

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

Señor(a)
ARRAY BIOPHARMA INC.
notificacionespatentes@lloredacamacho.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/US2015/060953				
Fecha de Presentación Internacional	16 de noviembre 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

Descripción	NC2017/0005483	31 de mayo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0005483	31 de mayo de 2017
	NC2017/0005483	27 de octubre de 2017
Dibujos:	NC2017/0005483	31 de mayo de 2017
Oposición:	NC2018/0001526	16 de febrero de 2018
Prioridades:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 62/080,374
	Fecha: 16 de noviembre de 2014	
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Número: 62/169,545
	Fecha: 1 de junio de 2015	

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

2. Análisis de la Prioridad

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 la capítulo reivindicatorio bajo radicado NC2017/0005483 del 27 de octubre de 2017 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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0005483 del 27 de octubre de 2017).

Título de la solicitud: "FORMA CRISTALINA DE SULFATO DE HIDRÓGENO DE (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLUOROFENIL)-PIRROLIDIN-1-IL)-PIRAZOL[1,5-A]PIRIMIDIN-3-IL)-3-HIDROXIPIRROLIDINA-1-CARBOXAMIDA" (Radicado NC2017/0005483 del 31 de mayo de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formas farmacéuticas del compuesto (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida.

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una sal de hidrógeno sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida, así como el método de preparación.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 35/00.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque menciona la forma cristalina del compuestos pero no incluye todos y cada uno de los picos de difracción de rayos X, ni tampoco las características derivadas de métodos tales como medidas térmicas entre otras. Se sugiere caracterizar completamente la invención.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona que la forma cristalina no es higroscópica, lo cual corresponde a un objetivo a alcanzar de la invención. Se sugiere caracterizar el compuestos por sus características estructurales.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona un procedimiento pero este no es caracterizado por un conjunto de pasos a seguir ni las condiciones en las que se lleva a cabo el método. Se sugiere caracterizar correctamente el método por sus pasos y condiciones.

6. Análisis de la Oposición

Argumentos del opositor

El opositor argumenta que el documento WO2010048314, que es parte del estado de la técnica, pretende proteger un compuesto que tiene la fórmula general I o una sal farmacéuticamente de la misma.

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

De otro lado, protege una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I como el ya definido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dice el opositor que la sal de sulfato de hidrógeno de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida según lo indicado en la solicitud relativa al Expediente N° NC2017/0005483, algo que se desprende del estado del arte, se reafirma el fundamento de la carencia de nivel inventivo, pues el objeto de la invención y los elementos que la componen son conocidos y forman parte del arte previo.

Concluye el opositor que esta solicitud de patente debe ser denegada, debido a que no presenta nivel inventivo para gozar de un privilegio industrial en Colombia, ya que la forma cristalina de sulfato de hidrógeno de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida, según lo indicado en esta solicitud de patente, se desprende del estado de la técnica.

Respuesta del solicitante

Dice el solicitante que si bien es cierto que el documento citado describe la posibilidad de obtener, entre otras, sales de sulfato de hidrógeno similares a la descrita en la presente solicitud y métodos de preparación de las mismas, no es correcto por parte del opositor afirmar que esta información es suficiente para inferir de ésta específicamente el compuesto de fórmula I de la presente solicitud, con cada una de sus características, y mucho menos que éste sea obtenido en la forma cristalina reclamada por la presente solicitud.

El solicitante afirma que incluso si la presente invención describe la obtención del compuesto de fórmula I amorfo (ejemplo 3) empleando un método similar al descrito en D1 para la obtención de sales de sulfato de hidrógeno, esto se realiza únicamente con el fin de obtener dicha forma amorfa para comparar sus propiedades con las de las formas cristalinas obtenidas y reclamadas por la presente solicitud. Incluso si la presente invención describe la obtención del compuesto de fórmula I

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

amorfo (ejemplo 3) empleando un método similar al descrito en D1 para la obtención de sales de sulfato de hidrógeno, esto se realiza únicamente con el fin de obtener dicha forma amorfa para comparar sus propiedades con las de las formas cristalinas obtenidas y reclamadas por la presente solicitud.

Dice el solicitante que la forma amorfa es un polvo amarillo higroscópico, mientras que la forma cristalina (I-HS) es un material cristalino naranja no higroscópico. Además, como se muestra en la Figura 27 y así como se describe a lo largo de la presente solicitud, los patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma amorfa y la forma cristalina (I-HS) difieren significativamente. El solicitante resalta que la forma cristalina actualmente reclamada tiene una serie de propiedades que la hacen sorprendentemente superior a la forma amorfa empleada para comparación, incluyendo propiedades que contribuyen a su fabricación y a la producción de un producto comercial con dicho compuesto.

