

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **16006928**, solicitud de patente de invención a favor de **APEN
AKEBIA THERAPEUTICS, INC** Título: **“COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN COMPUESTOS DERIVADOS
DE 3-HIDROXI-PIRIDINA-2-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES
DE HIF PROLIL HIDROXILASA”**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 256 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 19 de enero de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- se eliminan las reivindicaciones 1 a 3, 5, 11 y 16;
- las nuevas reivindicaciones 1, 2 y 4 a 11 corresponden a las antiguas reivindicaciones 4, 6, 7 a 10, 12 a 15, respectivamente;
- en las nuevas reivindicaciones 1, 2 y 4 a 11 ahora se reclama una composición farmacéutica por lo que del preámbulo de dichas reivindicaciones se elimina la expresión *“forma de dosificación de dosis única”*;
- en la nueva reivindicación 1 se elimina la expresión *“150mg, 300 mg, 450 mg o 600 mg o 750 mg de”*;
- en la nueva reivindicación 1 se adiciona la estructura del Compuesto 1 y la expresión *“que tiene una estructura de Compuesto 1”*;

- en la reivindicación 1 se sustituye la expresión “*en donde la forma de dosificación de dosis única es adecuada para administración oral*” por “*en donde la composición farmacéutica es formulada como una forma de dosificación unitaria que es una tableta o capsula que comprende celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, y 150 mg a 600 mg de Compuesto 1*”;
- en las reivindicaciones 1 y 8 a 11, se elimina la expresión “*solvato o hidrato*”;
- se adicionan las reivindicaciones 3 y 12 a 20;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

En cuanto a las objeciones de las antiguas reivindicaciones 1 y 4, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora acerca de las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, en donde la antigua reivindicación 1 se elimina por completo de dicho Capítulo Reivindicatorio y la antigua reivindicación 4 corresponde a la nueva reivindicación 1. Adicionalmente, y como lo sugiere la Examinadora en la nueva reivindicación 1 además de reclamar el principio activo de la composición, también se reclama otros excipientes y la cantidad de dicho principio. En particular, se reclama la celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio y 150 mg a 600 mg de compuesto 1. Así la nueva reivindicación 1, además de estar recomendada como válida por la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), cumple con los requisitos estipulados por el Artículo 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia, por lo que considero superada la objeción al respecto.

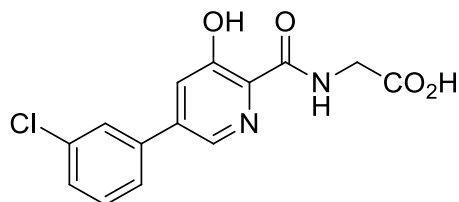
Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. Novedad

i) En cuanto a la objeción de novedad, respetuosamente me permito señalar que considero superada la objeción respecto a las antiguas reivindicaciones 1 a 3 y 5, en tanto que se modificó el Capítulo Reivindicatorio tal como se mostró en el primer punto del presente memorial y se eliminaron dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, respecto a la novedad de la nueva reivindicación 1 (antigua reivindicación 4), de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por la Examinadora, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial difiere en ciertos aspectos del documento D1 del arte anterior citado en el Oficio Técnico No. 256.

iii) En este sentido, nuevamente me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de permitir una mayor comprensión a la persona medianamente versada en la materia, por lo que ahora la nueva reivindicación 1 reclama una composición farmacéutica que comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético, que tiene una estructura de Compuesto 1



, Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición farmacéutica es formulada como una forma de dosificación unitaria que es una tableta o una capsula que comprende celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, y 150 mg a 600 mg de Compuesto 1.

