

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0010761

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES LÍQUIDAS DE LAROTRECTINIB”

Solicitante: LOXO ONCOLOGY INC

Nuestra Ref.: P2020/200006

RESPUESTA AL OFICIO No. 7412, NOTIFICADO EL 23 DE JUNIO DE 2020
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado como Modificaciones Voluntarias el 8 de mayo de 2019.

Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 2 a 13, 15 a 19, 23 a 31, 34, 38, 40 a 44, 46 a 47 y 49 a 71;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 4 a 6 y 11, 13, 14, 16 a 19 y 23, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14, 20 a 22, 32, 33, 35 a 37, 39, 45 y 48 respectivamente;
- se limita la Reivindicación 1, de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 12, 18 y 26 definiendo los componentes hidroxipropil- β -ciclodextrina, citrato de sodio, un edulcorante, un rango de pH apropiado y

- un rango de la concentración del compuesto, lo cual encuentra soporte adicional en las páginas 39 a 49 del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona la definición de “*aproximadamente*” en la Reivindicación 1, lo cual tiene sustento en la página 164 del Capítulo Descriptivo;
 - las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 ahora definen que el citrato de sodio es monohidratado y dihidratado;
 - la nueva Reivindicación 17 se limita a un agente saborizante natural de bayas, lo cual encuentra soporte adicional en la página 53 del Capítulo Descriptivo;
 - se limitan la nuevas Reivindicaciones 19 y 23, de acuerdo con el alcance de las antiguas Reivindicaciones 14, 32, 35 y 39 incluyendo rangos de concentraciones de los componentes hidroxipropil- β -ciclodextrina, citrato de sodio y de un edulcorante, lo cual encuentra soporte adicional en las páginas 42, 50, 51, 67, 207, del Capítulo Descriptivo;
 - las nuevas Reivindicaciones 3, 7, 9, 10, 12, 15, 20 a 22 y 24 a 25, encuentran soporte en las antiguas Reivindicaciones 2, 6, 11, 30, 31, respectivamente y en las páginas 42, 50, 51, 67, 207 del Capítulo Descriptivo;
 - se ajustan las dependencias y numeración a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reivindicada.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

“FORMULACIONES LÍQUIDAS DE LAROTRECTINIB”.

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho.

3. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 2 a 6, 13, 14, 22 a 25, 31, 32, 34, 35, 38, 39, 45, 46, 48, 51 a 53 no son claras porque mencionan el término: "*aproximadamente*", lo que se considera impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica;
- las Reivindicaciones 1, 15, 26, 36, 39, 48, 51, 52, 53, no son claras porque mencionan términos considerados imprecisos tales como: "*agente solubilizante*", "*base*", "*edulcorante*", "*agente de enmascaramiento de amargor*", "*agente saborizante*", por lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica.
- las Reivindicaciones 41 a 43, 54 a 58 no son claras porque mencionan una formulación líquida definida mediante su proceso de fabricación;
- el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que presentan el mismo alcance;
- las Reivindicaciones 59 a 71 reclaman usos lo que se considera materia no patentable.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 2 a 13, 15 a 19, 23 a 31, 34, 38, 40 a 44, 46 a 47 y 49 a 71. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas, particularmente aquellas relacionadas con materia no patentable.

ii) Respecto al término "*aproximadamente*" aún presente en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, me permito diferir respetuosamente de lo señalado en el examen de fondo, tanto que no sólo dicho término es completamente entendible para la persona medianamente versada en la materia, sino que además está claramente definido en la nueva Reivindicación 1 como "*un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación del 10%*". En otras palabras, dichos rangos no representan un número infinito de posibles concentraciones del compuesto de Fórmula (I) reclamado o de sus excipientes, por el contrario, estos rangos se encuentran claramente definidos y permiten limitar las concentraciones a un número finito de modalidades, las cuales están comprendidas por el concepto inventivo al que está dirigida la presente solicitud. En este sentido, me permito afirmar que la materia reclamada es clara y entendible para la persona versada en la materia, la cual estaría en capacidad de comprender inequívocamente el alcance y los límites de la presente invención y podría reproducirla sin necesidad de acudir a experimentación adicional excesiva. De hecho, una persona medianamente versada en la

materia comprendería con claridad que la expresión “*aproximadamente*”, presente el Capítulo Reivindicatorio, no introduce ambigüedades ni imprecisiones en la medida en que dichos rangos se encuentran claramente definidos y no corresponden a una cantidad excesiva de posibles alternativas.

