

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 “**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE COMPRENDE EL COMPUESTO {1-{1-[3-FLUORO-2-(TRIFLUOROMETIL) ISONICOTINOIL] PIPERIDIN-4-IL} -3-[4-(7H)-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL) -1HPIRAZOL-1-IL]AZETIDIN-3-IL}ACETONITRILO E HIPROMELOSA**”.-Clase **A61K 9/20**.-Expediente número **NC2018/0011249**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 23 de enero de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **929** en relación con el título, la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado y con el nivel inventivo de la materia reclamada, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se demuestra la patentabilidad del objeto de la solicitud.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

En primer lugar, el examinador afirma que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la invención definido en la descripción o las reivindicaciones, por lo que sugiere modificarlo.

En este sentido, y tal como lo sugiere el examinador, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud de modo que ahora se lee como sigue:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA QUE COMPRENDE EL COMPUESTO {1-{1-[3-FLUORO-2- (TRIFLUOROMETIL) ISONICOTINOIL] PIPERIDIN-4-IL} -3-[4-(7H)-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL) -1HPIRAZOL-1-IL]AZETIDIN-3-IL}ACETONITRILO E HIPROMELOSA”

De esta forma, me permito señalar que el nuevo título refleja de manera clara y adecuada el objeto de la solicitud, como se reclama en las reivindicaciones, por lo que amablemente solicito que esta objeción se dé por superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Ahora bien, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio**, 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 **nuevo capítulo reivindicatorio**, 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 13 actualmente presentada, en la cual se ha eliminado la cantidad del agente activo, se ha eliminado el término “*aproximadamente*” y se ha incluido una limitación funcional del comprimido de liberación prolongada que se reclama. Dicha modificación encuentra soporte en la página 23 líneas 25 y 26 de la solicitud PCT originalmente presentada.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 2 a 15, 20 y 21:** Corresponden a nuevas reivindicaciones en las que se definen características funcionales y estructurales del comprimido de liberación prolongada de la invención. Estas reivindicaciones encuentran soporte en la descripción en la solicitud originalmente presentadas, por ejemplo, en la página 13, líneas 15-16; página 20, líneas 16-19; página 23, líneas 20-24; página 25, líneas 21-25; y en la Tabla 2A de la solicitud PCT originalmente presentada.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 16 a 19:** Tienen como base las reivindicaciones 18 a 21 actualmente presentadas, en las que se modificó la redacción en concordancia con la nueva reivindicación 1.

De otro lado, las reivindicaciones 1 a 12, 14 a 17 y 22 actualmente presentadas fueron eliminadas del pliego modificado, en consecuencia, la numeración y dependencia de las reivindicaciones remanentes fue modificada.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 21 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de un comprimido de liberación prolongada que comprende {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, el cual es el objeto de la presente solicitud y cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. **Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio**

De otro lado, con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio estudiado, el examinador realiza las siguientes observaciones:

- *"La reivindicación 1 no es clara, porque la referencia a "una primera hipromelosa y una segunda hipromelosa", debido a que no se establece ninguna característica que permita diferenciar estas dos clases de hipromelosa una con respecto de la otra. Se sugiere incluir características específicas y puntuales que permitan diferenciar estas dos clases de hipromelosa."*

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 1 actualmente presentada no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio, adjunto a este memorial. Asimismo, me permito indicar que la nueva reivindicación 1 define claramente las características de la primera y segunda hipromelosas.

Por lo tanto, amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 2 a 6, 8, 9 y 13 a 16, no son claras, porque mencionan el término "aproximadamente" es impreciso, porque no permite diferenciar la invención con respecto al estado de la técnica. Se sugiere omitir este término, o definir los valores o rangos específicos."*

Frente a esta objeción, por favor note que el término objetado fue eliminado del capítulo reivindicatorio, con lo cual esta objeción queda completamente superada.

Con base en lo anterior, me permito afirmar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador.

Asimismo, dicho nuevo capítulo cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos:

- WO2011112662 (**D1**),
- "Effect of source variation on drug release from HPMC tablets: Linear regression modeling for prediction of drug release" Piriya prasatha. *International Journal of Pharmaceutics* (**D2**), y
- "Dissolution parameters for sodium diclofenac containing hypromellose matrix tablet" Mourão *et al. International Journal of Pharmaceutics* (**D3**)

De este modo, el examinador afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden como principio activo la sal de ácido adípico del compuesto {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 como inhibidor de JAK1 kinasa.

A continuación, el examinador indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en el documento D1, consiste en que las composiciones de la solicitud comprenden hipromelosa, mientras que las composiciones del documento D1 comprenden celulosa microcristalina.

De esta manera, el examinador señala que el efecto asociado a la inclusión de hipromelosa consiste en que las composiciones de la solicitud son de liberación modificada, la cual está asociada al incremento de la viscosidad del medio de disolución, debido a la capacidad de la hipromelosa de retener mayor cantidad de agua.