Por su parte, D1 divulga inhibidores de HIF-1 α -propil hidroxilasa, composiciones que comprenden dichos inhibidores y métodos para controlar, entre otros, enfermedad vascular periférica (PVD), enfermedad arterial coronaria (CAD), insuficiencia cardíaca, isquemia y anemia. Sin embargo, y contrario a lo señalado por la Examinadora D1 no divulga absolutamente todas las características divulgadas en la nueva reivindicación 1, de hecho, podemos mencionar al menos cuatro diferencias entre el arte previo citado y la presente invención. En particular, el solicitante de la presente invención pretende resaltar que la Examinadora no ha identificado ninguna enseñanza técnica a partir de D1 que hubiese permitido a una persona medianamente versada en la materia a identificar todas y cada una de las siguientes características esenciales de la nueva reivindicación independiente 1:

- Determinación del compuesto específico en una composición farmacéutica que proporcione un perfil terapéutico deseable para una indicación específica, es decir, el Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se especifica en las presentes reivindicaciones;
- Determinación de la cantidad más eficaz del compuesto específico en la composición farmacéutica, en otras palabras, de 150 mg a 600 mg del Compuesto 1 como se especifica en las presentes reivindicaciones;
- Determinación de la forma específica de la composición farmacéutica que es más eficaz, es decir, una tableta o cápsula como se especifica en las presentes reivindicaciones; y
- Determinación de los excipientes farmacéuticos que son más eficaces en la composición farmacéutica, en otras palabras, celulosa microcristalina y glicolato de almidón sódico como se especifica en las presentes reivindicaciones.

Así las cosas, es completamente claro que D1 no enseña absolutamente todas las características esenciales reclamadas por la nueva reivindicación 1, como se evidencia anteriormente, por lo que considero superada la objeción al respecto.

iv) Así las cosas, y tras revisar en detalle las enseñanzas de D1 me permito resaltar que características como las anteriormente mencionadas, y más aún, las características reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, la composición reclamada por la presente invención es novedosa y no tiene punto de comparación con las enseñanzas del arte previo, ya que en este caso, si bien D1 se dirige a una invención que se encuentra en el mismo campo técnico de la solicitud, **no se evidencia una realización con todas las características anteriormente mencionadas.**

En este sentido, me permito llamar la atención de la Examinadora, en que para evaluar si la invención es nueva o no, la Examinadora siempre debe comparar, elemento por elemento, las características técnicas esenciales de la invención reclamada con las características de la materia divulgada en el documento del estado de la técnica citado y verificar, según la comparación anterior, si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica. Así, y tras considerar las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, las cuales reúnen una serie de características concretas que difieren de la divulgación de D1, es evidente que la presente solicitud es distinta de las enseñanzas de dicho documento. Por lo tanto, la materia de esta solicitud cumple con el requisito de novedad.

De esta manera, para afectar la novedad de la presente invención, se entiende que el arte previo debe divulgar de manera idéntica todas y cada una de las características de la invención.¹ Así, y considerando que este no es el caso, dado que D1 no divulga la misma invención con las mismas características esenciales de la presente solicitud, amablemente solicito el retiro de las objeciones a este respecto.

4. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 256, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

(i) En primer lugar, y en adición a las diferencias estructurales mencionadas anteriormente en el punto de novedad que de por sí ya son indicio fuerte del nivel inventivo de la presente invención, me permito resaltar que la nueva reivindicación 2 (antigua reivindicación 6) se encuentra dirigida a una composición farmacéutica que comprende ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino}-acético, que tiene una estructura de Compuesto 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación está en forma de una tableta que comprende celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, y 150 mg a 600 mg de Compuesto 1. Sin embargo, y como se menciona anteriormente, la presente invención difiere de D1 en al menos cuatro características.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Sección 2.12.1.