iii) En referencia a los términos “*agente solubilizante*”, “*base*”, “*edulcorante*”, “*agente de enmascaramiento de amargor*”, “*agente saborizante*” respetuosamente difiero de la observación del Despacho pues no considero que dichos términos le resten claridad al Capítulo Reivindicatorio por las razones que expongo a continuación:

En primer lugar, me permito resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC) “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se le da en el área técnica de la solicitud (...). Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación siempre que esto sea factible*”¹² (énfasis y subrayado fuera del texto).

De acuerdo a lo anterior, y en vista de que los anteriores términos son usados comúnmente en el campo técnico relacionado con formulaciones farmacéuticas y sus significados serán entendidos sin problema por una persona medianamente versada en la materia quien los considerará precisos y que, contrario a las observaciones del Despacho, sabe que éstos no corresponden a términos que sugieran una extensa gama de posibilidades. Adicionalmente, me permito resaltarle al Despacho que el Capítulo Descriptivo define en la página 11 a 20 los términos objetados de forma clara y precisa. Particularmente, me permito señalar las limitaciones incluidas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto en donde se define el agente solubilizante como hidroxipropil- β -ciclodextrina, la base como citrato de sodio y el edulcorante como sacarosa, glicerina, sorbitol.

Finalmente, es importante resaltar que la claridad no podrá analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas, la manera en que los términos son utilizados y la materia que se está reclamando a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 4.6.1, “*Términos utilizados*”. Página 39

² Ibidem, Sección 2.6.5.1. Páginas 73 y 74.

conocimiento del área técnica de la solicitud. Lo anterior encuentra soporte en el artículo 51 de la Decisión 486, que establece lo siguiente:

Artículo 51.- El **alcance de la protección** conferida por la patente **estará determinado por el tenor de las reivindicaciones**. La **descripción** y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, **servirán para interpretarlas** (énfasis fuera de texto).

Es decir, la Decisión 486 claramente establece que el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho alcance. En este sentido, el uso de palabras conocidas en el campo técnico es una práctica común en el ámbito de patentes, pues son palabras que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería. Los anteriores criterios se cumplen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que dichos términos no requiere restricción.

No obstante, y sin perjuicio de las drásticas limitaciones realizadas al alcance de la Reivindicación 1, me permito señalar que la generalización de excipientes es válida en tanto es completamente entendible para la persona medianamente en la materia, sino que además encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención, no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Despacho debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes

modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido, dichas reivindicaciones únicamente pretenden proteger diferentes modalidades del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

En este sentido, solicito respetuosamente que la objeción correspondiente sea retirada ya que, como se explicó anteriormente, los términos objetados “*agente solubilizante*”, “*base*”, “*edulcorante*”, “*agente de enmascaramiento de amargor*”, “*agente saborizante*” son entendidos por la persona medianamente versada en la materia y se encuentran adecuadamente soportados en el Capítulo Descriptivo. Por todo lo anterior, una persona medianamente versada puede no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones donde se mencionan los términos objetados, sino también puede reproducirla a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico.

iv) Por otra parte, en relación con la objeción del Despacho al indicar que el Capítulo Reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten materia, me permito llamar la atención sobre lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), en el sentido de que una “*solicitud **puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso***”³ (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, el Manual Andino de Patentes (MAP) menciona que “*puede haber dos o más reivindicaciones independientes de la misma categoría si la invención no se puede proteger de una forma más apropiada (concisa). (...) Hay que tener en cuenta que el alcance de la protección de dos reivindicaciones independientes de la misma categoría puede ser diferente aunque parezcan similares*”⁴.

³ Superintendencia de Industria y Comercio. Delegatura para la Propiedad Industrial. Dirección de Nuevas Creaciones. 2014. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.6.4.1

⁴ Manual Andino de Patentes. ISBN-9978-43-855-6. Sección 4.6.10, tercer párrafo.

