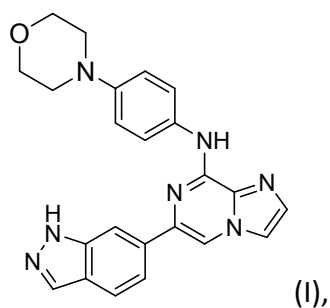


CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Se reivindica:

1. Una composición que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, e

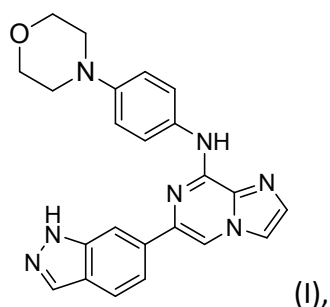
(ii) hidroxipropilmetilcelulosa.

2. La composición de la reivindicación 1, que además comprende ácido

metanosulfónico.

3. Una composición que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; e

(iii) hidroxipropilmetilcelulosa,

donde el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la composición en una relación molar del ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, de entre 2:1 y 3:1.

4. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende agua.

5. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición es una solución de alimentación para secado por atomización.

6. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 4, donde la composición es un polvo atomizado.

7. La composición de la reivindicación 6, donde el polvo es polvo no cristalino.

8. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 8, donde la composición es un comprimido.

9. La composición de la reivindicación 8, que además comprende un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un tensioactivo, un deslizante o un lubricante, o una combinación de ellos, donde

el diluyente se selecciona de almidón, sacáridos, disacáridos, sacarosa, lactosa, polisacáridos, celulosa, éteres de celulosa, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa microcristalina, carbonato de sodio o calcio, lactosa, monohidrato de lactosa, fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato dibásico de calcio dihidratado, manitol y fosfato de calcio tribásico, o una combinación de los mismos,

el aglutinante se selecciona de hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, copovidona y celulosa etílica, o una combinación de los mismos,

el disgregante se selecciona de almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, almidón carboximetil sódico, povidona, almidón pregelatinizado y ácido algínico, o una combinación de los mismos,

el tensioactivo se selecciona de poloxámero y laurilsulfato sódico, o una combinación de los mismos,

el deslizante se selecciona de dióxido de silicio coloidal, talco, sílice pirogénica, almidón, derivados del almidón y bentonita, o una combinación de los mismos, y

el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, grasas, estearato de calcio, polietilenglicol, fumarato estearil de sodio y talco, o una combinación de los mismos.

10. La composición de la reivindicación 9, donde el diluyente comprende manitol.

11. La composición de una de las reivindicaciones 8-10, que además comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

12. Un método para fabricar un comprimido de acuerdo a una de las reivindicaciones 9-11, que comprende:

a) formación de un polvo atomizado de una solución de alimentación, donde la solución de alimentación comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo;

(iii) hidroxipropilmetilcelulosa; y

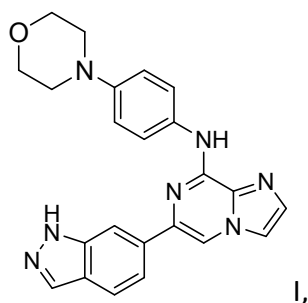
(iv) agua; y

b) granulación seca del polvo atomizado y el excipiente adicional farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y

c) compresión del granulado para formar el comprimido.

13. Un comprimido que comprende

(i) una forma cristalina de un monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I:



donde la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , de más o menos 0,2 grados 2θ , a 6.40, 7.7, 10.42, 11.00, 12.9, 13.8, 14.71, 16.09, 16.9, 17.7, 18.1, 19.52, 20.95, 21.73, 22.9, 23.99, 24.98, 25.72, 26.1, y 26.95; y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, manitol, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

14. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

15. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa y manitol.

16. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa y crospovidona.

17. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa y poloxámero.

18. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa, manitol y crospovidona.

19. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, manitol y dióxido de silicio coloidal.
20. El comprimido de la reivindicación 13, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, manitol, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
21. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de 20% p/p a 30% p/p de manitol.
22. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de 5% p/p a 15% p/p de crospovidona.
23. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de 1% p/p a 5% p/p de poloxámero.
24. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de 20% p/p a 30% p/p de manitol y de 5% p/p a 15% p/p de crospovidona.
25. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de 20% p/p a 30% p/p de manitol, de 5% p/p a 15% p/p de crospovidona y de 0.1% p/p a 2% p/p de dióxido de silicio coloidal.

26. El comprimido de la reivindicación 13, que comprende de 30% p/p a 45% p/p de la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, de 10% p/p a 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de 20% p/p a 30% p/p de manitol, de 5% p/p a 15% p/p de crospovidona y de 0.1% p/p a 2% p/p de dióxido de silicio coloidal, de 1% p/p a 5% p/p de celulosa microcristalina y de 0.5% p/p a 2% p/p de estearato de magnesio.

27. Un método para fabricar un comprimido de acuerdo a una de las reivindicaciones 13-26, que comprende:

a) granulación seca de

(i) la forma cristalina de un monohidrato de una sal de bis-mesilato de un compuesto de fórmula I, y

(ii) el excipiente farmacéuticamente aceptable

para formar un granulado; y

b) compresión del granulado para formar el comprimido.

Señor Director
NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Expediente No. 16-050.937
Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIÓN DE UNA SAL DE BIS-MESILATO DE UN INHIBIDOR DE LA SYK
Solicitante: GILEAD CONNECTICUT, INC.
Fecha de solicitud: 29 de febrero de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 12140, notificado por fijación en lista el 16 de agosto de 2017, para lo cual pedí plazo adicional el 14 de noviembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 27 reivindicaciones, las cuales encuentran soporte según se indica a continuación:

Reivindicaciones modificadas	Soporte en la solicitud tal como presentada
Reivindicación 1	Reivindicaciones originales 1 y 12
Reivindicación 2	Reivindicación original 5
Reivindicación 3	Reivindicaciones originales 6, 7 y 12
Reivindicaciones 4-8	Reivindicaciones originales 15-18 and 20, respectivamente
Reivindicación 9	Reivindicación original 21 y párrafos 109-115
Reivindicaciones 10-12	Reivindicaciones originales 22-24, respectivamente
Reivindicación 13	Párrafos 177 y 179-182.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

Reivindicaciones 14-20	Párrafo 132
Reivindicaciones 21-26	Párrafos 162, 163, 164, 168, 169 y 171, respectivamente
Reivindicaciones 27	Reivindicación original 28

Las actuales reivindicaciones no implican una ampliación de la divulgación contenida en la solicitud inicial, cumpliéndose así con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486.

II. EN CUANTO A LA CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

La solicitante considera que con el actual Capítulo Reivindicatorio se superan las observaciones por falta de claridad elevadas por el Examinador en el examen de fondo.

Los términos objetados *“al menos”, “cualquiera de las reivindicaciones”, “presentación farmacéutica”* y *“artículo manufacturado”* no aparecen en el actual Capítulo Reivindicatorio.

Los términos objetados *“inhibidor de precipitación”, “polímero no iónico”, “polímero farmacéuticamente aceptable”, “diluyente”, “aglutinante”, “disgregante”, “tensioactivo”, “deslizante”, “lubricante”,* o bien no aparecen en el actual Capítulo Reivindicatorio o han sido definidos mediante compuestos específicos.

La forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato del compuesto de fórmula I está caracterizado en la actual reivindicación 13 por un patrón de difracción de rayos X que comprende 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interlineales 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°, de acuerdo a lo indicado en la Figura 1A.

Por tanto, la solicitante considera que las actuales reivindicaciones 1-27 son claras y concisas y están enteramente sustentadas por la descripción, de acuerdo a lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486.

III. EN CUANTO AL DOBLE PATENTAMIENTO

En el examen de fondo, el Examinador indica que la solicitud, CO 16-051.186 radicada el 29 de febrero de 2016 comparte materia con la presente solicitud, y requiere a la solicitante que limite las reivindicaciones de manera que estas no se superpongan.