En primer lugar, D1 no menciona o sugiere la selección específica del compuesto 1 comprendido por la composición reclamada por la presente invención. De hecho, es evidente que la Examinadora no ha identificado ninguna base en D1 que hubiese llevado a una persona medianamente versada en la materia a identificar específicamente el compuesto 1 de un sin número de compuestos que se encuentran divulgados en dicho arte previo, incluso en vista de los datos proporcionados en las tablas III y tabla XV de D1, y mucho menos una composición farmacéutica que comprende específicamente dicho compuesto y los excipientes mencionados anteriormente, como lo reclama la presente invención. Por ejemplo, la Examinadora señala que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del resumen, así como los párrafos [0342]-[0349] de D1 podría llegar a la presente invención, no obstante, estas secciones específicas de D1 divulgan inhibidores de HIF-1 alfa prolil hidroxilasa en general sin especificar el Compuesto 1, característica esencial de la invención. De manera similar, la tabla XV de D1 divulga más de 20 compuestos, y no existe ninguna enseñanza, guía o sugerencia que lleve a dicho versado a la selección específicamente del Compuesto 1.

Por todo lo anterior, es completamente evidente que la selección del Compuesto 1 del arte previo citado por parte de la Examinadora solo podría resultar de un análisis retrospectivo inadecuado debido a que no hay base en la técnica citada que hubiera llevado a una persona medianamente versada en la materia a llegar específicamente al Compuesto 1 como un componente esencial para una composición farmacéutica. Además, no existe ninguna base en el arte previo citado que hubiera llevado a dicho versado a predecir los resultados excepcionales obtenidos (que se mencionaran más adelante en el presente memorial) usando la composición farmacéutica aquí reclamada.

En segundo lugar, D1 no señala ni sugiere específicamente una cantidad eficaz del compuesto 1 dentro de la composición y mucho menos que dicha cantidad se encontrar entre 150 mg a 600 mg, lo cual se considera una característica esencial de la presente invención. En este punto vale la pena resaltar que la determinación de la cantidad eficaz de un compuesto activo en la composición farmacéutica es una característica totalmente inventiva, además que el arte previo no menciona nada al respecto de una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 ni que requiere este compuesto específico en una forma específica y cantidad efectiva específica. De hecho, la cantidad del agente activo es una característica esencial de la composición farmacéutica, que a su vez afecta las propiedades de la composición como se ilustra en el **Anexo A**². Por ejemplo, la página 63 del Anexo A divulga que la selección de cantidades adecuadas para la composición farmacéutica es importante para evitar prácticas de manipulación de dosis posiblemente inseguras.

Por todo lo anterior, es completamente claro que en D1 no existe ninguna base que pudiera haber llevado al versado a llegar a la cantidad específicamente reclamada de 150 mg a 600 mg del Compuesto 1. De hecho, en el mejor de los casos, los párrafos [0347]- [350] de D1 incluyen una descripción generalizada de un amplio intervalo que abarca desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg para los compuestos descritos en dicho documento, por lo que es claro que el rango en D1 abarca seis órdenes de magnitud, así esta supuesta enseñanza de D1 es, por tanto, distinta de los casos y rangos ejemplares.

² Apsden et al., *Preventing Medical Errors* (National Academy of Sciences – Institute of Medicine), 2007, pp 50-104

Por consiguiente, el intervalo divulgado por D1 abarca un número muy grande de posibles composiciones distintas, en las que cada una podría comprender cualquier compuesto D1 en cualquier cantidad comprendida en un intervalo que abarque seis órdenes de magnitud.

En tercer lugar, D1 no enseña ni sugiere que la composición farmacéutica se encuentra en forma de tableta o cápsula y mucho menos que preferentemente es una tableta. Incluso vale la pena resaltar que la Examinadora no ha identificado ninguna base en el arte previo citado que hubiera llevado al versado en la materia a llegar a las tabletas o cápsulas aquí reclamadas. Además, la forma de tableta o cápsula contribuye a las propiedades inesperadas y beneficiosas de estas composiciones, incluidos efectos tales como la variación diurna inesperada pero deseable de los niveles de EPO descritos en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, por lo que la composición farmacéutica reivindicada no es simplemente “una composición alternativa” como la Examinadora lo señala. Particularmente, el **Anexo B**³ describe que la composición farmacéutica de un agente terapéutico impacta significativamente la efectividad del fármaco, incluida la influencia del perfil farmacocinético del fármaco, la velocidad de liberación del fármaco, el lugar y la duración de la acción del fármaco y el perfil de efectos secundarios. En otras palabras, la composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 en una cantidad que es de 150 mg a 600 mg como se especifica en las presentes reivindicaciones, impacta significativamente la efectividad del fármaco.

