

Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 444

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA PARA UN INHIBIDOR DE JAK1**".-Clase **A61K 9/20**.-Expediente número **16-051.256**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de noviembre de 2018 y a mi solicitud de plazo del 08 de febrero de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13746** en relación con la Excepción a la Patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

### 3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

#### 3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el 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. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** Se basa en la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se han definido los elementos que conforman el kit de partes de la invención, asimismo, la expresión “a un paciente” ha sido eliminada de esta reivindicación. Dicha modificación encuentra soporte en la página 19 de la descripción originalmente presentada.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 2 a 16:** Corresponden a las reivindicaciones 2 a 16 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 16 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de un kit de partes que comprende (a) formas de dosificación prolongada de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo y (b) una guía para la administración de dichas formas de dosificación, los cuales son el objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

#### **4. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

En cuanto a la objeción presentada por el Examinador, según la cual la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no es patentable de acuerdo al artículo 20 de la decisión 486 en vista de que, a pesar de que las reivindicaciones se encuentran encabezadas como un “kit”, el objeto de la solicitud no ha cambiado pues en el capítulo descriptivo no existe un desarrollo de un kit de partes sino que la descripción de la solicitud siempre se encontró dirigida a un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria un cáncer, un trastorno mieloproliferativo, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad de resorción sea o un rechazo a un trasplante de órgano en un paciente que lo necesita, que comprende administrar por vía oral a dicho paciente una dosis diaria del compuesto descrito en la invención o una sal del mismo. Adicionalmente, el examinador señala lo siguiente:

*“(…) se confirma luego el desarrollo de dicho método de tratamiento, en el ejemplo 3, en donde se describen tratamientos A-C, que de diferentes administraciones separadas del fármaco, a dosis variable y en horas y días diferentes. Por lo tanto, no se encuentra sustento de un desarrollo de kit de partes, como ahora lo pretende hacer notar la solicitante, pues únicamente existe la mención de la palabra “kit”, pero lo demás se dirige al método”* (Resaltado fuera del texto).

En relación con estas objeciones, amablemente me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador en vista que la descripción de la invención inicialmente presentada no está exclusivamente dirigida a un método de tratamiento.

De esta forma, me permito señalar que, contrario a lo mencionado por el señor examinador, el capítulo descriptivo de la presente solicitud sí incluye la definición clara de un kit de partes, y no se limita a una simple mención de los mismos. De este modo, me permito reiterar que la descripción de la solicitud señala realizaciones específicas referidas a kits, tal como se lee a continuación:

*"La presente solicitud además proporciona un kit que comprende una o más formas de dosificación de liberación prolongada tales como se describen en la presente, que juntas proporcionan una dosificación oral diaria de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente. En algunas modalidades, el kit además comprende una guía para administrar la una o más formas de dosificación de liberación prolongada como una dosis diaria de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.*

*La presente solicitud además proporciona un kit que comprende una o más formas de dosificación de liberación prolongada tales como se describen en la presente, que juntas proporcionan una dosificación oral diaria de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un paciente. En algunas modalidades, el kit además comprende una guía para administrar la una o más formas de dosificación de liberación prolongada como una dosis diaria de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este." (Pág. 19, segundo y tercer párrafo)*

En este aspecto, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial define que un kit tal como el mencionado en la descripción de la solicitud (ver párrafo anterior), y por lo tanto se encuentra completamente soportado en la misma.

De otro lado, me permito indicar que, con el fin de eliminar cualquier término que pueda llegar a ser interpretado como una referencia a métodos de tratamiento, la expresión "a un paciente" se ha eliminado de la reivindicación 1.

Por otra parte, el Examinador señala lo siguiente:

*“Además de lo anterior, es necesario aclararle al solicitante que está cometiendo un error conceptual respecto a la reclamación relacionada con un “kit de partes”, puesto que ni siquiera se encuentra correctamente definido en las reivindicaciones 1 a 16, ya que el kit de partes debe estar conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. Sin embargo, la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí, no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final. De conformidad con lo anterior, es evidente que en la presente solicitud no existe un “kit de partes” ni siquiera mencionado de manera general, razón por la cual las reivindicaciones 1 a 10 presentadas bajo el radicado No. NC2016/0005106, del 04 de mayo de 2018 no se consideran este tipo de producto está formado por más de una forma de dosificación de liberación prolongada para dar como resultado una dosis oral de 400 mg a 600 mg del compuesto especificado una vez al día”.*

Al respecto, me permito llamar la atención del señor Examinador acerca de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio modificado, según las cuales el kit ahora está definido por las unidades funcionales (a) y (b), en donde la asociación de dichas unidades genera un efecto técnico, el cual en este caso se relaciona con una mejora en la eficacia asociada a cambios triviales en los niveles de hemoglobina, disminuyendo así la propensión de los pacientes a los efectos secundarios como la anemia.