Atendiendo a dicha observación, las reivindicaciones de la presente solicitud, así como las de la solicitud CO 16-051.186 se han limitado de manera que cada una de ellas reivindique materia diferente.

IV. EN CUANTO AL TÍTULO

En respuesta al examen de patentabilidad se ha modificado el título de tal manera que ahora lee:

FORMULACIÓN DE UNA SAL DE BIS-MESILATO DE UN INHIBIDOR DE LA SYK

Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

V. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

En el examen de fondo el Examinador indica que *“la descripción no es suficiente porque las posiciones (grados 2 θ) de los picos del patrón de rayos X seleccionados (Radicado N°. 16-50937-0000-0000. Pag. 25, párrafo [0077]) para la forma polimórfica solicitada (polimorfo forma 3) no son bastantes para su caracterización, 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 2 θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.”*

El solicitante discrepa respetuosamente de dicha opinión, y desea señalar que de acuerdo a la *“Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad”* publicada por la SIC en 2014 (en adelante la *“Guía”*), el anterior requerimiento

corresponde con la forma de caracterizar apropiadamente una reivindicación referida a un polimorfo de manera de cumplir con el requisito de claridad (ver “Guía”, página 186-187). Como se ha indicado anteriormente, la forma cristalina del monohidrato de una sal de bis-mesilato del compuesto de fórmula I está caracterizado en la actual reivindicación 13 según lo indicado en la “Guía”.

Con respecto a la suficiencia de la descripción, la “Guía” en su página 185, indica lo siguiente:

“Para cumplir con este criterio, debe haber una descripción detallada de al menos un modo de lograr el polimorfo, es decir, se debe divulgar con suficiente detalle todos los pasos esenciales y las condiciones experimentales, para que se pueda reproducir el polimorfo inventado por medio del proceso que permite su obtención.

Adicionalmente, en la descripción se deben divulgar los elementos esenciales del cristal por medio de técnicas que permitan caracterizarlo (DRX monocristal o en polvo y métodos de análisis térmico TGA, DTA y DSC) y que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria (espectroscopia Raman e IR o espectroscopia RMN-C13), así como del problema técnico que pretende resolver la invención y de los demás elementos característicos asociados a la red cristalina, tal es el caso de las dimensiones de la unidad de celda y del hábito cristalino que le permitan a la persona versada en la materia comprender el aporte de la invención al estado de la técnica.”

Por tanto, el solicitante considera que en las páginas 146-155, así como en las Figuras de la solicitud tal como presentada se describe con suficiente detalle todos los pasos esenciales y las condiciones experimentales, para que se pueda reproducir el polimorfo Forma 3 y su caracterización mediante DPRX, así como su estructura cristalina única de rayos X.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó cuatro documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

D1, referido al documento US20120220582 titulado "*Imidazopyrazine syk inhibitors*" que se relaciona con divulga el compuesto entospletinib, el mismo compuesto de la presente solicitud, útil para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes (Párrafo [085]); este documento revela que dicho compuesto puede estar en formas cristalinas, polimórficas, solvatos, hidratos entre otros (Párrafos [146, 147]) así como en cualquier forma de sales incluidas fosfato, clorhidrato, sulfato, acetato, lactato, metanosulfonato entre otros (Párrafos [148-150]). Finalmente, el documento divulga composiciones que contienen entospletinib y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre portadores, adyuvantes y excipientes (Párrafo [0083]; Pág. 185. Reiv. 2).

D2, referido al documento Serajuddin, A. T. M., *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007, **59**, 603-616, titulado "*Salt formation to improve drug solubility*" que se relaciona con la formación de sales es el más común y efectivo método de incrementar la solubilidad y disolución de principios activos (Resumen); adicionalmente este documento enseña que la sal de metanosulfonato (mesilato) es más soluble frente a otros tipos de sales en algunos principios activos como el haloperidol (Pág. 605, col. izq. Párrafo 2 y Fig. 2); así mismo, este documento revela los tipos de sales comúnmente usados y aprobados por la FDA desde 1995, en donde las sales de metanosulfonato (mesilato) ocupan el 10% de las sales de principios activos aprobados por esta agencia (Pág. 613, col. izq. Párrafo 1 y Tabla 2).

