

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

Señor(a)
ELI LILLY AND COMPANY
patents@olartemoure.com

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/US2016/014423				
Fecha de Presentación Internacional	22 de enero de 2016				

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

Descripción	NC2017/0007810	1 de agosto de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0007810	1 de agosto de 2017
	NC2017/0007810	3 de octubre de 2017
	NC2017/0007810	8 de octubre de 2018
	NC2017/0007810	8 de octubre de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2017/0007810	8 de octubre de 2018
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/109,733 Fecha: 30 de enero de 2015	

2. Análisis de la Prioridad

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

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

Se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio bajo radicado N° NC2017/0007810 del 8 de octubre de 2018 comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

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 3 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0007810 del 8 de octubre de 2018).

Título de la solicitud: “SAL DE TOSILATO DE N-[3-[4AR,7AS)-2-AMINO-6-(5-FLUOROPIRIMIDIN-2-IL)-4,4A,5,7-TETRAHIDROPIRROLO[3,4-D]][1,3] TIAZIN-7A-IL-4-FLUORO-FENIL]-5-METOXI-PIRAZINA-2-CARBOXAMIDA” (Radicado NC2017/0007810 del 1 de agosto de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formas novedosas de N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-D]][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida.

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una sal de tosilato de N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida y su preparación.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 513/04, A61K 31/542, A61P 25/28.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no divulga completamente la invención porque no menciona la actividad biológica relacionada con la inhibición de la proteína BACE. Se sugiere incluir la actividad biológica en el título.

6. 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: 25 de enero de 2015, y se encontraron los siguientes documentos que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014143579	Tetrahydropyrrolothiazine compounds	18 de septiembre de 2014
D2	Art. 1*	Salt selection for basic drugs	30 de mayo de 1986

* Gould Philip L. Salt selection for basic drugs. International Journal of Pharmaceutics 33(1986) 201-217.

El documento D1¹ divulga el compuesto N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrolo[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-

¹ <https://patents.google.com/patent/WO2014143579A1>



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

carboxamida o sus sales que son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer (reiv. 2).

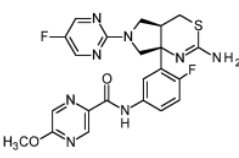
El documento D2² divulga la serie de ácidos para producir sales farmacéuticamente aceptables de fármacos básicos (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un compuesto caracterizado porque es una sal cristalina de tosilato de N-[3- [(4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazina-2-carboxamida”* (Radicado N° NC2017/0007810 del 8 de octubre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto caracterizado porque es una sal cristalina de tosilato de N-[3- [(4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazina-2-carboxamida	Compuesto que es una sal de clorhidrato  (reiv. 2 pág. 12 línea 2)	Sales de Tosilato (tabla 3 pág. 212)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida o sus sales que son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer (reiv. 2). El documento divulga que el compuesto puede las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas por la reacción de la base libre del compuestos de la reivindicación 2 con un ácido farmacéuticamente aceptable en

2 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517386900554>

Página 4 de 9

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

el solvente apropiado en condiciones estándar, tal sal es el clorhidrato (pág. 11 línea 22 a 35).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en la invención divulga la sal de tosilato del compuesto.

El efecto que se logra por el hecho de incluir sales de tosilato del compuesto es que mejora la estabilidad.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto compuesto N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida conocido en D1 para hacerlo mas estable”.

Sin embargo, de tosilato como anión para la formación de sales farmacéuticamente estables, ya había sido divulgado en el documento D2 que se refiere a series de aniones para formar sales mas estables que las bases libres de un fármaco (tabla 3 pág. 212).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el tosilato del documento D2 en el compuesto divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

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.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014143579	1 a 4	Nivel inventivo

Página 5 de 9

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

D2	Art. 1*	1 a 4	Nivel inventivo
----	---------	-------	-----------------

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Dice el solicitante que no se encuentra de acuerdo con la diferencia entre el estado del arte y la invención establecida por este Despacho y define que las diferencias de la invención de la reivindicación 1 son “una forma cristalina de tosilato del compuesto...” “...caracterizada por su espectro de rayos X”. Adicionalmente afirma que D1 divulga la sal de hidroclicato del compuesto y de manera muy general sugiere que se puede formar sales farmacéuticamente aceptables pero que no menciona la sal de tosilato en forma cristalina caracterizada por el espectro de rayos X mencionado en la reivindicación 2.