En cuarto lugar, D1 no divulga en ninguna parte del documento los excipientes farmacéuticos reclamados y mucho menos que estos se encuentren en una composición farmacéutica como la aquí reclamada. Y menos que estos sean mucho más eficaces dentro de una composición farmacéutica. Por lo tanto, el solicitante se permite resaltar que para que una composición farmacéutica sea eficaz (es decir, comprimidos como se especifica en las presentes reivindicaciones), tanto el compuesto activo como los otros componentes del medicamento son de vital importancia, en particular, los otros componentes también influirán en las propiedades del medicamento. Adicionalmente, me permito señalar que el Anexo **B**, **C**⁴ y **D**⁵ destacan algunos de los desafíos generalmente asociados con el desarrollo exitoso de composiciones farmacéuticas, incluida la selección de los excipientes más efectivos en una formulación. En particular, la página 112 del Anexo C señala que se encuentran disponibles muchas composiciones farmacéuticas diferentes y miles de excipientes diferentes que se podrían usar en ellas, por lo que es casi imposible que una persona medianamente versada en la materia sin llevar a cabo una experimentación adicional escoja específicamente unos excipientes del arte previo citado y este completamente segura que van a compaginar perfectamente con el compuesto activo y además van a mostrar un efecto técnico.

Así las cosas, es completamente claro que no es obvio llegar a la presente invención a partir de las enseñanzas del arte previo. Además, el Anexo C y D muestran que la formulación de una composición farmacéutica puede afectar la eficacia de un medicamento, específicamente, el resumen del Anexo C menciona que, aunque, los excipientes se consideran

³ Perrie et al., “Chapter One. Controlling Drug Delivery,” *Pharmaceutics - Drug Delivery and Targeting (Second Edition)*, pp 1-24, Pharmaceutical Press, 2012.

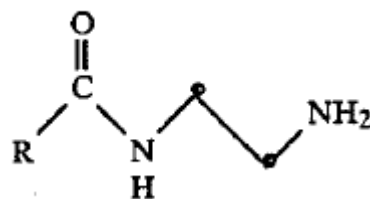
⁴ Reprint of Crowley et al., “Drug-Excipient Interactions,” *Pharmaceutical Technology*, 13:26-34, 2001.

⁵ Haywood et al., “Pharmaceutical excipients – where do we begin?” *Australian Prescriber*, 34(4):112-114, 2011.

farmacológicamente inertes, estos pueden iniciar, propagarse o participar en interacciones químicas o físicas con compuestos de fármacos, lo que puede comprometer la eficacia de un medicamento. Los excipientes también pueden contener impurezas o formar productos de degradación que, a su vez, provocan la descomposición de los fármacos.

En consecuencia, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que el desarrollo de composiciones farmacéuticas útiles con excipientes eficaces es un desafío y que no hay enseñanzas ni directrices en D1 que hubieran llevado a dicho versado a obtener la tableta reivindicada y mucho menos que esta comprendiera los excipientes farmacéuticos aquí reclamados. Y, como he mencionado un sin número de veces en el presente memorial, las propiedades de una composición farmacéutica también se reflejan en los efectos terapéuticos obtenidos con esas composiciones. Por lo tanto, la Examinadora tampoco ha demostrado que a partir de las enseñanzas de D1 existieran expectativas de éxito para obtener las propiedades deseables logradas con la composición aquí reclamada, y que además esta comprenda los componentes especificados ya mencionados, de hecho, la Examinadora tan solo ha mencionado extractos de D1 en donde se mencionan ciertas características relacionadas con la invención, pero estas son declaraciones generales no concluyentes que de ninguna manera motivarían al versado en la materia a obtener la composición de la invención.