D3, referido al documento H.G. Brittain. Segunda Edición, Informa, titulado "*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*" que se relaciona con que muchos compuestos son capaces de exhibir el fenómeno de polimorfismo, y pueden cristalizar en formas cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2); igualmente, la anterioridad da a conocer las diversas técnicas que permiten la obtención de diversos polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten la caracterización de los mismos (Págs. 318 a 430).

D4, referido al documento Gennaro, A. R. 19a. edición, Editorial Panamericana, titulado "*Remington Farmacia 19a*" que se relaciona con métodos de producción de formas farmacéuticas que involucran técnicas de secado por rocío (Pág. 2446 - 2447) y el uso y ventajas de los diversos excipientes en las formulaciones farmacéuticas (Pág. 2470 – 2478); igualmente, este documento divulga técnicas de compactación de polvos, métodos de

granulación (incluidos por vía seca) (Pág. 2478 – 2487) y métodos de compresión para obtener formas farmacéuticas sólidas tipo tableta (Pág. 2487 - 2499).

VII. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

En el examen de fondo, el Examinador ha reconocido que las reivindicaciones previas 1 - 3 y 5 - 27 cumplen con el requisito de novedad. Sin embargo, alega que no cumplen con el requisito de nivel inventivo en vista de uno o más de los siguientes documentos del arte previo:

D1 (US 2012/0220582);

D2 (Serajuddin, A. T. M. Salt formation to improve drug solubility. Advanced Drug Delivery Reviews. 2007, 59, 603-616);

D3 (HG Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2009, segunda edición, Informa Healthcare, NY); y

D4 (Gennaro, Remington Pharmacy, 1995), 19a Edición, Editorial Panamericana).

El solicitante discrepa respetuosamente con respecto al rechazo del requisito de nivel inventivo. Sin embargo, en un esfuerzo por agilizar el trámite de la presente solicitud, la reivindicación independiente 1 ha sido enmendada de manera que se refiera a una composición que comprende una sal bis-mesilato del compuesto de Fórmula I (en adelante "entospletinib") e hidroxipropilmetilcelulosa (en adelante "HPMC").

La reivindicación previa independiente 5 pasa a ser la actual reivindicación 3 y se ha enmendado para referirse a HPMC y a la relación molar del ácido metanosulfónico, o un anión del mismo, a entospletinib, o un catión del mismo.

Las nuevas reivindicaciones 13-27 están dirigidas a un comprimido que comprende una forma cristalina particular del monohidrato, sal de bis-mesilato del compuesto de Fórmula I (en adelante "Forma 3") con excipientes farmacéuticamente aceptables definidos específicamente o un método para preparar el mismo.

El solicitante considera que la combinación de D1-D4 no habría llevado a un experto en la técnica a la sal particular de bis-mesilato de entoespletinib, y mucho menos a la composición particular de la sal de bis-mesilato en combinación con HPMC como se cita

en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes, o a una composición que comprende entosplatinib y ácido metanosulfónico en la relación específicamente recitada junto con HPMC según la reivindicación 3 y sus reivindicaciones dependientes.

Tampoco la combinación de D1-D4 habría llevado a un experto en la técnica a la formulación de comprimidos que comprende particularmente la Forma 3 en combinación con los excipientes farmacéuticamente aceptables específicamente definidos en la reivindicación 13 y en sus reivindicaciones dependientes.

Además, como se analiza a continuación, así como en la solicitud tal como presentada, las composiciones reivindicadas tienen propiedades de biodisponibilidad mejoradas, variabilidad farmacocinética interindividual reducida e interacciones medicamentosas con supresores de ácido reducidas, como se muestra en los Ejemplos B5, C4 y D1.

