

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**ARRAY BIOPHARMA INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**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**" - Clase **C07D 487/04**. - Expediente número **NC2017/0005483**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 6 de noviembre de 2018 y a mi solicitud de plazo del 28 de enero de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13100** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, junto con el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Las modificaciones de este capítulo modificado se exponen a continuación:

- **Nuevas reivindicaciones 1** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, a la cual se agregaron los picos de XRPD de las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas.
- **Nuevas reivindicaciones 2 y 3** corresponden a las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 4** tiene como base la reivindicación 6 actualmente presentada, en donde se aclara que la forma cristalina no es higroscópica en relación con la forma amorfa del compuesto.
- **Nuevas reivindicaciones 5 a 8** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 7, 8, 10 y 11 actualmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 2, 3 y 9** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 8 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"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."*

A este respecto, me permito llamar la atención sobre las modificaciones previamente mencionadas realizadas al capítulo reivindicatorio, en donde se ha agregado las características reclamadas en las reivindicaciones 2 y 3 en la nueva reivindicación 1. En este orden de ideas, la forma cristalina reclamada es clara porque presenta 19 picos de difracción de rayos X, los cuales logran una caracterización inequívoca del cristal reclamado.

En este sentido, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *"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."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que la higroscopicidad sí es una característica técnica esencial de la invención aquí reclamada, ya que la forma cristalina reclamada es sustancialmente menos higroscópica que la forma amorfa correspondiente, lo cual es resultado de la estructura particular del polimorfo. Por esta razón, se ha modificado la reivindicación 6 (nueva reivindicación 4) para aclarar dicho punto.

En consecuencia, respetuosamente solicito que la objeción mencionada sea reconsiderada.

- *"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."*

A este respecto, me permito señalar que la reivindicación objetada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. En este sentido, solicito amablemente que la objeción sea dada por superada.

En vista de dichas modificaciones, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar el objeto de la presente solicitud, dado que define la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas del documento WO2010048314 (**D1**).

A este respecto, el Examinador afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1. De acuerdo con el análisis del Examinador, la diferencia entre la invención y el documento D1 consiste en que la solicitud reclama una forma cristalina que está caracterizada por los picos en la reivindicación 1.

Del mismo modo, el Examinador afirma que el efecto técnico asociado a la diferencia anteriormente mencionada es lograr un compuesto más estable, menos higroscópico y con mejores características farmacotécnicas.

Por otro lado, el Examinador asegura que la obtención de formas cristalinas más estables, menos higroscópicas y con mejores características farmacotécnicas es una actividad rutinaria en la industria.

En consecuencia, el Examinador declara que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener una forma cristalina del compuesto divulgado en el documento D1, así como realizar su caracterización para llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia o evidente. En consecuencia, el examinador concluye que la reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

Asimismo, el Examinador afirma que las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la reivindicación 1. Por esta razón, el examinador considera que estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas del documento señalado no anticipa ni permite llegar de forma obvia a la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

En primera instancia, me permito afirmar que la forma cristalina I-HS de la reivindicación 1 es diferente de la forma amorfa del documento D1, y presentan propiedades diferentes. Además, me permito señalar que el documento D1 no divulga la forma cristalina reclamada en la presente solicitud, sino solamente hace mención a la sal del compuesto, sin mostrar en algún punto datos de una forma cristalina del mismo, o siquiera enseñar que dicho compuesto pueda encontrarse en diferentes formas cristalinas.

El experto en la materia, basado en la descripción de D1, no podría haber predicho las diferentes propiedades de la forma cristalina. De hecho, *"a pesar de más de un siglo de investigación, los mecanismos fundamentales y las propiedades moleculares que impulsan la diversidad de formas de los cristales [] **no se conocen bien**". Véase Morissette, et al., Adv. Drogas Deliv. Rev., 2004, 56: 375-300, a 276-277, el cual se adjunta como Anexo 1 (énfasis agregado). Del mismo modo, "... los métodos predictivos de evaluación del comportamiento polimórfico de compuestos farmacéuticos por los cálculos ab initio **siguen siendo un desafío formidable**", ver anexo 1 página en 277 (énfasis añadido). Incluso en los casos en que se predice la existencia de una forma cristalina, *"la estabilidad en relación con otras disposiciones de empaquetamiento cristalino **ha sido difícil de estimar con precisión**".* Por lo tanto, Morissette explica que la persona normalmente versada en*

la materia no habría podido saber si (i) existía alguna forma cristalina del compuesto; o (ii) cuáles serían las propiedades de cualquiera de las posibles forma cristalina.