Ahora bien, considero pertinente señalar que las formas de dosificación incluidas en la parte (a) del kit de la reivindicación 1 encuentran sustento en el ejemplo 1 de la solicitud, el cual enseña la obtención de cuatro formas de dosificación de liberación sostenida (SR1, SR2, SR3 y SR4) que comprenden 100 mg sobre una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetonitrilo.

De otro lado, cada uno de los ejemplos 4, 5 y 6 describen los efectos logrados por la administración de más de una de las formas de dosificación de acuerdo a la invención, de este modo, el ejemplo 4 señala:

*“Sesenta sujetos para seleccionar de manera aleatoria, utilizando la misma población que en la Parte 1: cohorte única, cinco grupos de tratamiento paralelos, 12 sujetos en cada uno: comprimidos SR3 de 100 mg BID; 300 mg (3 x comprimidos SR3 de 100 mg) QD; 200 mg (2 x comprimidos SR3 de 100 mg) BID; 600 mg (6 x comprimidos SR3 de 100 mg) QD; y placebo”*

Por su parte, el ejemplo 6 señala:

*"Se evaluaron tres diferentes cohortes de dosis: (1) 100 mg de comprimidos de SR3 BID) (2) 200 mg (2 x 100 mg de comprimidos SR3) BID; y (3) 600 mg (6 x 100 mg de comprimidos SR3) QD".*

Con base en la anterior descripción, se indica entonces que la dosis de 600 mg una vez al día (es decir, QD) se logró al administrar seis formas de dosificación de 100 mg.

Por lo tanto, considero que los kits reclamados en el capítulo reivindicatorio cuentan con total soporte de la descripción de la solicitud, la cual, además de divulgar de manera explícita los kits de partes tal como ahora se reclaman, enseña cómo lograr una dosificación de una vez al día mediante la combinación de múltiples formas de dosificación de liberación prolongada, también sustentadas en la descripción.

Adicionalmente, me permito señalar que la administración de acuerdo a la guía incluida en el kit de la reivindicación 1 (y, por lo tanto, todas las reivindicaciones dependientes) conlleva ventajas inesperadas en comparación con otros regímenes de dosificación. En particular, se estudió el cambio porcentual con respecto al valor de referencia para la hemoglobina para varios regímenes de dosificación (Página 69, tabla 6 de la descripción) de la siguiente forma: Se estudiaron los regímenes: 100 mg dos veces al día (BID), 300 mg una vez al día (QD), 200 mg BID y 600 mg QD, en donde cada dosis se proporcionó como una o más formas de dosificación de liberación sostenida. Los siguientes resultados inesperados fueron obtenidos:

- El cambio porcentual con respecto al valor de referencia para la hemoglobina por la administración de 600 mg QD no mostró la misma tendencia a la baja observada para la dosis de 200 mg BID (Página 69).
- Además, la eficacia contra la artritis reumatoide medida por ACR20, ACR50 y ACR70 no se vio comprometida a diferencia de los otros regímenes de dosificación (Tabla 6).
- De manera similar, se demostró que la eficacia para la psoriasis medida por una puntuación PASI 50 para la dosis de 600 mg QD es superior a los otros regímenes de dosificación (Tabla 8, página 72).
- Además, la eficacia de la dosis de 600 mg de QD no tuvo precedentes en comparación con otros inhibidores de JAK que están en desarrollo. Por ejemplo, 5 mg de tofacitinib (BID) tuvieron puntuaciones ACR mucho más bajas a los 3 meses: 59% (ACR20), 31% (ACR50) y 15% (ACR70) y tuvieron una puntuación PASI 50 de solo 65.3% a las 12 semanas (páginas 69 a páginas 60 y 70).

Estos resultados muestran que la administración del inhibidor de JAK1 como se define en la guía incluida en el kit de la reivindicación 1 produce una eficacia robusta con cambios triviales en los niveles de hemoglobina, lo que hace que los pacientes sean menos propensos a los efectos secundarios como la anemia.

Por otro lado y con respecto a los documentos mencionados por el examinador, me permito señalar que ninguno de estos afectaría la patentabilidad de la materia reclamada por el presente capítulo reivindicatorio.

En este sentido, me permito señalar que el documento WO2011112662, que se consideraría el documento más cercano a la invención, no divulga todas y cada una de las características esenciales de la materia reclamada, en vista a que no enseña ni siguiere un kit que comprenda:

- (a) una forma de dosificación de liberación controlada,
- (b) una guía que indique que la administración de dicha forma de dosificación se da entre 400 y 600 mg de la base libre el compuesto específico, y
- (c) que la administración de dicha forma de dosificación se realiza de forma oral una vez al día,

Adicionalmente, los documentos Vanjoutte (2012), WO2010039939 y US 2014135350 tampoco proporcionan enseñanzas para superar las deficiencias que presenta el documento WO 2011112662.