Por su parte, D3 se refiere a derivados de etilendiamina monoamida, un compuesto que tiene una estructura de fórmula (I):



Fórmula (I)

y composiciones que comprenden dichos compuestos de etilendiamina monoamida. No obstante, D3 en ninguna parte del documento menciona un ácido {[5- (3-clorofenil) -3-hidroxipiridin-2-carbonil]amino} acético (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y mucho menos menciona o sugiere una composición que lo comprenda como principio activo, lo cual es a lo que se refiere la presente invención. Además, como se señaló anteriormente, las composiciones farmacéuticas en general son sistemas complejos en los que la identidad tanto de la sustancia activa del fármaco (Anexo A) como de los excipientes y otros aditivos (Anexos C y D) influyen significativamente en las propiedades de la composición. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas pueden ser distintas con respecto a diferentes principios activos, en particular, D3 divulga que en las composiciones se usa un compuesto de fórmula (I) para el control o prevención de estados depresivos y parkinsonismo, pero en ninguna parte del documento menciona los efectos técnicos que alcanza la composición de la presente invención.

Por todo lo anterior, y en vista de las diferencias significativas tanto en la estructura como en el efecto biológico del agente activo, es totalmente evidente que ninguna persona medianamente versada en la materia consideraría que las enseñanzas de D3 son relevantes para el desarrollo de composiciones farmacéuticas terapéuticamente efectivas que comprende el Compuesto 1.

Ahora bien, a pesar de que D3 se podría encontrar dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas del mismo no son válidas teniendo en cuenta la deficiencia del mismo y D1 anteriormente explicada.

Por todo lo anterior, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que ni D1 ni D3 divulgan que la composición farmacéutica que comprende el compuesto 1 y los excipientes de la presente invención y mucho menos la cantidad del principio activo aquí reclamado. E incluso se podría afirmar que dichos documentos solos o en combinación de ninguna manera motivan a una persona medianamente versada en la materia para que obtenga una composición farmacéutica.

Por lo tanto, considerando todas las diferencias que se mencionan anteriormente, la composición de la presente invención no puede derivarse obviamente del arte previo. Incluso si una persona medianamente versada en la materia estuviese motivada por las enseñanzas de D1 y D3, dicho persona no hubiese podido obtener la materia reclamada por la presente invención puesto que ninguno de ellos son considerados como una guía para obtener específicamente las características esenciales aquí reclamadas a pesar de que dichos documentos pertenecen al mismo campo técnico de la presente invención. En el presente caso, la composición y sus resultados, tales como el perfil farmacocinético y terapéutico son completamente impredecibles basados en la enseñanza del arte previo.

Ahora bien, y contrario a lo señalado por la Examinadora la presente invención presente un efecto técnico asociado directamente con las características esenciales de la composición, en particular, beneficios terapéuticos inesperados. Por lo tanto, la composición farmacéutica reivindicada no es simplemente "una composición alternativa", como lo indica la Examinadora, sino más bien una composición cuidadosamente diseñada que está en una forma específica (es decir, una tableta o cápsula) que comprende las cantidades especificadas del agente activo, (es decir, Compuesto 1), así como los excipientes farmacéuticos especificados. Específicamente, la composición farmacéutica de la invención puede lograr un beneficio terapéutico deseado al tiempo que minimiza los efectos secundarios adversos asociados con métodos previamente conocidos para el tratamiento de la anemia asociada o secundaria a la ERC.