Así, el examinador establece que el problema técnico objetivo es ¿Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D1, para obtener una composición farmacéutica de liberación modificada por aumento en la viscosidad del medio de disolución?

Y por último, el examinador sostiene que los documentos D2 y D3 divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un principio activo e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), en donde las composiciones presentan liberación modificada debido al aumento de la viscosidad asociado a la acción de la HPMC.

Por lo tanto, el examinador concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la composición divulgada en el documento D1, incluyendo la hipromelosa sugerida por los documentos D2 y D3, llegando al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el examinador señala que, dado que las reivindicaciones 2 a 22 no mencionan alguna característica aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, estas tampoco tienen nivel inventivo.

Así, me permito afirmar que los documentos citados por el examinador no proporcionan las enseñanzas suficientes para que la persona versada en la materia pueda llegar a los comprimidos de liberación prolongada reclamados con todas y cada una de las características mencionadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, adjunto al presente memorial.

Características del objeto reclamado

Al respecto, me permito llamar la atención de ese Despacho hacia las características de la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ahora se refiere a un comprimido de liberación prolongada que comprende al menos los siguientes componentes:

(a) {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;

(b) al menos un formador de matriz de liberación prolongada, por ejemplo, una primera hipromelosa caracterizada y una segunda hipromelosa, caracterizada por tener una viscosidad aparente a una concentración de 2% en agua de 3000 cP a 5600 cP,

en donde, además, la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas y/o a un individuo después de un alimento con alto contenido de grasas, proporciona parámetros farmacocinéticos específicos (tales como una relación específica de concentración en plasma pico media ($C_{m\acute{a}x}$) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media (C_{12h}), y/o valores específicos de T_{max} y $T_{1/2}$, y similares)

De esta forma, me permito señalar que la combinación de D1 a D3 falla en mencionar las características mencionadas en las reivindicaciones como se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio.

En cuanto a la divulgación del documento D1

Ahora bien, en relación con el documento D1, considerado por el examinador como el documento del estado del arte más cercado a la invención, me permito señalar que este no permite que la persona normalmente versada en la materia tenga la motivación para llegar a la materia reclamada, toda vez que únicamente incluye dos párrafos

genéricos relacionados con *"una composición de liberación prolongada que comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable"* (véase, por ejemplo, D1, página 84, líneas 8-27).

De este modo, es evidente que D1 no describe una realización o un ejemplo específico de una formulación de liberación prolongada. De este modo, me permito indicar que la descripción general de las formulaciones de liberación prolongada encontrada en D1 no ofrece:

- información sobre ningún excipiente en particular o combinación de estos y mucho menos sobre sus porcentajes en peso,
- motivación para seleccionar específicamente el compuesto {1- {1- [3-fluoro-2- (trifluorometil) isonicotinoil] piperidin-4-il} -3- [4 - (7H-pirrol-2-il) pirimidin-4-il] -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il} acetonitrilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a partir de los 400 compuestos ejemplificados.

En cuanto a la divulgación de los documentos D2 y D3

Igualmente, me permito resaltar que los documentos D2 y D3 no resuelven las deficiencias de D1.

En este sentido, me permito señalar que ambas referencias generalmente describen formulaciones que contienen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), sin embargo dichas formulaciones comprenden agentes activos que no están relacionados con el compuesto {1- {1- [3-fluoro-2- (trifluorometil) isonicotinoil] piperidin-4-il}-3- [4- (7H-pirrol-2-il) pirimidin-4-il]-1H-pirazol-1-il]azetidin-3-il}acetonitrilo, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Al respecto, me permito señalar, además, que el examinador no proporciona explicación alguna acerca de por qué un experto en la materia buscaría motivación en estos documentos para preparar una formulación de liberación prolongada que contenga un inhibidor de JAK1 y múltiples excipientes, tal como se reivindica actualmente.

Es más, es importante tener en cuenta que el estado de la técnica en el momento de la presentación de esta solicitud describía la naturaleza impredecible de las formulaciones de liberación prolongada, tal como puede observarse en el documento de Chauhan *et al.* Am. J. PharmTech Res. (Anexo a este memorial), que revela que las formulaciones de liberación prolongada exhiben "Correlaciones *in vitro-in vivo* impredecibles y a menudo pobres" (Ver página 230, segunda viñeta).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito respetuosamente afirmar que la persona normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de reconocer la imprevisibilidad en la preparación de formulaciones de liberación sostenida, y además, que en vista de las enseñanzas del arte previo no habría motivación para seleccionar específicamente los excipientes incluidos en las nuevas reivindicaciones, por lo que dicha selección no es obvia.

