

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

Oficio N° 15376

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

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/US2015/048788				
Fecha de Presentación Internacional	8 de septiembre 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	NC2017/0001927	27 de febrero de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0001927	27 de febrero de 2017
	NC2017/0001927	17 de julio de 2017
	NC2017/0001927	11 de julio de 2018
Dibujos:	NC2017/0001927	27 de febrero de 2017

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

Oficio N° 15376

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

Prioridad(es):	15/09/2014, EP (EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)), 14382347.4
----------------	---

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 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 7 del capítulo reivindicatorio (NC2017/0001927 de 11 de julio de 2018).

Título de la solicitud: "FORMAS CRISTALINAS DE N-[3-[(4AR,7AS)-2-AMINO-6-(5-FLUOROPYRIMIDIN-2-IL)-4,4A,5,7-TETRAHIDROPIRROLO[3,4-D][1,3]TIAZIN-7A-IL]-4-FLUORO-FENIL]-5-METOXI-PIRAZIN-2-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE BACE" (NC2017/0001927 de 17 de julio de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formas cristalinas de los inhibidores de BACE que proporcionan facilidad de preparación de las formulaciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas con

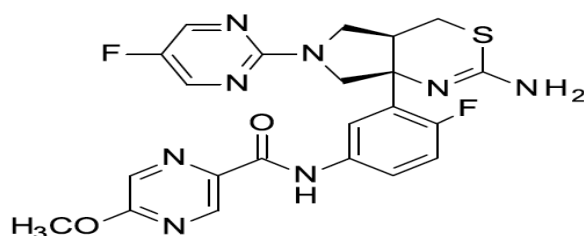
**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 15376

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

estabilidad mejorada.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona Un compuesto cristalino de fórmula:



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D 513/04, A61K 31/547, A61P 25/28.

5. De la solicitud de patente

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga el compuesto cristalino de fórmula I de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que menciona el procedimiento general para la preparación de la Forma Cristalina 2 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 (hidratado) a partir de cristales germinales, pero no es claro el procedimiento para producir los cristales germinales.

El problema técnico definido en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formas cristalinas de los inhibidores de BACE que proporcionan facilidad de preparación de las formulaciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas con estabilidad mejorada. Sin embargo la solución a este problema técnico no está soportado de manera suficiente en la descripción toda vez que no divulga ensayos fabricación de preparaciones farmacéuticas ni ensayos de estabilidad. Así mismo,

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

Oficio N° **15376**

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

tampoco se evidencian ensayos comparativos con el estado del arte que demuestren el efecto técnico.

Se requiere hacer las aclaraciones necesarias

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha prioridad: 15/09/2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013151832	Tetrahydropyrrolothiazine compound	10-10-2013
D2	WO2012098461	Fused aminodihydrothiazine derivates	26-07-2012

El documento D1 divulga compuestos de tetrahidropirrolotiazina inhibidores de BACE y útiles en el tratamiento de Alzheimer (Pág. 1, líneas 1–20).
<https://register.epo.org/application?documentId=EU8V4HZ08569FI4&number=EP13715556&lng=en&npl=false>

El documento D2 divulga compuestos derivados de aminodihidrotiazina fusionados inhibidores de BACE y útiles en el tratamiento de Alzheimer (Pág. 1, líneas 10–15).
<https://register.epo.org/application?documentId=ETHVKBVG1475FI4&number=EP12703573&lng=en&npl=false>

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

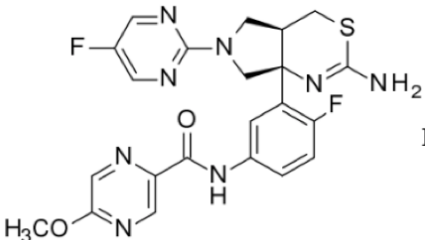
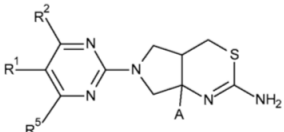
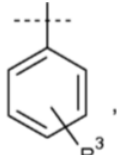
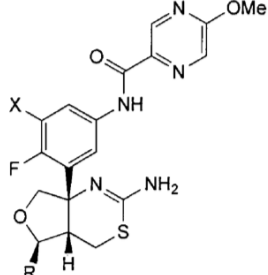
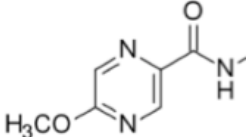
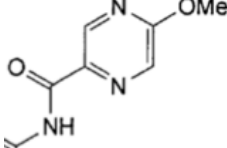
Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Compuesto cristalino de formula I inhibidor de BACE para uso en tratamiento de Alzheimer” (NC2017/0001927 de 11 de julio de 2018).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15376

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

Características esenciales	D1	D2
Compuesto cristalino de formula 	 Uso en tto. Alzheimer inhibidor de BACE R¹=F; R² y R⁵=H; R³=F  A= (Reiv 1) Compuesto recuperado por cristalización. (pág. 7 líneas 17-19) Recristalización con MeOH (pág. 51 líneas 17-18) Cristalización solido blanco (pág. 54 líneas 1-5, 19-21)	 Uso en tto. Alzheimer inhibidor de BACE(Reiv 1) Presencia de polimorfos o mezclas (pág. 5 líneas 25-30) Recristalización con THF/alcohol isopropilico (pág. 73, línea 9)
	No divulga	 (Reiv 1)

El documento D1 se considera el documento más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de tetrahidropirrolotiazina inhibidores de BACE y útiles en el tratamiento de Alzheimer (Pág. 1, líneas 1–20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y compuesto divulgado en D1 consiste en el sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida y el polimorfo cristalino del mismo.