En particular, las composiciones reivindicadas pueden dar como resultado productos farmacéuticos que proporcionan beneficios terapéuticos como lo son la hemoglobina sérica mejorada y capacidad total de unión al hierro (TIBC), al tiempo de que minimizan los efectos secundarios adversos debido a los niveles de EPO diurnos observados y el mantenimiento de los niveles de hepcidina.

De hecho, la respuesta hematológica observada, los cambios en los parámetros relacionados con el hierro (p. Ej., TIBC así como los niveles de hepcidina y ferritina) y los efectos sobre los niveles de EPO, en conjunto indican que los medicamentos reivindicados aumentan la hematopoyesis a través de una respuesta coordinada.

Particularmente, el Capítulo Descriptivo de la invención describe que las composiciones reivindicadas poseen un perfil terapéutico que es sorprendente e inesperadamente diferente en comparación con otros métodos conocidos para tratar la anemia asociada con la ERC (por ejemplo, métodos de tratamiento que utilizan ESA, que son el estándar de atención). Específicamente, el Capítulo Descriptivo enseña que los medicamentos reivindicados se pueden usar en la administración una vez al día para proporcionar los siguientes efectos terapéuticos superiores:

- Aumentos significativos de la hemoglobina (Hb) sérica (figuras 4, 5 y 8);
- No hay niveles de eritropoyetina (EPO) suprafisiológicos prolongados en pacientes anémicos porque los niveles de EPO observados imitan los niveles diurnos de un paciente sano (figura 2);
- Mayor capacidad de unión al hierro total (figura 7); y
- Mantenimiento de los niveles de hepcidina cuando se trata con el Compuesto 1 (figura 9).

Estos beneficios de las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente inesperados en vista de las diferentes vidas medias del Compuesto 1 en diferentes sujetos. Específicamente, la vida media del Compuesto 1 en pacientes anémicos es casi el doble que la vida media en sujetos sanos (figuras 1b y 3 de la invención). Por tanto, es completamente inesperado que la composición farmacéutica adecuada para la dosificación una vez al día siga siendo eficaz para el tratamiento de la anemia y pueda dar como resultado la variación diurna inesperada pero deseable de los niveles de EPO.

Adicionalmente, los métodos actualmente reivindicados logran aumentos en la hemoglobina sérica sin niveles de eritropoyetina suprafisiológicos prolongados. El Capítulo Descriptivo de la invención describe que el Compuesto 1 se administró por vía oral una vez al día a pacientes que tenían anemia secundaria a ERC durante seis semanas. El siguiente esquema A reproduce las figuras 4 y 5 del Capítulo Descriptivo, con forma anotada de las dos figuras proporcionadas a continuación. Como se muestra en las figuras 4 y 5, el solicitante observa que un régimen de dosificación abarcado por las presentes reivindicaciones da como resultado aumentos significativos en la hemoglobina sérica (HGB) en comparación con la línea de base. Sin embargo, los niveles séricos de EPO no aumentaron significativamente con el tiempo (figura 5).

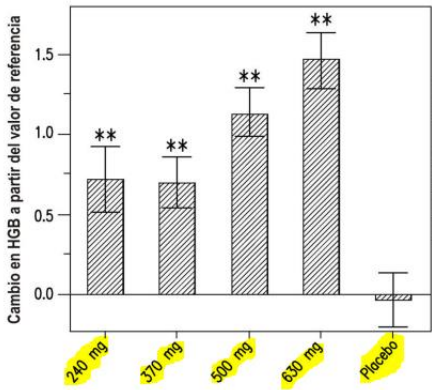


FIG. 4

ANOVA
primario:
 $p < 0.0001$

Prueba t pareada
de dos colas de HGB:
Valor de referencia
contra la Semana 6
Week 6
 $**p < 0.01$