Las formulaciones reclamadas poseen un efecto técnico inesperado

Por último, me gustaría señalar que la descripción de la solicitud demuestra propiedades ventajosas sorprendentes e inesperadas con respecto a, por ejemplo, la biodisponibilidad y la supresión del efecto alimentario al administrar una o más de los comprimidos reivindicados a un sujeto:

*“La biodisponibilidad de los productos farmacológicos administrados por vía oral puede definirse como la tasa y medida de la absorción del fármaco en la circulación sistémica. Una reducción en la tasa de absorción del fármaco al limitar la tasa de liberación del fármaco de los productos farmacológicos es un requisito de diseño en las formulaciones de liberación prolongada. Por lo tanto, para las formulaciones SR, la medida de la absorción del compuesto de Fórmula I tal como se mide por la $AUC_{0-\infty}$ en plasma, se utiliza como criterio de valoración primario para evaluar la biodisponibilidad relativa. Por consiguiente, la biodisponibilidad relativa media es similar entre SR2 (26 %) y SR4 (29 %), la cual fue ligeramente más baja que la de SR1 (36 %). **La mejor biodisponibilidad relativa se observó para SR3 (48 %).** Los resultados concuerdan con los perfiles de disolución in vitro obtenidos antes de llevar a cabo este estudio”. (Último párrafo de la página 67, y la primera línea de la Página 68, resaltado fuera del texto).*

*“Hubo una correlación inversa aparente entre el efecto de la alimentación y la biodisponibilidad relativa para las formulaciones SR. En promedio, dosificado con un alimento con alto contenido de grasas, el efecto de la alimentación medido por el aumento en la $AUC_{0-\infty}$ fue mayor para SR2 (118 %) y SR4 (115 %), el cual fue más bajo que para SR1 (81 %). El efecto de la alimentación más bajo se observó para SR3 (45 %)” (...) “SR3 proporcionó una biodisponibilidad relativa media de 48 % y probablemente se asocia con un efecto de la alimentación moderado. **De hecho, cuando se dosificó el comprimido SR3 (3 × 100 mg) con un alimento con contenido medio de grasas (que es una dieta diaria más típica), el aumento observado en la $AUC_{0-\infty}$ geométrica media fue de solo 17 %, lo cual sugiere que esta formulación puede administrarse independientemente de los alimentos con contenido medio o bajo de grasas. Desde la perspectiva de evitar un efecto de la alimentación***

significativo, SR3 es superior a las otras formulaciones” (Primer párrafo de la página 68, resaltado fuera del texto).

Los anteriores apartes demuestran el inequívoco efecto técnico asociado a los comprimidos de liberación prolongada de acuerdo con lo reclamado, el cual es inesperado a la luz de los documentos D1 a D3.

En este sentido, es pertinente señalar que, debido a que D1 no describe ninguna manifestación física de una composición de liberación prolongada que comprende {1- {1- [3-fluoro-2- (trifluorometil) isonicotinoil] piperidin-4-il} -3- [4- (7H-pirroló [2, 3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il} acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como la que se reclama actualmente, los resultados discutidos anteriormente no podrían haber sido predichos a partir de este documento.

Con base en lo anterior, me permito respetuosamente indicar que una persona del campo técnico no se habría sentido motivada para seleccionar específicamente los excipientes actualmente reivindicados en combinación con {1- {1- [3-fluoro-2- (trifluorometil) isonicotinoil] piperidin-4-ilo } -3- [4- (7H-pirroló [2,3-d] pirimidin-4-il) -1H-pirazol-1-il] azetidin-3-il} acetónitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar una formulación de liberación prolongada como se reivindica actualmente.

De este modo me permito señalar que, los documentos citados por el examinador no afectarían la patentabilidad de la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, pues no proporcionan la motivación suficiente para que una persona llegue de manera obvia o evidente a la materia allí reclamada.

Con base en lo anteriormente argumentado, es evidente que el capítulo reivindicatorio adjunto al presente memorial posee un indiscutible carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, por lo que amablemente solicito que se reconsideren las objeciones a este respecto.

6. CONSIDERACIONES ADICIONALES.

Finalmente, me permito señalar que esta misma invención ha sido considerada novedosa e inventiva por las oficinas de patentes de otros países y regiones.

En particular, me permito destacar que esta invención ha sido concedida por la Oficina Estadounidense de Patentes (US Patent No. 10,561,616) con un capítulo reivindicatorio con el mismo alcance al del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial.

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la autonomía de la SIC al examinar los méritos de patentabilidad de la presente solicitud.

Sin embargo, considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por examinadores de otras oficinas de patentes.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo capítulo es totalmente claro y conciso al reclamar un comprimido de liberación 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]azetidin-3-il}acetonitrilo, el cual está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Asimismo, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, me permito señalar que se estableció de manera incontrovertible que el comprimido de liberación prolongada objeto de la solicitud en estudio, no puede ser derivado de manera obvia por una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

De este modo, me permito señalar que el objeto de esta solicitud cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud de acuerdo con los Art. 14, 16 y 18 de la mencionada decisión.

8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **929** solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **71** a **76** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el numeral 4.1 del presente memorial, constituido por **21 reivindicaciones**.
- (ii) Copia digital del documento de Chauhan *et al* (*Am. J. PharmTech Res.* 2(2), 2012:227-238).

10. 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
notificacionespatentes@lloredacamacho.com