Por ejemplo, el documento de Vanjoutte (2012) hace referencia al uso de un compuesto no relacionado con el de la presente invención (GLPG0634) en un método para evaluar la eficacia y seguridad de dicho fármaco en pacientes con artritis reumatoide con respuesta insuficiente al metotrexato.

Por otro lado, el documento WO2010039939 describe el uso de un inhibidor de JAK 1 (ruxolitinig) estructuralmente distinto al compuesto empleado en los kits de la presente solicitud, para el tratamiento del ojo seco, y por lo tanto, pertenece a otro campo diferente al de la presente solicitud.

Finalmente, el documento US2014135350 enseña formas de dosificación de liberación prolongada del inhibidor de JAK1/2 ruxolitinib el cual, al igual que en los casos anteriores, corresponde a un compuesto estructuralmente distinto al compuesto incluido en los kits de la presente invención.

Por lo tanto, los documentos referenciados no proporcionarían las suficientes enseñanzas para llegar a los kits reclamados por la presente solicitud.

De otro lado, me permito señalar que, contrario a lo mencionado por el examinador, dichos documentos tampoco afectan la patentabilidad de las composiciones de la invención, pues aquellos documentos que sugieren la obtención de una forma de dosificación de liberación prolongada (por ejemplo, el documento US 2014135350) están dirigidos a compuestos con una estructura molecular completamente diferente al compuesto de la invención, por lo que una persona normalmente versada en la materia no recurriría a sus enseñanzas para modificar la materia contenida en el documento WO2011112662.

Por último, me permito llamar la atención del examinador sobre la ausencia de un examen de patentabilidad propiamente dicho en el trámite de la presente solicitud, pues, en los dos conceptos técnicos emitidos por ese Despacho, el examinador presenta únicamente objeciones por materia no patentable, que, como se ha demostrado en este memorial, no es aplicable a la materia reclamada, apoyándose únicamente en una supuesta falta en el sustento de dicha materia, por lo cual a la fecha no se presenta un estudio de las características de la materia reclamada en vista de los documentos del estado del arte.

Con base en lo anteriormente argumentado, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado hace referencia a materia patentable de acuerdo con el artículo 20 de la decisión 486, por lo que amablemente solicito que se reconsideren las objeciones a este respecto.

## **5. CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un kit que comprende (a) formas de dosificación prolongada del {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidín-3-il}acetónitrilo y (b) un guía para administrar dichas formas de dosificación prolongada, el cual está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, la materia que es objeto de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

**6.** Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **82 a 84** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, constituido por **16 reivindicaciones**.

**7.** 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **[notificacionesip@lloredacamacho.com](mailto:notificacionesip@lloredacamacho.com)**  
**[notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**

## REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende (a) formas de dosificación de liberación prolongada que comprenden cada una {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde dichas formas de dosificación de liberación prolongada en conjunto proporcionan una dosificación oral diaria de 400 mg a 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y  
(b) una guía para administrar las formas de dosificación de liberación prolongada como una dosis oral diaria de 400 mg a 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, donde las formas de dosificación de liberación prolongada juntas proporcionan una dosificación diaria de 600 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
3. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, donde las formas de dosificación de liberación prolongada son seis formas de dosificación de 100 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
4. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, donde las formas de dosificación de liberación prolongada son tres formas de dosificación de 200 mg con respecto a la base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5. El kit de acuerdo con la reivindicación 1, donde las formas de dosificación de liberación prolongada son dos formas de dosificación de 300 mg respecto a una base libre de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil) isonicotinoil]piperidin-4-il}-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
6. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde las formas de dosificación de liberación prolongada son, cada una, un comprimido.
7. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde las formas de dosificación de liberación prolongada se preparan mediante un proceso que comprende granulación húmeda.
8. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, una o más hipromelosas.
9. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas y celulosas microcristalinas.
10. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, uno o más excipientes seleccionados independientemente de hipromelosas, celulosas microcristalinas, estearato de magnesio, lactosa y monohidrato de lactosa.
11. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, una primera hipromelosa que se caracteriza por tener una viscosidad aparente a una concentración de 2 % en agua de 80 cP a 120 cP y una segunda hipromelosa que se caracteriza por tener una viscosidad aparente a una concentración de 2 % en agua de 3000 cP a 5600 cP.
12. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, de 10 % a 15 % en peso de una o más hipromelosas.

13. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, de 16 % a 22 % en peso de celulosa microcristalina.
14. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12 a 13, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, de 45 % a 55 % en peso de monohidrato de lactosa.
15. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 12 a 14, donde las formas de dosificación de liberación prolongada comprende, cada una, de 0,3 % a 0,7 % en peso de estearato de magnesio.
16. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde dicha sal es sal de ácido adípico de {1-{1-[3-fluoro-2-(trifluorometil)isonicotinoil] piperidin-4-il}-3-[4-(7H-piurrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-yl}acetonitrilo.