En el presente caso las formulaciones reclamadas en la Reivindicación 1 y las formulaciones específicas reclamadas en las Reivindicaciones 19 y 23 pertenecen al mismo concepto inventivo dado que poseen las mismas características técnicas. Así, cada una de las tres reivindicaciones mencionadas reclama entonces una modalidad de la invención cuyo alcance es claro y conciso.

En ese sentido, vale la pena señalar nuevamente que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste y que además, puede incluir tantas reivindicaciones independientes como considere necesarias, siempre y cuando la materia a reclamar siga siendo concisa y cumpla con el requisito de unidad de invención como sucede en el presente caso. Por lo tanto, no existe directriz alguna que exija que debe existir una única reivindicación independiente. Adicionalmente de acuerdo con la Guía de la SIC, las reivindicaciones independientes deben cumplir el requisito de contener los elementos esenciales de la invención y que con la sola lectura de dicha reivindicación sea posible reproducir el producto⁵, lo cual sucede en el presente caso, ya que las formulaciones reclamadas se encuentran debidamente definidos por sus componentes en la Reivindicaciones 1, 19 y 23, lo cual resulta completamente claro y no genera ninguna ambigüedad en relación con el alcance y los límites de la presente invención.

Finalmente, respetuosamente me permito señalar que es parte de la práctica general de patentes que se protejan de forma independiente modalidades preferidas de la invención, lo cual entre otras cosas es de utilidad en caso de un eventual litigio donde se pueda identificar una infracción más fácilmente. Por consiguiente, no existe motivo alguno con base en la ley aplicable y la práctica habitual de la SIC, representada por sus directrices, para que el Capítulo Reivindicatorio deba contener solamente una reivindicación independiente.

v) En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio. Op Cit.

5. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes WO2015039006 (D1), WO2010048314 (D3) y del documento “*An Oncogenic NTRK Fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101*”⁶ (D2).

i) El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a las Reivindicaciones 2, 48, 51, 52 y 53, ya que 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.

El Despacho afirma que a diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 2 y la composición divulgada en D1 consiste en que se especifica las cantidades y concentraciones del activo. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia.

Así las cosas, el Despacho establece que el problema técnico es: “¿*Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?*”

Sin embargo, D3 explica que la cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero puede ser determinado rutinariamente por la persona versada en la materia.

De otro lado, excipientes utilizados en las Reivindicaciones 8 a 47 y 48 a 53 tales como: agente solubilizante (ciclodextrina, glicol), una base (citrato, lactato, fosfato, maleato, tartrato, succinato, acetato, carbonato o un hidróxido), regulador de pH, edulcorante (sacarosa, sucralosa), saborizante (de fruta natural o artificial), agente de enmascaramiento de amargor, colorante son comúnmente empleados en la preparación de formulaciones líquidas y es de conocimiento general por parte de la persona medianamente versada en la materia.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir las cantidades del principio activo y sus concentraciones del documento D3 en la

⁶ Doebele, R. et al. (2015) An Oncogenic NTRK Fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101 *Cancer Discovery*. 5(10)

composición farmacéutica de D1, para así llegar al objeto de las Reivindicaciones 2, 48, 51, 52, 53. Por lo cual el Despacho la considera obvia.

ii) El Despacho considera a D2 como arte previo más cercano a la Reivindicación 55; ya que 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 y su forma cristalina (I-HS).

El Despacho afirma que a diferencia entre la invención definida Reivindicación 55 y la composición divulgada en D2 consiste en que se especifica el patrón de DRX del principio activo. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, porque en solución no existe ningún cristal y por lo tanto las propiedades y atributos de la composición son propios de la molécula, y no de la forma cristalina.

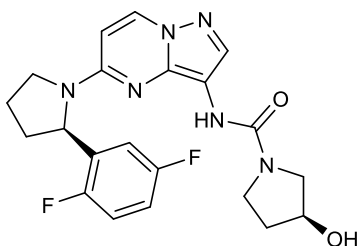
Por lo tanto, el Despacho define el problema técnico así: “¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D2 con el fin de obtener una composición alternativa?”.

