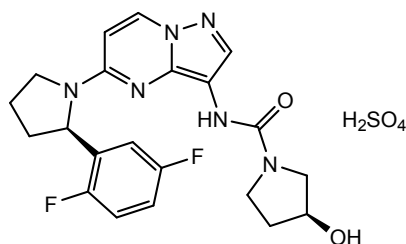


REIVINDICACIONES

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 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 23.1 ± 0.2 , and 24.0 ± 0.2
2. La forma cristalina según la reivindicación 1, caracterizada por tener picos de difracción de XRPD (2θ grados) a $10,7 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$ y $24,0 \pm 0,2$.
3. La forma cristalina según la reivindicación 1, 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 $38,5 \pm 0,2$.
4. 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.
5. 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.
6. La forma cristalina según la reivindicación 1, en donde la forma cristalina no es higroscópica.
7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6.

8. Una composición farmacéutica hecha mediante la mezcla de una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar una forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. 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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida 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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 - (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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida;
 - (d) mezclar dicho ácido (S)-N-(5-((R)-2-(2,5- difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida 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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida; 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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida por filtración.
11. El método de la reivindicación 10, 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-hidroxipirrolidina-1-carboxamida a temperatura ambiente y dejando que la solución se agitara hasta formar una suspensión.

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 mediante notificación en línea de Junio 29 de 2017, y a mi solicitud de plazo adicional del 25 de agosto de 2017.
2. Con el fin de dar respuesta al Oficio N° **9495** emitido por la División de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:
3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En primer lugar, antes de responder a las objeciones del Señor Examinador, 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 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 del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** corresponde a la reivindicación 1 originalmente presentada en la cual se modificó para incluir los picos difracción de XRPD (20 grados) característicos del compuesto reclamado.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 2 y 3:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 4 y 5 originalmente presentadas.

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 4 y 5:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 7 y 8 originalmente presentadas, de donde se han eliminado los términos poco claros objetados por el examinador.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 6 a 9, 10 y 11:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 10 a 13, 28 y 29 originalmente presentadas.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que las **reivindicaciones 2, 3, 6, 9, 14 a 27** del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración 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 11 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.

4. **PAGO POR EXCEDENTES DE REIVINDICACIONES.**

El señor Examinador señala la necesidad de que se pague la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada. En respuesta a lo anterior, me permito expresar que el pago por la reivindicación adicional **11** del nuevo capítulo reivindicatorio se efectuó por pago en línea a través de la plataforma SIPI junto con la radicación del presente memorial.

5. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Ahora bien, frente a la claridad del capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque la forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por sus parámetros fisicoquímicos como 1.) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo y/ó 2.) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°. y/ó 3.) Las espectroscopías Raman e IR. y/ó 4.) La espectroscopía RMNC y/ó 5.) Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se sugiere al solicitante incluirla dentro de alcance del capítulo reivindicatorio"*

Frente a dicha objeción me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado incluye la información referente al patrón de difracción de Rayos X en

polvo (DRXP), la calorimetría de exploración diferencial, calorimetría de barrido diferencial, de manera que el compuesto reclamado se encuentra correctamente caracterizado de acuerdo con los requerimientos del examinador. Por tanto, amablemente solicito dicha objeción sea retirada.

- *"Los términos: "aproximadamente" y "sustancialmente", son imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica"*

Frente a lo anterior, me permito señalar que las modificaciones a las reivindicaciones presentadas junto con este memorial superan dicha objeción dado que los términos señalados por el examinador han sido eliminados. Por tanto, amablemente solicito se retire dicha objeción.

- *"Las reivindicaciones 6 y 9 hacen referencia a la descripción, específicamente a las figuras según la expresión "sustancialmente como se muestra en la Figura". Se sugiere eliminar esta referencia a la descripción y a las figuras"*

Amablemente me permito llamar la atención del examinador al capítulo reivindicatorio modificado, del cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas, de manera que dicha objeción se da por superada.

Finalmente, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (a) Copia de las páginas **98 y 99** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado que consta de **11 reivindicaciones** y que reemplaza al actualmente presentado.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

8. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com