En este orden de ideas, es claro que no existe un método estándar para predecir que formas polimórficas de un compuesto existirán, por lo tanto se tendría que recurrir a un esfuerzo extraordinario para poder obtener la forma cristalina de interés e elucidarla. Es más, y contrario a la opinión del examinador, la persona versada en la materia tendría que realizar una gran cantidad de experimentación para desarrollar y caracterizar cualquier forma cristalina que presentara las propiedades ventajosas que se desean.

Teniendo esto en mente, y el numeral 3.4.7 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD", que establece: *"Pero, si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo."* (Énfasis añadido), me permito afirmar que la forma cristalina I-HS presenta un inequívoco carácter inventivo.

De esta forma, me permito resaltar que el solicitante encontró de manera sorprendente que la presente invención sí tiene un efecto técnico inesperado, ya que como se describe en el Ejemplo 10 de la presente solicitud, el compuesto amorfo es bastante higroscópico con histéresis significativa en la desorción, ganando 12-13% respecto a su masa original a 80% de humedad relativa (RH), mientras que la forma cristalina (I-HS) no es higroscópica y ganó solo el 1% respecto a su masa inicial al 80% de HR. Esto proporciona ventajas significativas para la estabilidad a largo plazo, para el transporte y el almacenamiento de este compuesto.

En este sentido, me permito afirmar que la persona versada en la materia no tendría motivación suficiente para obtener dicha forma cristalina específica, teniendo en cuenta que no hay manera de predecir el orden de disminución de magnitud en la higroscopicidad con base a la forma cristalina reivindicada. Del mismo modo, la persona versada en la materia no tendría ninguna expectativa de éxito en la obtención de una forma cristalina con esta propiedad basada en la divulgación de D1.

Adicionalmente, me permito indicar que la Tabla 22 en las páginas 90-91 de la descripción muestran que la forma cristalina (I-HS) demuestra propiedades de flujo mejoradas en comparación con la forma amorfa según lo evidenciado por el índice de Carr (Valores de Compresibilidad) y los valores del índice de Hausner, que puede variar para una muestra entre "Pasable" y "Muy pobre" según la Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). La forma cristalina (I-HS) es notablemente diferente de la forma amorfa, con la forma cristalina categorizada como que tiene propiedades de flujo "Pasables" y la forma amorfa tiene una clasificación de "Muy pobre". Además, como se

describe en las páginas 93-95 y como se muestra en las Tablas 25-29, la forma cristalina (I-HS) también evidenció una mejor estabilidad en un estudio de estabilidad acelerada realizado en una bolsa de LDPE a 40 °C/75% de humedad relativa (HR) durante cinco semanas.

Asimismo, es importante mencionar que si bien ni la forma amorfa ni la forma cristalina (I-HS) mostraron un cambio significativo en los niveles de impureza química durante el curso del estudio, el estudio reveló que la forma cristalina (I-HS) tiene propiedades fisicoquímicas estables; por el contrario, la forma amorfa cambió a un polvo aglomerado con propiedades de flujo reducido en el transcurso de las pruebas de estabilidad.

