

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

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Señor(a)
KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION – PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2015/045395				
Fecha de Presentación Internacional	14 de agosto de 2015				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Documento	Radicación	Fecha
Descripción:	NC2017/0001884	24 de febrero de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0001884	24 de febrero de 2017
	NC2017/0001884	5 de julio de 2017
Prioridad:	Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/038,069 Fecha: 15 de agosto de 2014	

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas en el radicado NC2017/0001884 del 5 de julio de 2017 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

3. Análisis de la Prioridad

Página 1 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 80 del Radicado NC2017/0001884 del 5 de julio de 2017.

Título de la solicitud: "POLIMORFOS DE SELINEXOR" (Radicado NC2017/0001884 del 24 de febrero de 2017)

El problema técnico se refiere a la necesidad de composiciones para tratar diversos trastornos asociados con la actividad CRM1, incluido el cáncer.

Para solucionar este problema la solicitud proporciona composiciones que contienen formas cristalinas del compuesto de Fórmula I y métodos para preparar el compuesto sus formas cristalinas.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con las Clasificaciones Internacionales de Patentes (CIP): C07D 403/12, A61K 31/497, A61P 35/00, A61P 25/00, A61P 31/00.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 a 80 no son claras porque se refieren a *"una forma cristalina única"*, lo cual es redundante. Porque si se trata de *"una forma cristalina"* es lógico que sea *"única"*. Se sugiere retirar el término *"única"*.

Las reivindicaciones 1 a 29 no son claras porque no definen la distribución de tamaños de partícula, sino que presentan muchos datos, todos ellos muy erráticos. Se sugiere definir un rango concreto.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Las reivindicaciones 38 a 57 y 58 a 65, que se refieren inicialmente a Métodos para preparar la Forma cristalina A, no son claras porque al final mencionan que la forma cristalina que se obtiene es la Forma B, C o D. Además no son concisas porque mencionan el mismo tipo de pasos en muchas reivindicaciones y en lo único que se diferencian las reivindicaciones 38 a 57 de las reivindicaciones 58 a 65 es que en las primeras el método se realiza con isopropanol y en las segundas con 'mezcla de solventes'. Se sugiere hacer la aclaración del caso.

Las reivindicaciones 30 a 35 que tratan sobre la Forma cristalina D, la reivindicación 36 que trata sobre la Forma cristalina C y la reivindicación 37 que trata sobre la Forma cristalina B, en realidad parecen referirse a una sola Forma cristalina, porque los picos característicos son muy similares. Se sugiere hacer la aclaración del caso.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Debido a que la estructura química del compuesto (I), que es el elemento que tienen en común las formas cristalinas y el método de síntesis, ya es conocida en WO2013019548; cada uno de estos objetos de la solicitud conforma un grupo inventivo diferente. Lo anterior, porque, además, cada uno de ellos resuelve un problema técnico diferente, así: las formas cristalinas resuelven el problema que consiste en la necesidad de formas alternativas del compuesto y el método de síntesis resuelve la necesidad de un método alternativo para obtener el compuesto (I).

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1° Las formas cristalinas del compuesto (I): caracterizadas por sus PDRX (reivindicaciones 1 a 72).

2° El método de síntesis del compuesto (I): caracterizado por sus reacciones químicas (reivindicaciones 73 a 80).

Se sugiere presentar la Solicitud Divisional, si así lo considera, o limitar la Solicitud Inicial a una sola invención, eliminando de ella la otra invención.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad, es decir el 15 de agosto de 2014.

Página 3 de 8

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

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de la solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013019548	"Hydrazide containing nuclear transport modulators and uses thereof"	7 de febrero de 2013
D2	DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES	"Polymorphism in Pharmaceutical Solids"	2009

D1¹ enseña moduladores de transporte nuclear, por ejemplo, inhibidores de CRM1, y más particularmente un compuesto representado por fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención también incluye la síntesis y el uso del compuesto de fórmula (I), sus sales o sus composiciones, en el tratamiento, modulación y / o prevención de afecciones fisiológicas asociadas con la actividad de CRM1 (resumen).