Es oportuno aclarar que el documento que representa el estado de la técnica mas cercano a la invención, en el análisis de nivel inventivo, no debe divulgar todas y cada una de las características de la invención; si este fuera el caso se evaluaría la novedad de la invención. Tal como está escrita la reivindicación 1 modificada en el radicado N° NC2017/0007810 del 8 de octubre de 2018, no menciona los picos del difractograma de la sal los cuales están mencionados en la reivindicación dependiente 2. Por tanto, la diferencia entre la reivindicación 1 y el documento D1 es el tipo de sal, mientras que D1 divulga la sal de hidroclicuro la invención comprende la sal de tosilato del compuesto.

Dice el solicitante que la presente invención presenta un aumento sorprendente e inesperado de la estabilidad que no habría podido ser predicha a partir de las enseñanzas de D1. El solicitante aportó los resultados de sorción dinámica de vapor tanto de la sal de clorhidrato como de tosilato, mostrando que la sal de tosilato tiene menor variación de su masa en un intervalo de humedad relativa, además de que mantiene su cristalinidad. Por lo anteriormente mencionado, el solicitante afirma que el problema técnico a resolver es ¿cómo modificar el compuesto N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida de manera que posea propiedades fisicoquímicas mejoradas?.

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

El solicitante afirma que a partir del documento D2 no se puede llegar a la invención de la reivindicación 1, porque el documento D2 solo enseña una serie de aniones para formar sales más estables que las bases libres de un fármaco, la cual incluye el tosilato. Dice el solicitante que el documento D2 es un estudio general para la selección de sales y que hace referencia a tendencias que pueden ayudar a decidir qué tipo de sales se deben usar para superar un problema en particular. El solicitante afirma que el documento D2 no sugiere una preferencia por el tosilato y mucho menos la sal de tosilato del compuesto reclamado. Concluye el solicitante afirmando que el documento D2 simplemente da sugerencias generales y didácticas, invita a la persona versada utilice una muestra de sales farmacéuticas disponibles para la investigación y que el desarrollo de fármacos y que la selección de sales es un ejercicio altamente impredecible.

Es oportuno aclarar que tal como se estableció en el análisis de nivel inventivo la persona versada en la materia partiendo del hecho de que conoce la sal de clorhidrato de N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida divulgada en D1, así como la sugerencia de que obtener otras sales. Esta sugerencia no se hace de manera arbitraria y sin dar dirección a la persona versada en la materia ya que el mismo documento D1 cita los conocimientos contenidos en el documento D2 (ver página 11 líneas 27 y 28). Siendo así, la persona versada normalmente versada en la materia encontraría la sugerencia lógica en los documentos D1 y D2 de obtener la sal de tosilato de N-[3-[4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-D][1,3]tiazin-7a-il-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida sin un esfuerzo intelectual que implique nivel inventivo.

Es importante aclarar que el documento D2 no es una simple lista de sugerencias generales y didácticas, sino por el contrario, al llegar a él, la persona versada en la materia encuentra que las sales de clorhidrato presentan características indeseables que pueden ser superadas con alta expectativa siguiendo la serie de sales que propone, donde se encuentra incluido la sal de tosilato.

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

Oficio N° 12959

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

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 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.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

Elaborado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA

Página 8 de 9

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

Oficio N° **12959**

Ref. Expediente N° NC2017/0007810

Revisado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA

