

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 20 de noviembre de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14164** en relación con la materia no patentable, 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Ahora bien, 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:

- ✓ Se eliminó de la **reivindicación 1** las limitaciones funcionales las cuales se referían a resultados a alcanzar.
- ✓ Se especificó en la **reivindicación 10** (reivindicación 20 originalmente presentada) la dosis de 25 mg a 100 mg en base a una base libre del compuesto activo del comprimido de liberación prolongada reclamado. Adicionalmente, se eliminó las limitaciones funcionales las cuales se referían a resultados a alcanzar.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 3, 4, 11 y 12:** 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 las páginas 7 y 15.

De otro lado, las **reivindicaciones 2 a 12 y 14** 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 13 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-pirrol[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.

3.2. Excepción de patentabilidad

El Examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 12 no son patentables ya que, a pesar de estar encabezadas como “un comprimido de liberación prolongada”, estas hacen referencia a valores de concentración y tiempo máximos de concentración asociados a la administración de la composición farmacéutica.

En relación con esta objeción, por favor note que dichas reivindicaciones no hacen parte del capítulo reivindicatorio modificado, tal como se describió en el apartado anterior.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado en su totalidad hace referencia a materia patentable de acuerdo con la Decisión 486 del 2000, razón por la cual solicito amablemente sea retirada la objeción a este respecto.

3.3. 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:

- *"Las reivindicaciones 1 y 20 no son claras, porque al referirse a "en donde la administración oral de uno o más de los comprimidos de liberación prolongada a un individuo en ayunas proporciona una relación de concentración en plasma pico media (C_{máx}) con respecto a una concentración en plasma de 12 horas media (C_{12h}) 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]azetidín-3-il}acetonitrilo de 9 a 40" no corresponde a una característica técnica esencial que defina la , sino a un resultado a alcanzar. Por lo tanto, se sugiere que se omita esta referencia al resultado a alcanzar, o que se incluyan características técnicas esenciales adicionales que permitan definir mejor la composición reclamada."*

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en donde se ha eliminado de las reivindicaciones 1 y 20 las limitaciones funcionales las cuales hacen referencia a resultados a alcanzar.

De esta manera, por favor note que dichas reivindicaciones ahora solo comprenden características técnicas esenciales y, por lo tanto, dichas reivindicaciones son completamente claras.

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

- *"Las reivindicaciones 14, 20 y 21 no son concisas, porque reclaman la misma materia ya mencionada en la reivindicación 1. Se sugiere omitir estas reivindicaciones o incluir otras características esenciales específicas."*

Frente a esta objeción, por favor note que la reivindicación 14 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, me permito señalar las modificaciones realizadas en la reivindicación 20 (nueva reivindicación 10) en donde se incluye un rango de concentración que no está explícitamente reclamado en la reivindicación 1.

De esta manera, me permito afirmar que las reivindicaciones reenumeradas 10 a 12 constituye materia diferente a la reclamada en la reivindicación 1, y, por lo tanto, poseen claridad y concisión.

En este sentido, amablemente solicito que esta objeción se dé por 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.

4. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador objeta el nivel inventivo de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento:

- WO2011112662 (Piperidin-4-yl azetidine derivatives as JAK1 inhibitors) (**D1**)

De este modo, el examinador afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 20, 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]azetidin-3-il} acetonitrilo como inhibidor de JAK1 quinasa.

A continuación, el examinador indica que la diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1 y 20 y las composiciones divulgadas en el documento D1, consiste en que las composiciones de la solicitud comprenden 2 tipos de 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?

Además, el examinador sostiene que el documento D1 divulga 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 lactosa monohidrato y la hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100V y 2208 K4M como lo sugiere el mismo documento D1, con el fin de llegar al objeto reclamado en las reivindicaciones 1 y 20. Por lo cual, el examinador lo considera obvio.

Asimismo, el examinador señala que, dado que las reivindicaciones 13 a 19 y 21 no mencionan alguna característica aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, estas tampoco tienen nivel inventivo.

Así, me permito afirmar que el documento citado por el examinador no proporciona 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 capítulo reivindicatorio modificado, el cual 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]azetidín-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,
- (c) de 25 mg a 100 mg en base a una base libre del inhibidor de JAK1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde, el comprimido de liberación prolongada comprende además de 0,3% a 0,7% en peso de estearato de magnesio y en donde el peso total de dicho comprimido es de 600 mg.

De esta forma, me permito señalar que el documento D1 falla en mencionar las características mencionadas en las reivindicaciones como se presentan en el pliego reivindicatorio modificado.

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-pirrolo [2,3-d] 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.

Por otro lado, me permito señalar que, contrario a lo que indica el examinador, la inclusión de 2 tipos de hipromelosas no es la única diferencia entre las reivindicaciones actuales y la materia reclamada en el documento D1.

De esta manera, el documento D1 falla en divulgar o sugerir cualquier guía específica relacionada con los porcentajes en peso de cualquiera de los excipientes divulgados en las reivindicaciones actualmente reclamadas.

De hecho, me permito señalar que las enseñanzas del documento D1 son bastante genéricas con respecto a todas las formulaciones de liberación prolongada y no describe ninguna realización ejemplificada de ninguna formulación de liberación prolongada a partir de la cual una persona normalmente versada en la materia podría seleccionar incluso como punto de partida.

Las formulaciones reclamadas poseen un efecto técnico inesperado

Igualmente, 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.