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

Oficio N° **15376**

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

El efecto que se logra por el hecho de incluir el sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida no se puede evidenciar en la solicitud, puesto que el efecto de inhibición de BACE ya se observa en los compuestos divulgados en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar un cristal alternativo del compuesto conocido en D1?

Sin embargo, la utilización del sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida sustituyendo el anillo de fenilo en compuestos derivados de amino dihidrotiazinas fusionadas, útiles en el tratamiento de Alzheimer, ya está divulgada en el documento D2 que divulga compuestos derivados de aminodihidrotiazina fusionados inhibidores de BACE y útiles en el tratamiento de Alzheimer (Pág. 1, líneas 10–15). (Pág. 95, Reiv. 1)

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

Asimismo, aunque la solicitud proporciona un monocristal alternativo del compuesto cristalino, la solicitud no divulga una aplicación farmacéutica que muestre una ventaja del uso del monocristal, puesto que D1 y D2 muestran no solo el efecto de inhibición de BACE sino también de las enzimas beta-secretasa Abeta o Aβ.

Las reivindicaciones dependientes 2-7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1-7 son afectadas por NIVEL INVENTIVO de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Oficio N° **15376**

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013151832	1-7	Nivel inventivo
D2	WO2012098461	1-7	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

En cuanto a la objeción de falta de suficiencia del capítulo descriptivo, el solicitante afirma que:

“...la persona medianamente versada en la materia entiende de manera clara que los cristales de germinación corresponden a pequeñas piezas de una forma cristalina y la base de un cristal grande que puede crecer en un laboratorio. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia a partir de sus conocimientos en el área de síntesis orgánica, junto con la información consignada en el Capítulo Descriptivo podría reproducir la invención sin problema alguno sin necesidad de acudir a información o experimentación adicional.”

Se aclara que la guía SIC Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC en su apartado 5.3.4.3.2 indica que se considera que la divulgación no es suficiente si no se describe el proceso para preparar los cristales semilla. Por la razón anterior, este despacho considera que no se ha superado la objeción.

En cuanto a la objeción sobre falta de suficiencia en la descripción por no divulgar ensayos de estabilidad, el solicitante afirma que:

“...el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, que en este caso corresponde a los compuestos reclamados y composiciones de los mismos, sin

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

Oficio N° **15376**

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

importar si existen ejemplos que describan su preparación y su propiedades de estabilidad, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad.”

En respuesta a los argumentos del solicitante, este despacho manifiesta que en este caso, es muy importante que la descripción sustente el efecto técnico manifestado en el capítulo descriptivo, pág. 3, donde indica que se desea que la presente invención proporcione facilidad de preparación de formulaciones y composiciones farmacéuticas con “ESTABILIDAD”, mejorada. Sin embargo, el capítulo descriptivo actual carece de formulaciones y composiciones que hayan sido preparadas, probadas y comparadas con el estado de la técnica, que indiquen que efectivamente el compuesto cristalino reclamado provee estabilidad mejorada.

Por lo anterior, este despacho se mantiene en su objeción.

Argumentos con respecto a D1

1. El señor solicitante argumenta que "...basado en las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no hubiera obtenido de manera obvia y evidente un compuesto cristalino con la formula estructural de la Reivindicación 1 y con las características esenciales estructurales reclamadas en la presente invención, ni hubiera esperado que estos fueran inhibidores de BACE1 e inhibieran la producción de Abeta en células completas...”

Se aclara que los compuestos divulgados en D1 muestran actividad inhibitoria de la producción de Abeta en células completas (pág. 115), así como la inhibición de BACE1. Esto podría indicar que el grupo farmacofórico al cual se le atribuye el efecto técnico a la presente invención también está presente en los compuestos de D1 y que la diferencia estructural, en este caso, no es relevante, ya que el experto en la materia que conoce el grupo farmacofórico del compuesto inhibidor de BACE divulgado en D1 fácilmente realizaría modificaciones sobre este grupo farmacofórico dentro de las que incluiría los sustituyentes del compuesto divulgado en D2 del cual también se conoce el efecto inhibidor de BACE.

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

Oficio N° 15376

Ref. Expediente N° NC2017/0001927

Argumentos con respecto al estudio de novedad o nivel inventivo

1. El señor solicitante reitera que "...nada en D1 o D2 provee enseñanza o sugerencia alguna acerca de la estructura de los compuestos reclamados e incluso para incluir el grupo N-(4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida de D2, cambiar el grupo furotiazina de D2 por tetrahidropirrolotiazina y remover el sustituyente R (fluoroalquilo) en los compuestos de D1, para así obtener los compuestos de la presente invención y además esperar que estos produjeran una inhibición en la producción de Abeta y una inhibición de la BACE1."

Se aclara que por todas las razones anteriores donde se mantienen las objeciones sobre la falta de suficiencia al momento de soportar el efecto técnico, y adicionalmente verificar que las diferencias estructurales y las formas cristalinas no son relevantes a la hora de demostrar un efecto técnico superior o sorprendente comparación del estado del arte, este despacho mantiene sus objeciones sobre falta de claridad, suficiencia y 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 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

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

Oficio N° **15376**

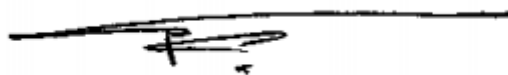
Ref. Expediente N° NC2017/0001927

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: ADRIANA PAOLA CAMARGO RODRIGUEZ

Revisado: RODOLFO CADENA AMAYA