semanas	40 °C/75 % HR	No	89,6

De la tabla anterior, se puede observar que los datos demuestran que las sales de nicotinato o tartrato no experimentaron un cambio de forma y tenían una pureza superior al 99 % en relación con la pureza de la muestra inicial después de almacenarse durante dos semanas a temperatura y humedad elevadas. Por el contrario, después de dos semanas, la pureza de la sal de sulfato y la sal de clorhidrato disminuyó al 90,6 % y al 89,6 % en relación con la pureza de la muestra inicial, respectivamente. Por lo tanto, me permito señalar que el Solicitante ha descubierto formas de sal específicas de sepiapterina que son sorprendentemente más estables que las sales alternativas.

De acuerdo con lo anterior, y contrario a lo establecido por el Examinador cuando indica que *"No hay evidencia de que el incluir específicamente que la sal del compuesto corresponde a un tartrato, en relación 1:1 ó 2:1 proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya*

*proporcionaba el objeto de D4, puesto que proporcionar sales farmacéuticas de sepiapterina, ya había sido previsto en dicho documento (Rev. 1)”, queda demostrado que las sales reivindicadas **sí presentan un efecto técnico nuevo e inesperado** que no se había divulgado ni se podía haber previsto a partir de las referencias citadas **D4 y D5**.*

Por lo tanto, el problema técnico resuelto por las formas de sal reivindicadas no es simplemente la obtención de un compuesto alternativo, sino más bien **la obtención de nuevas formas de sal que son estables durante períodos de tiempo prolongados**. De hecho, la sal de clorhidrato que el examinador considera en D4 como la técnica anterior más cercana era notablemente menos estable en los ensayos descritos anteriormente que las sales de nicotinato y tartrato. Por lo cual, me permito asegurar que no existe ninguna enseñanza o sugerencia en **D4 y D5** que indiquen que las sales de nicotinato y tartrato de sepiapterina habrían mejorado la estabilidad en relación con las sales de sepiapterina alternativas, por ejemplo, la sal de sulfato o la sal de clorhidrato.

En vista de lo anterior, si un experto en la técnica considerara modificar los compuestos de **D4** en vista de **D5**, **no habría tenido motivos para seleccionar una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1** tal como se requiere en la presente invención y, por lo tanto, **el experto en la materia no habría llegado a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reclamada en la reivindicación 1 a partir de las enseñanzas de D4 combinadas con D5**.

Ahora bien, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que “*Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano*”. **El examinador tiene la carga de**

probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica" (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que como se demostró previamente, las **características esenciales diferenciadoras** de la presente invención se encuentran **ausentes** tanto en **D4** como en **D5** y por tanto, el examinador no pudo demostrar con argumentos válidos, por qué un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de forma obvia basándose en las enseñanzas de **D4 y D5**.

Así las cosas, es claro que el examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D4** y la búsqueda de otro documento que "**curara**" dichas diferencias. Específicamente, el examinador buscó en cualquier parte del arte previo compuestos "*similares*" con la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina de la invención y tratar de armar una sal equivalente a la reclamada, y en esta búsqueda encontró el documento **D5** que simplemente divulga la presencia de sepiapterina como parte de una mezcla en una lista de derivados de BH4 y una lista separada de "sales farmacéuticamente aceptables", pero no suministra ninguna motivación que hubiese llevado a combinar sus enseñanzas con el documento **D4** para llegar a la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, es evidente que las enseñanzas de **D5** no curan las deficiencias de **D4** para llegar de forma obvia a la invención como se reivindica actualmente, ya que los compuestos tanto de **D4** como **D5** corresponden a compuestos **completamente diferentes** a la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada en la presente invención. Por lo tanto, no entendemos **cómo** un experto en la materia se vería motivado, considerando los argumentos del examinador, por las enseñanzas de **D4** o **D5**, tomados solos o en combinación, debido a que dichos documentos no divulgan las características esenciales de la presente invención y mucho menos las propiedades físicas ventajosas

asociadas con la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reivindicada en la presente solicitud.

En tercer lugar, me permito señalar que el examinador tratando de justificar su estudio de nivel inventivo realizado de forma errónea y sin ningún fundamento ni argumento válido para rechazar la presente invención, cita los siguientes documentos como pie de página: "Gould, P. L. (1986). *Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics*, 33(1-3), 201-217. doi:10.1016/0378-5173(86)900554 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378517386900554>"; "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" y "Paulekuhn, G. S., Dressman, J. B., & Saal, C. (2007). *Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database. Journal of Medicinal Chemistry*, 50(26), 6665-6672. doi:10.1021/jm701032y <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm701032y>", solamente con el fin de tratar de "**curar**" las deficiencias de **D4 y D5** y justificar su análisis simplista para indicar que "es de conocimiento del técnico medio que las sales de ácido aceptables farmacéuticamente incluyen sales de ácido inorgánico u orgánico" y "Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por aquellos con habilidades en el arte e incluyen, por ejemplo, ácido tartárico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, entre otros", es así como al analizar los documentos citados encontramos que ninguna de estas referencias sugieren o enseñan que la estabilidad de la sepiapterina mejoraría con estas formas de sal como se reivindica en la presente invención y tampoco se deduce **cómo** habrían podido combinarse con **D4 y D5** para llegar a la invención reivindicada.

De esta forma, me permito nuevamente señalar que la sola similitud entre los compuestos del arte previo y la sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina reclamada (*si es que la hay*) es **insuficiente** para

determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo y consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Nuevamente, hacemos énfasis en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida para concluir que *"la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una sal de tartrato en relación 1:1 ó 2:1 de D5 en el compuesto de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1."* y realizar las modificaciones necesarias a los compuestos de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.

Así las cosas, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar "posible de alcanzar", debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D4** y **D5**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste y que se han discutido anteriormente.

De acuerdo con 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



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. Una sal farmacéuticamente aceptable de sepiapterina, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de nicotinato 1:0.9 (relación molar de sepiapterina: nicotinato) o una sal de tartrato 1:1 o 2:1 (relación molar de sepiapterina: tartrato).
2. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tartrato 1:1 (relación molar de sepiapterina: tartrato).
3. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tartrato 2:1 (relación molar de sepiapterina: tartrato).
4. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de nicotinato 1:0.9 (relación molar de sepiapterina: nicotinato).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0016582
Recibo: 24-70575
Fecha: 03/09/2024

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
CC: 80.410.337
Pago PSE No: 1012292
CUS: 889340452

Patente PCT
SALES DE SEPIAPTERINA FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000