

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

Señor(a)
LOXO ONCOLOGY INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES LÍQUIDAS DE LAROTRECTINIB”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/025939

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de abril de 2017.

PRIORIDADES:	US62/318,041	04 de abril 2016.
	US62/323,452	15 de abril 2016.
	US62/329,561	29 de abril 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 31 de marzo de 2021, bajo el número NC208/0010761, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 17 del radicado N° NC2019/0010761 de 31 de marzo de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida, para el tratamiento del cáncer.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación líquida que comprende un agente solubilizante y (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida.



Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

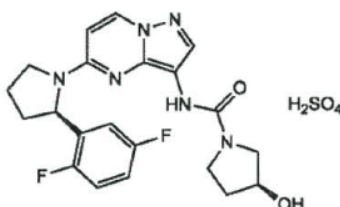
Ref. Expediente N° NC2018/0010761

3. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

La empresa opositora expone sus argumentos en contra de la presente solicitud afirmando que *“incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en (...) la Decisión 486 (...)”*; más adelante indica el objeto de la solicitud y señala como antecedentes generales de la solicitud de patente: WO2016077841 del 19/05/2016, WO2015039006 del 19/03/2015, el artículo científico de DOEBELE, R. et al titulado: “An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101” de 2015; cita también el documento WO2014071358 del 8/05/2014.

La sociedad opositora menciona que el documento WO2016077841 protege una forma cristalina (I-HS) del compuesto



Así como una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una forma cristalina de acuerdo con su patrón de difracción de rayos X que se encuentra en dicho documento. También en este documento se protege *“un proceso para preparar una composición farmacéutica y un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en cáncer, dolor, inflamación, enfermedad neurodegenerativa o infección por Trypanosoma cruzi (...)”*.

Por su parte, la sociedad opositora argumenta que el documento WO2015039006 *“pretende proteger un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, el método que comprende: administrar un inhibidor de la actividad de la quinasa NTRK1 a un sujeto determinado por tener una fusión genética de NTRK1 y un segundo gen (...) La solicitud protege, dicho método, en el que el inhibidor de la actividad quinasa NTRK1 se selecciona del grupo que consiste en: AZD7451; Crizotinib; ARRY-470; CEP-701; AG 879; GW 441756; Ro 08-2750 (...)”*. También señala que este documento protege una *“composición farmacéutica que comprende un inhibidor de NTRK1 (...) puede ser una forma parenteral. Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de un inhibidor de NTRK1 como se describe en el documento son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, sin limitación: agua estéril; agua para inyección USP; solución salina; solución de glucosa; vehículos acuosos tales como, (...) inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactato, entre otros”*.



Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

De otro lado, la sociedad opositora cita el artículo: DOEBELE, R. et al. “An Oncogenic NTRK Fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101”, Cancer Discovery, 2015, 5(10). Pp. 1049-57. Indica que *“Esta publicación, (...) señala que se han descrito tres miembros de la familia protooncogenes TRK: TRKA, TRKB y TRKC, codificados por los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente. La familia de receptores TRK está involucrada en el desarrollo neuronal. LOXO-101 (la sal de sulfato de hidrógeno de ARRY-470) es una pequeña molécula que fue diseñada para bloquear el sitio de unión de ATP de la familia de receptores TRK, con una potencia celular de 2 a 20 nmol/L contra las quinasas TRKA, TRKB y TRKC (...) Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud de Expediente NC2018/0010761”*.

En cuanto al documento WO2014071358 la sociedad opositora argumenta lo siguiente: *“Esta solicitud de patente (...) menciona en la memoria descriptiva, el cáncer es un tumor salido, un tumor de tejidos blandos o una lesión metastásica (...) el agente o inhibidor contra el cáncer es un inhibidor de la quinasa (...) el inhibidor de quinasa es ARRY-470. ARRY-470 es un inhibidor de Trk que demuestra con un IC50 de 9.5, 24 y 24 contra TrkA, TrkB y TrkC, respectivamente (...) Este antecedente le resta nivel inventivo a la solicitud de Expediente NC2018/0010761”*.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de abril de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015039006	“Methods of treating cancer”	19 de marzo de 2015
D4	US6218375	“Complex of ras-farnesyltransferase inhibitor and sulfobutylether-7-beta-cyclodextrin or 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and method”	17 de abril de 2001

El documento D1¹ divulga un compuesto de fórmula (I) como inhibidor de NTRK1 para el tratamiento del cáncer (Resumen, Pág. 5, párr. [0025]; Pág. 17, Párr. [0067] a Pág. 18, Párr. [0070]; Pág. 24, párr. [0089]-[0090]).

El documento D4² divulga un complejo inhibidor de ras-farnesiltransferasa que tiene una mejor solubilidad y estabilidad en agua, que se forma a partir de inhibidores de ras-farnesiltransferasa, tales como (R) -7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1- (1H-imidazol-4-ilmetil) -3- (fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil) -1H-1,4-benzodiazepina y sulfobutyleter-7-beta-

¹https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2015039006A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20150319&DB=&locale=en_EP

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/022368422/publication/US6218375B1?q=us6218375>

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

ciclodextrina o para (R) -7-ciano -2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil) -3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepina y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, y métodos para formar dicho complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes antitumorales. El complejo también es útil como agente antitumoral (Resumen; col. 1, lín. 18-30; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3; reivindicaciones: 5, 6).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación líquida que comprende (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (...)” (Radicado N° NC2018/0010761 de 31 de marzo de 2021).

La reivindicación 16 consiste en: “Una formulación líquida que comprende (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (...)” (Radicado N° NC2018/0010761 de 31 de marzo de 2021).

La reivindicación 17 consiste en: “Una formulación líquida que comprende (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (...)” (Radicado N° NC2018/0010761 de 31 de marzo de 2021).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D4
Una formulación líquida que comprende:	Una composición farmacéutica que comprende: (Resumen, Pág. 5, párr. [0025]; Pág. 17, párr. [0067] a Pág. 18, párr. [0070]; pág. 24, párr. [0089]-[0090])	Una composición farmacéutica que comprende: (Resumen; col. 1, lín. 18-30; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3; reivindicaciones: 5, 6)
(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación líquida	(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida Concentración: 0,1 nM-1000 mM (pág. 24, párr. [0089]-[0090])	(R) -7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil) -3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonyl) -1H-1,4-benzodiazepina (Resumen; col. 1, lín. 18-30)
Hidroxipropil-β-ciclodextrina (Reiv. 1) En una cantidad de 13% en peso a 17% en peso (Reiv. 16 y 17)	Un agente solubilizante (pág. 17, párr. [0067])	hidroxipropil-β-ciclodextrina (Resumen; col. 1, lín. 18-30; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3)
Citrato de sodio (Reiv. 1) En una cantidad de 0,7% en peso a 1,5% en peso (Reiv. 16 y 17)	Soluciones buffer (pág. 17, párr. [0067])	Citrato de sodio (col.7, Ej. 2, 3; reivindicación 6)
Un edulcorante (Reiv. 1) Incluye: sacarosa, sorbitol y saborizantes; el edulcorante está tamponado con ácido	Edulcorante (pág. 17, párr. [0067])	No menciona

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

cítrico y fosfato de sodio y se conserva con metilparabeno y sorbato de potasio; el edulcorante está en una cantidad de 45% en peso a 55% en peso y un agente de enmascaramiento del amargor en una cantidad de 0,2% en peso a 0,5% en peso (Reiv. 16) El edulcorante incluye sucralosa, un agente saborizante en una cantidad de 0,01% en peso a 0,1% en peso (Reiv. 17).	Las composiciones pueden incluir azúcares tales como: lactosa, glucosa y sacarosa (pág. 17, párr. [0067]).	
pH de 2,5 a 5,5	pH ajustado (pág. 17, Párr. [0067]).	pH de 3,0 a 9,0 (Col. 5, lín. 29-30).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 16 y 17 porque divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1- il)-pirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi pirrolidina-1- carboxamida (Resumen, Pág. 5, párr. [0025]; Pág. 17, párr. [0067] a Pág. 18, párr. [0070]; pág. 24, párr. [0089]-[0090]).

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1, 16 y 17 y la composición divulgada en D1 consiste en que se especifican los excipientes de la formulación líquida.

No hay efecto asociado a incluir en forma específica los excipientes, puesto que la actividad para el tratamiento del cáncer está dada por el principio activo y a lo largo de la solicitud no están sustentadas las ventajas de la formulación, causadas por los excipientes.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una formulación líquida alternativa para el tratamiento del cáncer?

Sin embargo, el incluir los excipientes específicos en la formulación líquida para lograr un tratamiento para el cáncer, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a composiciones farmacéuticas como un complejo inhibidor de ras-farnesiltransferasa que tiene una mejor solubilidad y estabilidad en agua, que se forma a partir de inhibidores de ras-farnesiltransferasa, tales como (R) -7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1- (1H-imidazol-4-ilmetil) -3- (fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil) -1H-1,4-benzodiazepina y sulfobutileter-7-beta-ciclodextrina o para (R) -7-ciano -2,3,4,5-tetrahidro-1-(1H-imidazol-4-ilmetil) -3-(fenilmetil)-4-(2-tienilsulfonil)-1H-1,4-benzodiazepina y 2-hidroxi propil-beta-ciclodextrina, y métodos para formar dicho complejo. Los inhibidores de la ras-farnesiltransferasa son útiles como agentes antitumorales. El complejo también es útil como agente antitumoral (Resumen; col. 1, lín. 18-30; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3; reivindicaciones: 5, 6).

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

Además, en dicho documento D4 se explica que las formulaciones líquidas pueden ser orales (col. 6, lín. 42-49), comprenden el principio activo e hidroxipropil-β-ciclodextrina, así como un sistema buffer (resumen; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3); igualmente, el documento D1 menciona excipientes tales como: soluciones buffer, azúcares tales como sacarosa, regulador de pH, agentes saborizantes y que las formulaciones pueden ser formas orales líquidas (pág. 17, párr. [0067]). Vale la pena decir que los excipientes de la formulación líquida de la presente solicitud son ampliamente utilizados entre otras cosas, para mejorar el sabor de las composiciones, especialmente, pediátricas, así como mejorar sus características fisicoquímicas³.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los excipientes específicos en la formulación líquida del documento D4 en la composición farmacéutica de D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1, 16 y 17. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2-15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015039006	1-17	Nivel Inventivo
D4	US6218375	1-17	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) *En primer lugar, vale la pena resaltar que en el análisis realizado por el Despacho no se tienen en cuenta los obstáculos y desafíos inherentes al desarrollo de formulaciones de medicamentos destinadas a población pediátrica. Lo anterior es relevante en tanto las formulaciones líquidas reclamadas son apropiadas tanto para poblaciones adultas como poblaciones pediátricas, y composiciones tales como las de la presente invención han sido probadas para uso pediátrico en Estados Unidos como Europa (...)*”

La reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado establece una formulación líquida que comprende (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il) pirazolo [1,5-a] pirimidin-3-il) -3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (larotrectinib), hidroxipropil-β-ciclodextrina, citrato de sodio y un edulcorante en donde la formulación tiene un pH de

³ <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue1/7873.pdf>

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

2,5 a 5,5; el compuesto tiene una concentración de 20 mg/mL a 30 mg/mL en la formulación.

Ahora bien, el documento D1 enseña composiciones farmacéuticas del compuesto (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il) pirazolo [1,5-a] pirimidin-3-il) -3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (larotrectinib), entre los tipos de composiciones se encuentran las formas líquidas y emplean como excipientes: solubilizantes, buffer, edulcorante (Pág. 17, párr. [0067]), y estas composiciones farmacéuticas solucionan el problema técnico planteado por la solicitud, dirigido al tratamiento del cáncer.

De otro lado, el solicitante argumenta que la formulación reivindicada es apropiada para población adulta y para población pediátrica y que en ésta última se presentan desafíos y obstáculos en el desarrollo de formulaciones. Vale la pena anotar que los excipientes mencionados en el documento D1 precisamente tienen las propiedades para mejorar el sabor en formulaciones pediátricas, lo que es conocido ampliamente por la persona versada en la materia; de hecho, hay evidencia en la literatura científica acerca de las propiedades y la utilización de los edulcorantes para mejorar el sabor de los medicamentos pediátricos; por ejemplo, se sabe que la sacarosa es la más utilizada para estos fines, sorbitol es un componente también ampliamente utilizado, sucralosa es un compuesto que tiene un efecto sinérgico como edulcorante³. Por lo tanto, aunque no es fácil la preparación de formulaciones para niños, los componentes de la composición reivindicada son ampliamente utilizados para este tipo de formulación. Igualmente, es conocido el empleo de β -ciclodextrinas para mejorar el sabor de composiciones farmacéuticas⁴.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante señala que: *“(…) para analizar la efectividad de la elaboración de sabor de varias formulaciones comprendidas por las reivindicaciones de la presente invención, el solicitante también realizó un análisis utilizando una lengua electrónica (…) Las siguientes soluciones de larotrectinib y las correspondientes soluciones de placebo (…) fueron preparadas (…) Como se puede observar, las formulaciones descritas anteriormente, que se encuentran dentro del alcance comprendido por las reivindicaciones de la presente solicitud, enmascaran clara y efectivamente el sabor amargo de larotrectinib (…)”*.

En primer lugar, vale la pena anotar que en la descripción de la solicitud no hay evidencia ni sustento acerca de un problema farmacotécnico o farmacocinético solucionado con la formulación líquida reivindicada. La solicitud se refiere al compuesto larotrectinib, sus composiciones y el tratamiento para el cáncer (ver ejemplo 5 de la solicitud, pág. 194-199) y formulaciones líquidas de larotrectinib (ver ejemplo 6, pág. 200-202).

³ Ibidem

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15244079/>



Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

En segundo lugar, de acuerdo con el estudio que revela ahora el solicitante se puede encontrar que los resultados eran los esperados ya que los componentes de la formulación tienen las propiedades de enmascarar el sabor de fármacos que no son agradables al paladar, especialmente para formulaciones pediátricas. Es decir, lo que realizó el solicitante fue una comprobación del comportamiento de estos excipientes conocidos y utilizado en la industria farmacéutica para estos fines.

En tercer lugar, se reitera que la utilización de ciclodextrinas, así como un agente buffer, tal como el citrato de sodio y un edulcorante en formulaciones líquidas, es conocida por la persona medianamente versada en la materia y esto se encuentra documentado ampliamente en la literatura³. Igualmente, el documento D1 ya hacía alusión al empleo de un solubilizante, un buffer, un edulcorante (pág. 17, párr. [0067]) y que las composiciones de larotrectinib pueden incluir azúcares tales como: lactosa, glucosa y sacarosa (pág. 17, párr. [0067]). Por su parte, el documento D4 enseña formulaciones líquidas de un compuesto para el tratamiento del cáncer, que se encuentra junto con hidroxipropil- β -ciclodextrina, así como con un sistema buffer (resumen; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3). Así que resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia utilizar en una formulación de larotrectinib excipientes como los indicados en las reivindicaciones de la presente solicitud y se reafirma que la composición reivindicada no cumple con el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco

3 Ibidem



Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0010761		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/025939		4 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
4/04/2016				X					
Solicitante									
LOXO ONCOLOGY INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-17
Palabras clave utilizadas	LIQUID COMPOSITION, BITTER TASTE, CYCLODEXTRIN, SODIUM CITRATE, SWEETERING, FLAVOR, BUFFER, CANCER, PYRAZOLO, PYRIDINE
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/519, A61P 35/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	WO2015039006	19/03/2015	1-17	Resumen, Pág. 5, párr. [0025]; Pág. 17, párr. [0067] a Pág. 18, párr. [0070]; pág. 24, párr. [0089]-[0090]	Y
	WO2014071358	8/05/2014	-	-	A
PATBASE	US6218375	17/04/2001	1-17	Resumen; col. 1, lín. 18-30; col. 6, lín. 42-49; col.7, Ej. 2, 3; reivindicaciones: 5, 6	Y
	WO2014005021	3/01/2014	-	-	A
	WO2015039006	19/03/2015	-	-	A
	WO2008016192	7/02/2008	-	-	A
	JP2009221199	1/10/2009	-	-	A
	US2005239840	27/10/2005	-	-	A
STN	US20030229047	11/12/2003	-	-	A
	WO2013161919	31/03/2013	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US20110195948	11/08/2011	-	-	A
	ES2554927	28/12/2015	-	-	A
DERWENT	CN105125479	9/12/2015	-	-	A

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente

Oficio N° 7650 de 21 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0010761

(LNP)	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	
O	
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (26/04/2021)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	