El solicitante afirma que teniendo en cuenta que no se puede inferir la forma cristalina del compuesto de fórmula I a partir de las enseñanzas del documento citado, tampoco se puede inferir de dicho documento las composiciones farmacéuticas reclamadas por la presente invención. Como es bien sabido por la persona versada en la materia y tal como se evidencia en la presente solicitud, el comportamiento y las propiedades de un compuesto varían dependiendo la forma en la que se encuentren. Por lo tanto, no es de esperar que se pueda usar indiferentemente la forma amorfa o la forma cristalina de un compuesto para la preparación de una composición aceptable con excipientes iguales.

El solicitante concluye afirmando que la persona versada en la materia no consideraría obvio que la forma cristalina específica I-HS divulgada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado pueda desprenderse del documento citado, en vista que éste no divulga específicamente el compuesto de fórmula I, y solamente hace mención de métodos para la obtención de formas amorfas de las sales en cuestión. Asimismo, tampoco se podrían obtener las composiciones reclamadas a partir de lo divulgado por dicho documento.

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

Respuesta del Examinador Técnico

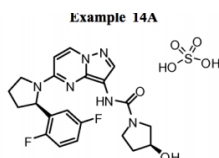
Este Despacho encuentra que el documento WO2010048314 aportado por el opositor divulga la sal de hidrógeno sulfato del compuesto (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida por lo que el documento es relevante para el examen de patentabilidad y sera tenido en cuenta.

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: 16 de noviembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010048314	Substituted pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compounds as trk kinase inhibitors	29 de abril de 2010

El documento D1¹ divulga el compuesto inhibidor de trk quinasa de la siguiente fórmula:



8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una forma cristalina de (I-HS) que tiene la fórmula...”* (Radicado N° NC2017/0005483 del 27 de octubre de 2017).

¹ <https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010048314A1&KC=A1&FT=D>

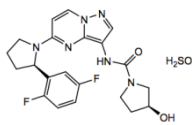
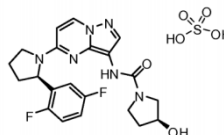


REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

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

Características esenciales	D1
Una forma cristalina de (I-HS) que tiene la fórmula  I-HS. caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2θ grados) a 10.7±0.2, 18.4±0.2, 20.7±0.2, 23.1±0.2, and 24.0±0.2	El compuesto de fórmula Example 14A  (ejemplo 14ª pág. 60)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la sal de hidrógeno sulfato de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida útil para la inhibición de trk (ejemplo 14A pág.60).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1 consiste en la invención se trata de la forma cristalina del compuesto caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2θ grados) a 10.7±0.2, 18.4±0.2, 20.7±0.2, 23.1±0.2, and 24.0±0.2.

El efecto que se logra por el hecho de incluir la forma cristalina del compuesto caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2θ grados) a 10.7±0.2, 18.4±0.2, 20.7±0.2, 23.1±0.2, and 24.0±0.2 es un compuesto mas estable, menos higroscópico y con mejores características farmacotécnicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto conocido en D1 para obtener una forma farmacéutica mas estable, menos higroscópico y con mejores características farmacotécnicas (conseguir el efecto técnico que la invención proporciona) hacerlo más eficiente”.

Sin embargo, la obtención de formas cristalinas mas estables, menos higroscópicas y mejores características farmacotécnicas es una actividad rutinaria en la industria. La persona versada en la materia esta motivada a obtener formas cristalinas de

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

Oficio N° 13100

Ref. Expediente N° NC2017/0005483

fármacos con mejores propiedades de empaquetamiento, termodinámicas y mecánicas entre otros y conoce las técnicas para caracterizar dichas formas cristalinas².

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivado a obtener una forma cristalina del compuesto divulgado en el documento D1, así como realizar su caracterización para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010048314	1 a 9	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.

2 Sharmistha Datta y David J. W. Grant. Crystal Structures of Drugs: Advances in Determination, prediction and Engineering. *Nature Reviews Drug Discovery* **volume3**, pages42–57 (2004)

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

Oficio N° **13100**

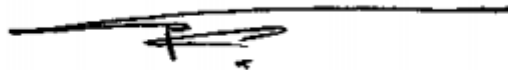
Ref. Expediente N° NC2017/0005483

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.

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 el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



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

Elaborado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA
Revisado: JUAN NICOLAS TARQUINO CHIA