El Ejemplo C4 de la solicitud tal como presentada compara la farmacocinética (PK) de una composición que comprende una sal de bis-mesilato de entospletinib y HPMC tal como se reivindica en las actuales reivindicaciones 1 y 3 y sus reivindicaciones dependientes (Formulación D, como se muestra en la Tabla 19), con una composición que comprende una sal de mono-mesilato (Formulación Fx, ver Tabla 6) en perros pretratados con pentagastrina y perros pretratados con famotidina.

El pretratamiento con pentagastrina se usó para simular el pH gástrico en ayunas en humanos. El pretratamiento con famotidina se usó para simular las condiciones del pH gástrico cuando se administra un supresor de ácido.

Como se muestra en la Tabla 21, la biodisponibilidad exhibida por la Formulación Fx disminuyó en un factor de más de 100 entre los tratamientos de pentagastrina y famotidina (34% frente a 0,2%), indicando que la formulación que comprende la sal de mono-mesilato casi no estaba biodisponible cuando se administró con un supresor de ácido.

Por el contrario, la Formulación D mostró una biodisponibilidad comparable para los tratamientos de pentagastrina y famotidina (18% y 20%, respectivamente). Por lo tanto, la composición que comprende la sal de bis-mesilato de entoespletinib y HPMC de las reivindicaciones 1 y 3 y sus reivindicaciones dependientes proporcionan una

biodisponibilidad consistente bajo diferentes condiciones y reduce las interacciones medicamentosas con supresores de ácido, permitiendo que el entospletinib se administre con un supresor de ácido.

De forma similar, el Ejemplo B5 de la solicitud tal como presentada compara la PK de una formulación de comprimido que comprende la Forma 3 según la actual reivindicación 13 y sus reivindicaciones dependientes (Formulación Fm como se muestra en la Tabla 5) con una composición que comprende la sal de mono-mesilato de entoesplentinib (Formulación Fx, ver Tabla 6) en perros pretratados con pentagastrina y perros pretratados con famotidina.

Como se muestra en la Tabla 9, en contraste con la reducción de más de 100 veces en la biodisponibilidad de la Formulación Fx desde el tratamiento de pentagastrina al tratamiento con famotidina, la formulación Fm mostró una biodisponibilidad comparable para los tratamientos de pentagastrina y famotidina (13% y 15%, respectivamente) .

Por lo tanto, la tableta de acuerdo con la actual reivindicación 13 y las reivindicaciones dependientes también proporcionan una biodisponibilidad consistente bajo diferentes condiciones y una menor interacción medicamentosa con supresores de ácido, permitiendo que el entospletinib se administre con un supresor de ácido.

Las composiciones reivindicadas no solo proporcionan una biodisponibilidad constante en diferentes condiciones y una menor interacción medicamentosa, sino que también reducen la variabilidad PK entre sujetos.

Como se muestra en el Ejemplo D1, Tabla 28, tanto la Formulación 2 de las actuales reivindicaciones 1-14 (formulación de dispersión sólida de una sal de bis-mesilato de entoesplentinib) como la Formulación 1 de las reivindicaciones 13-27 (tabletas de granulación secas que comprenden la Forma 3 como se muestra en el Ejemplo B1) mostraron una variabilidad entre sujetos significativamente menor (intervalos entre paréntesis) para todos los AUC_{tau}, C_{max} y C_{tau}, así como PK más consistente cuando se administran con diferentes fármacos en comparación con la Formulación Fx, que comprende una sal de mono-mesilato de entospletinib.

Por tanto, la solicitud tal como presentada demuestra que las composiciones reivindicadas inesperadamente tienen biodisponibilidad mejorada y reducen las interacciones medicamentosas con supresores de ácido y variabilidad entre sujetos.

Por consiguiente, el solicitante considera que la solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo.

VIII. PETICIÓN

VIII.1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VIII.2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ANEXOS

IX.1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 27 reivindicaciones;

IX.2. Pago en línea por concepto de tasa por 17 reivindicaciones adicionales;

IX.3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22373-0841-0006-5
SCO\SCO\ID-299023\WPC22373
No. M-2017-299023\SCO