En este sentido, la descripción describe que las formulaciones de liberación instantánea (por ejemplo, como las formulaciones de D1) y las formulaciones de liberación prolongada reivindicadas en la presente solicitud, exhiben propiedades diferentes cuando se administran a sujetos humanos. Por ejemplo, la Tabla 2A compara directamente las propiedades farmacocinéticas (incluyendo C_{max}) de una formulación de liberación instantánea (IR) y formulaciones de liberación prolongada representativas de las presentes reivindicaciones.

Es así, como se observaron valores medios de C_{max} significativamente reducidos de las formulaciones de liberación prolongada en comparación con la formulación de liberación instantánea después de la administración de dosis única en ayunas. En consecuencia, como resultado de una C_{max} más baja y una $t_{1/2}$ de disposición más prolongada, las relaciones C_{max}/C_{12h} fueron significativamente más bajas para las tabletas de liberación prolongada en comparación con la cápsula de liberación instantánea para los mismos sujetos estudiados.

Por otro lado, me permito señalar que las relaciones medias geométricas de C_{max}/C_{12h} fueron de 11,6, 8,6, 19,3 y 8,9 veces, respectivamente, para los comprimidos SR1, SR2, SR3 y SR4, en comparación con 112 a 162 veces para las cápsulas de IR administradas en el estado de ayuno (ver, por ejemplo, la página 65 de la descripción). Estos datos muestran claramente que la relación C_{max}/C_{12h} declarada no es inherente a la divulgación genérica de D1 y no podría haberse predicho razonablemente.

Adicionalmente, la descripción de la presente solicitud también describe las ventajas de una sola dosificación al día (QD) de formulaciones de liberación prolongada en comparación a los regímenes de dosificación dos veces al día. En particular, la Tabla 7 muestra que una dosis de 200 mg, 300 mg y 600 mg una vez al día (QD) mostró una buena inhibición de IL-6 (correspondiente a la eficacia) con una inhibición de JAK2 muy baja (medida como inhibición de TPO) en el valle.

De esta manera, como se indica en la descripción, la inhibición de JAK2 en el punto mínimo está vinculada a la hematopoyesis, que puede provocar efectos secundarios indeseables como anemia. Las dosis de 200 mg, 300 mg y 600 mg QD mostraron una inhibición de JAK2 muy baja en el mínimo en comparación con una dosis BID similar.

Por ejemplo, una dosis de 300 mg QD muestra solo un 1% de inhibición de Trombopoyetina (TPO), mientras que una dosis de 200 mg BID muestra una inhibición de TPO en un orden de magnitud mayor en el mínimo (13%). Por lo tanto, la dosificación QD puede dar como resultado mejores perfiles de señalización que se esperaría que condujeran a un mejor perfil de efectos secundarios.

Régimen de dosis	Inhibición de IL-6 promedio	Inhibición de IL-6 en el punto mínimo	Inhibición de TPO promedio	Inhibición de TPO en el punto mínimo
200 mg QD	39%	11%	11%	<1%
300 mg QD	47%	16%	18%	1%
600 mg QD	61%	31%	36%	4%
100 mg BID	44%	22%	11%	2%
200 mg BID	64%	52%	24%	13%
400 mg BID	69%	56%	33%	16%

Estos resultados no podrían haberse predicho a partir de D1, ya que dicho documento falla en presentar realizaciones ejemplificadas de cualquier formulación de liberación prolongada con ensayos y datos que demuestren efectos técnicos sorprendentes como si se enseñan en las formulaciones de la presente solicitud.

Además, con respecto a la dosis de 600 mg una vez al día, se estudió el cambio porcentual de la línea de base para la hemoglobina para varios regímenes de dosificación (ver, página 72 de la descripción). Se estudiaron los siguientes regímenes de dosificación: 200 mg BID y 600 mg QD, en los que cada dosis se proporcionó como una o más formas de dosificación de liberación sostenida, obteniendo los siguientes resultados inesperados:

- El cambio porcentual desde el inicio para la hemoglobina para la dosis de 600 mg una vez al día no mostró la misma tendencia a la baja que la observada para la dosis de 200 mg dos veces al día.
- Además, la eficacia contra la artritis reumatoide medida por ACR20, ACR50 y ACR70 no se vio comprometida a diferencia de otros regímenes de dosificación (ver la Tabla 6 en la página 69).
- 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 (ver la Tabla 8, página 72).
- Finalmente, la eficacia de la dosis de 600 mg QD no tuvo precedentes en comparación con otros inhibidores de JAK que están en desarrollo. Por ejemplo, 5 mg de tofacitinib (BID) tenían puntuaciones ACR mucho más bajas a los 3 meses: 59% (ACR20), 31% (ACR50) y 15% (ACR70) y tenían una puntuación PASI 50 de solo 63,5% a las 12 semanas (ver la página 64).

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

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} acetonitrilo, 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.

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no habría tenido motivación alguna de utilizar las enseñanzas de D1 ya que dicho documento no enseña formulaciones de liberación prolongada que presenten los efectos técnicos sorprendentes de biodisponibilidad, inhibición reducida a JAK2 y la supresión del efecto alimentario al administrar una o más de los comprimidos reivindicados a un sujeto.

En conclusión, me permito afirmar que el documento D1 solo ni en combinación con otros documentos que definen el estado de la técnica en el momento de la presentación divulgan formulaciones de liberación prolongada que contengan un inhibidor de JAK1 con todas y cada una de las características técnicas esenciales como los reclamados en la presente solicitud y que presenten todos los efectos técnicos sorprendentes acá demostrados.

De este modo me permito señalar que, el documento citado por el examinador no afectaría la patentabilidad de la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado, pues no proporciona 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.

5. 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-pirroló[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 al documento citado 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 del documento referenciado, 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.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **14164** solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **71** a **73** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el numeral 3.1 del presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

9. 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: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**