D2² da a conocer que cuando no se obtienen los cristales, desde una cristalización inicial, con el tamaño y calidad requeridos, es deseable realizar nuevas recristalizaciones. Con frecuencia es útil el enfriamiento controlado o evaporación lenta de soluciones sin agitación, para reducir las tasas de nucleación y ralentizar el crecimiento de los cristales. Sembrar la solución con pequeñas cantidades del cristal original puede ser una manera eficaz de obtener el aumento del tamaño del cristal; de esta manera, es posible obtener cristales de por lo menos 100 micras (Pág 195).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Una composición, que comprende partículas de una forma cristalina única de un compuesto representado por la Fórmula estructural I*

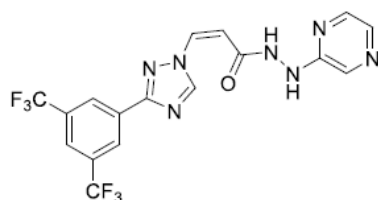
¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20130207&CC=WO&NR=2013019548A1&KC=A1#

²Harry G. Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. 2da Ed. DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES. VOLUME 192. New Jersey, USA. 2009 (pág 195).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10350

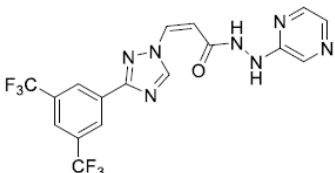
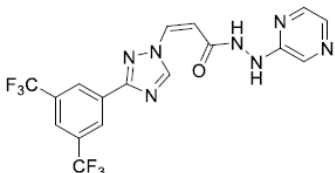
Ref. Expediente N° NC2017/0001884



(I)

donde la forma cristalina única es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2° ; y las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.” (Pág 5 del Radicado NC2017/0001884 del 5 de julio de 2017).

Comparación con el Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición	Composición (Pág 40, línea 31 y ss)	Composición
Partículas de la forma cristalina A del compuesto	Diversos compuestos activos	
 (I)	 (I)	
PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados de: 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2°	Cristales puros que han sido obtenidos por recristalización (pág 53, línea 34 a pág 54, línea 11; y pág 87, líneas 22 a 34)	Cristales puros que han sido obtenidos por recristalización
Tamaño de partícula $d(0.9) \leq 100$ micras	---	Tamaño de partícula 100 micras (pág 195)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga composiciones que contienen formas cristalinas del compuesto de Fórmula I y métodos para preparar el compuesto sus formas cristalinas, composiciones que están destinadas a tratar diversos trastornos asociados con la actividad CRM1, incluido el cáncer (resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones divulgadas en el D1 consiste en que el compuesto activo está en forma cristalina (cuyo PDRX tiene al menos 3 picos en ángulos 2θ seleccionados de: 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2°) y su tamaño de partícula $d(0.9)$ es menor o igual a 100 micras.

No hay evidencia de que la forma cristalina del compuesto activo (caracterizada por su PDRX y por su tamaño de partícula) proporcione una composición que presente algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la composición de D1, puesto que la composición de D1 ya tiene actividad contra diversos trastornos asociados con la actividad CRM1, incluido el cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición conocida en D1 para proporcionar otra composición alternativa.

D2 da a conocer que cuando no se obtienen los cristales, desde una cristalización inicial, con el tamaño y calidad requeridos, es deseable realizar nuevas recristalizaciones. Con frecuencia es útil el enfriamiento controlado o evaporación lenta de soluciones sin agitación, para reducir las tasas de nucleación y ralentizar el crecimiento de los cristales. Sembrar la solución con pequeñas cantidades del cristal original puede ser una manera eficaz de obtener el aumento del tamaño del cristal; de esta manera, es posible obtener cristales de por lo menos 100 micras (Pág 195).

De manera que la persona normalmente versada en la materia recristalaría el compuesto activo de las composiciones que se conocen en D1, tal como enseña en D2, logrando así una composición como la que se reivindica.

Además, el mismo estado de la técnica más cercano, D1, enseña que la persona versada en la materia conoce bien las técnicas para purificar productos intermedios y finales, tales como la **recristalización**, cromatografía, destilación y otros (pág 53, línea 34 a pág 54, línea 11). Por tanto, D1 sugiere realizar la recristalización del

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

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

compuesto activo, para obtenerlo en forma de un cristal como el que se reivindica ahora en la solicitud.

Y el estado de la técnica en general, conocido por la persona versada, indica que es importante caracterizar las formas cristalinas de un compuesto que ha sido sintetizado y conocer sus propiedades con el fin de considerar el riesgo de algún cambio inadvertido de esas formas cristalinas y su efecto sobre el producto³.

Por lo tanto la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 37 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones 38 a 72 mencionan un método que consiste en recristalización y por tanto consiste en el mismo tipo de etapas que se dan a conocer en D1 y D2, y puesto que el método reivindicado no presenta algún efecto técnico relevante, se considera que estas reivindicaciones no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013019548	1 – 72	Nivel Inventivo
D2	DRUGS AND THE PHARMACEUTICAL SCIENCES	1 – 72	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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 llegara a modificar: i) el capítulo

³McCrone 1965. In Bernstein J. Polymorphism in Molecular Crystals.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10350

Ref. Expediente N° NC2017/0001884

reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Revisado: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