Sin embargo, el incluir el patrón de DRX del principio activo en la composición para tratar el cáncer, no constituye una mejora en la composición revelada en D2.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a incluir la forma cristalina del principio activo en la composición farmacéutica de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 55. Por lo cual el Despacho la considera obvia.

b- i) En primer lugar me permito señalarle respetuosamente que la Reivindicación 55 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que la objeción relacionada a ella queda totalmente superada.

ii) Ahora bien, vale la pena recordar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto está dirigido a una formulación líquida que comprende el compuesto



(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o combinaciones de los mismos, hidroxipropil-β-ciclodextrina, citrato de sodio, y un edulcorante.

iii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁷. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 describe métodos para tratar el cáncer mediante la administración de un inhibidor de la actividad quinasa NTRK1. Además, describe composiciones generales que comprenden un inhibidor de la actividad quinasa NTRK1, en las que, en algunas realizaciones, este compuesto es ARRY-470 (larotrectinib), AZD7451, Crizotinib, CEP-701, AG 879, GW 441756 y Ro 08-2750, una lista de elementos adicionales como excipientes, sin definir sus cantidades particulares.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

El Despacho considera que la diferencia entre la presente solicitud y D1 consiste en las cantidades y concentraciones definidas del compuesto. Sin embargo difiero de la opinión del Despacho por cuanto la composición reclamada en la Reivindicación 1 se diferencia de lo divulgado en D1 porque adicionalmente D1 no sugiere ni hace referencia a un **composición líquida** cuya solubilidad está estabilizada por hidroxipropil-β-ciclodextrina,

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

por el contrario D1 describe de manera general el uso de solubilizante pero sin definir uno particular, particularmente en el párrafo [0069] de D1 señala *“Los compuestos que alteran o modifican la solubilidad de una sal farmacéuticamente aceptable también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la divulgación, incluidas las formas de dosificación parenteral convencionales y de liberación controlada”* (mi traducción).

Adicionalmente, D1 describe numerosos inhibidores potenciales de NTRK que podrían usarse (ARRY-470, AZD7451, Crizotinib, CEP-701, AG 879, GW 441756 y Ro 08-2750), pero no motivación en ninguno para que una persona medianamente versada en la materia seleccione larotrectinib entre las numerosas opciones descritas. Particularmente porque D1 no hace una diferenciación entre los mismos, ni señala una modalidad preferida entre los diferentes inhibidores señalados.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

El Despacho afirma que: *“no se evidencia efecto técnico asociado al incluir las cantidades y concentraciones del activo”*, sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho puesto que no solo hay un efecto técnico, sino que este resulta ser sorprende, inesperado y no obvio a la luz de los documentos citados por el Despacho. Particularmente, las formulaciones definidas en la Reivindicación 1 de la presente invención son útiles toda vez que solucionan problemas técnicos relacionados con los parámetros farmacotécnicos y farmacocinéticos del proceso de elaboración de formas farmacéuticas que incluyan compuesto S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1- carboxamida. Particularmente, la formulación líquida de la presente invención presenta la adición de edulcorantes para mejorar la palatabilidad de compuesto así como agentes supresores del amargor. Características no enseñadas, sugeridas ni mencionadas en D1.

Con respecto, a la objeción del Despacho sobre que los excipientes utilizados en formulación líquida es de conocimiento general para una persona mundanamente versada en la materia, me permito respetuosamente expresar mi descargo en cuanto, el conocimiento de tales excipientes si podría considerarse conocimiento general, pero como el Despacho bien lo sabrá, la incorporación de diferentes excipientes está dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores porque podría resultar en diferentes composiciones las cuales albergaría cientos de posibles desarrollos lo que desencadenaría en múltiples composiciones incluso muchas sin cumplir de forma apropiada los estándares

fisicoquímicos aplicables para la presente invención cuyo desarrollo ha demostrado ser farmacotécnicamente apropiado y adecuado para las diferentes formas de dosificación mencionadas en el Capítulo Descriptivo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC explica que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁸ (énfasis fuera del texto).