Asimismo, como explica Morissette *"la exploración de los polimorfos, hidratos, solvatos, sales, co-cristales de un compuesto dado y las combinaciones de todos ellos parecen intratables por los métodos experimentales convencionales, y a medida que el número de métodos potenciales para explorar y controlar la diversidad de formas cristalinas continúa expandiéndose, las estrategias existentes serán cada vez más inadecuadas"* ver anexo 1 página 278, por lo tanto la afirmación del examinador de que la persona versada en materia estaría motivada a obtener formas cristalinas de cualquier compuesto, y que estas lo llevarían a un efecto técnico ventajoso sorprendente e inesperado, es a todas luces errónea. De hecho, la opinión del examinador equivale a afirmar que todas las formas cristalinas de un compuesto que ya se conoce en forma amorfa son automáticamente obvias, independientemente de si dichas formas cristalinas exhiben propiedades sorprendentemente mejoradas o inesperadas en comparación con la forma amorfa conocida, lo cual es incorrecto.

Por lo anterior, me permito afirmar que la persona versada en la materia entendería que tales cambios como las propiedades físicas del compuesto, incluyendo un cambio de un sólido amorfo a un material cristalino y/o un polvo aglomerado con flujo reducido, haría casi imposible fabricar un forma de dosificación oral sólida basada en el compuesto amorfo. En contraste, las propiedades observadas para la forma cristalina (I-HS) como se reivindica en la presente solicitud son consistentes con las deseadas para un producto comercial, incluyendo tener una estructura física y química estable. Ninguna de estas propiedades fisicoquímicas ventajosas podría haber sido predicha por una persona versada en la materia basándose en la descripción de D1.

En conclusión, me permito afirmar que a partir del documento D1 citado por el examinador de ninguna se puede obtener de manera obvia la forma cristalina reclamada en la presente solicitud con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado

presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar la forma cristalina (I-HS), cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la forma cristalina (I-HS), que corresponden al objeto de la solicitud en estudio, es novedosa y de ninguna manera resultarían evidente para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento del arte previo citado, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

6. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **13100**.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 98 y 99** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **8 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectúa a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

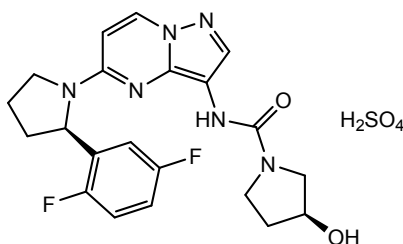
T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

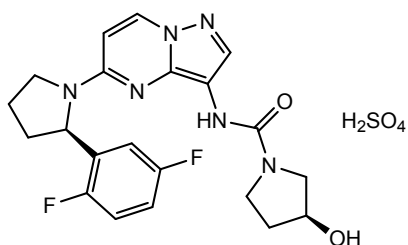
REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de (I-HS) que tiene la fórmula:



I-HS.

- caracterizada porque tiene picos de difracción de XRPD (2θ grados) a $10,7 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,7 \pm 0,2$, $30,8 \pm 0,2$ y $38,5 \pm 0,2$.
2. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina presenta un inicio hasta un máximo de 193 a 205 ° C, medida por calorimetría de exploración diferencial.
3. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina presenta un calor de fusión de $2,415$ mW, según se mide por calorimetría de barrido diferencial.
4. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina no es higroscópica en relación con la correspondiente forma amorfa de



5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4.
6. Una composición farmacéutica hecha mediante la mezcla de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento para la preparación de la forma cristalina (I-HS) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- (a) añadir ácido sulfúrico concentrado a una solución de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida en EtOH para formar 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-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida;
 - (b) añadir heptano a la solución en la Etapa (a) para formar una suspensión;
 - (c) filtrar la suspensión para aislar (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida;
 - (d) mezclar dicho ácido (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida con una solución de agua/2-butanona 5:95 p/p;
 - (e) calentar la mezcla de la etapa (d) a aproximadamente 65-70° C con agitación hasta que el porcentaje en peso de etanol es aproximadamente 0,5% para formar una suspensión de la forma cristalina (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida; y
 - (f) aislar la forma cristalina (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida por filtración.
8. El método de la reivindicación 7, que comprende además:
- (b1) sembrar la solución de la etapa (a) con (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-1-pirrolidinacarboxamida a temperatura ambiente y dejando que la solución se agitara hasta formar una suspensión.