Tomando lo anterior en consideración, el problema técnico resuelto por la presente invención debe formularse así: “¿Cómo modificar la composición farmacéutica de D1, para obtener una composición líquida de larotrectinib?”

Contrario a lo anterior, el Despacho señala que el problema técnico es “¿Cómo modificar la composición farmacéutica conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?” Sin embargo, el Despacho desconoce que en D1 no se describe una composición farmacéutica de larotrectinib, si no que describe métodos para tratar el cáncer mediante la administración de un inhibidor de la actividad quinasa NTRK1. Así, la composición líquida de la presente invención no corresponde a una composición alternativa a la enseñada en D1, sino a un problema dirigido a un objetivo diferente del planteado en D1. Adicionalmente, al no identificar los efectos técnicos de la formulación reclamada, la formulación del problema técnico no los incluye.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de

⁸ Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, Op. cit. Sección 2.13.5.1, página 133.

solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1, y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener una **composición líquida** de larotrectinib junto con todos sus excipientes, con las propiedades farmacocinéticas y farmacotécnicas, como las de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Particularmente, D1 no contiene enseñanzas explícitas que lleven a la persona medianamente versada en la materia a: i) seleccionar entre todos los agentes activos específicamente larotrectinib, su sal farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos; ii) formular específicamente una composición líquida y no una sólida; iii) adicionar específicamente entre 10mg/mL a 40mg/mL el compuesto activo larotrectinib; iv) incluir hidroxipropil- β -ciclodextrina como agente solubilizante, citrato de sodio como base; edulcorante como agente de enmascaramiento de amargor; y v) y ajustar a un pH entre 2,5 y 5,5.

ii) Las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención no se resuelven con aquellas de D3, como afirma equivocadamente el Despacho. Particularmente D3 divulga más de 60 compuestos como inhibidores de la cinasa TRK con núcleo de pirazolo [1,5-a] pirimidina, por lo tanto, incluso si una persona medianamente versada en la materia llegara a seleccionar Larotrectinib de este gran número de posibles activos, D3 todavía no conduciría a la combinación particular de los elementos de la Reivindicación 1.

De hecho, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D3 por si mismos o en combinación enseñan o sugieren las características farmacotécnicas ni farmacocinéticas de la **composición líquida** reclamada en la presente invención o los efectos que esta tiene. Más específicamente, la persona medianamente versada en la materia de la lectura de D1 y D3 no hubiera estado motivada incluir las cantidades del principio activo y sus concentraciones del documento D3 en la composición farmacéutica de D1. Dado que ninguno como indique anteriormente ninguno de los documentos se

encuentra dirigido a desarrollar la composición, y mucho menos composiciones líquidas como las definidas en las Reivindicación 1.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que **exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos**⁹. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”¹⁰ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que las formulaciones líquidas reclamadas y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que selecciona el Despacho.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹¹. En el presente caso, es claro que una persona medianamente versada en la materia al seguir las enseñanzas del arte previo, no se vería motivada a producir las formulaciones líquidas de la presente invención, por lo que su estructura es inesperada. Teniendo en cuenta lo anterior, el nivel inventivo de las formulaciones líquidas reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser reconocido.

Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹⁰ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

¹¹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada

Además, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”¹² (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamadas, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un

¹² Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1

“*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D1, y D3 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Particularmente, la única relación de los documentos seleccionados por el Despacho y la presente invención es la descripción de Larotrectinib como agente activo entre una multiple lista de opciones, sin embargo el Despacho desconoce que ni D1 o D3 contienen enseñanzas explícitas que llevarán a la persona medianamente versada en la materia a primero seleccionar específicamente este como agente activo para después obtener una formulación líquida con las características definidas en la Reivindicación 1.

Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la mera y no relacionada mención de larotrectinib, no guían inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la composición líquida reivindicada con los efectos específicos logrados, y mucho menos a la inclusión de sus agentes estabilizantes como hidroxipropil- β -ciclodextrina y citrato de sodio, teniendo en cuenta que ni D1 o D3 consideran esta opción. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata los compuestos aquí reclamados.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al compuesto reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D3. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por

consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por examen adicional.