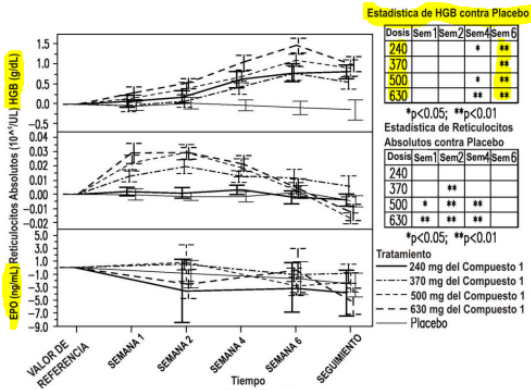


FIG. 5

Esquema A. Figuras 4 y 5 de la invención (comentadas)

Adicionalmente, los aumentos significativos en la hemoglobina sérica obtenidos con las composiciones farmacéuticas reivindicadas van acompañados de aumentos modestos en los niveles de EPO. Inesperadamente, los niveles de EPO volvieron a la línea base en 24 horas, lo que sorprendentemente imita la variación diurna observada en sujetos sanos (Figura 2 de la invención). La variación diurna observada en pacientes anémicos es aún más sorprendente en vista de la vida media más larga del Compuesto 1 en pacientes anémicos en comparación con la vida media en sujetos sanos (figuras 1b y 3). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia habría esperado que los pacientes anémicos hubieran experimentado una mayor duración de los niveles suprafisiológicos de EPO, que están asociados con efectos secundarios adversos, en lugar del retorno observado a los niveles iniciales en 24 horas. De hecho, el Solicitante observa que la vida media del Compuesto 1 aumenta en pacientes con función renal disminuida (por ejemplo, pacientes que tienen anemia asociada o secundaria a ERC como se indica en las reivindicaciones). Así las cosas, es inesperado que la composición farmacéutica reivindicada instantáneamente sea adecuada para el tratamiento de la anemia y pueda dar como resultado la variación diurna inesperada pero deseable de los niveles de EPO, reduciendo así los efectos secundarios adversos.

De manera similar, los métodos actualmente reivindicados se pueden utilizar para tratar la anemia en pacientes sin efectos adversos sobre los parámetros de hierro. En particular, el Capítulo Descriptivo describe que otros métodos de tratamiento de la anemia pueden incluir efectos secundarios adversos relacionados con la sobrecarga de hierro. Por el contrario, el solicitante sostiene que los medicamentos reivindicados proporcionan resultados inesperados superiores o ventajosos con respecto a tales efectos secundarios. Específicamente, la administración de la composición farmacéutica reivindicada que comprende el Compuesto 1 da como resultado aumentos significativos en los niveles de hemoglobina sérica acompañados de un aumento de la capacidad total de unión al hierro (TIBC) sin aumentar los niveles de hierro sérico en relación con la línea de base (figura 7). Una versión anotada de dicha figura se proporciona a continuación en el Esquema B:

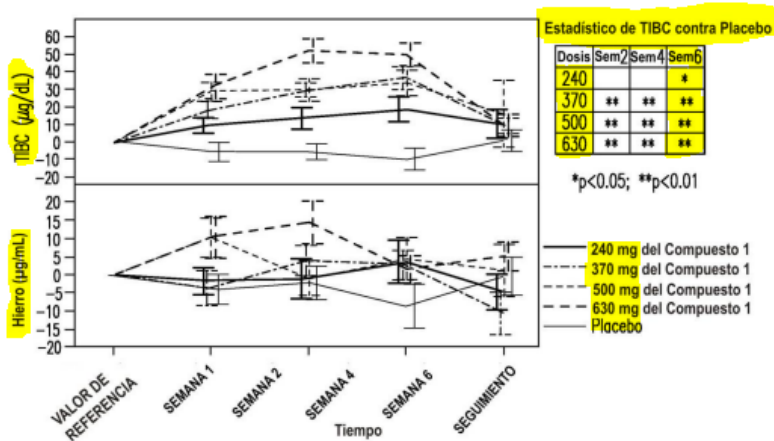


FIG. 7

Esquema B. Figura 7 de la invención (comentadas)

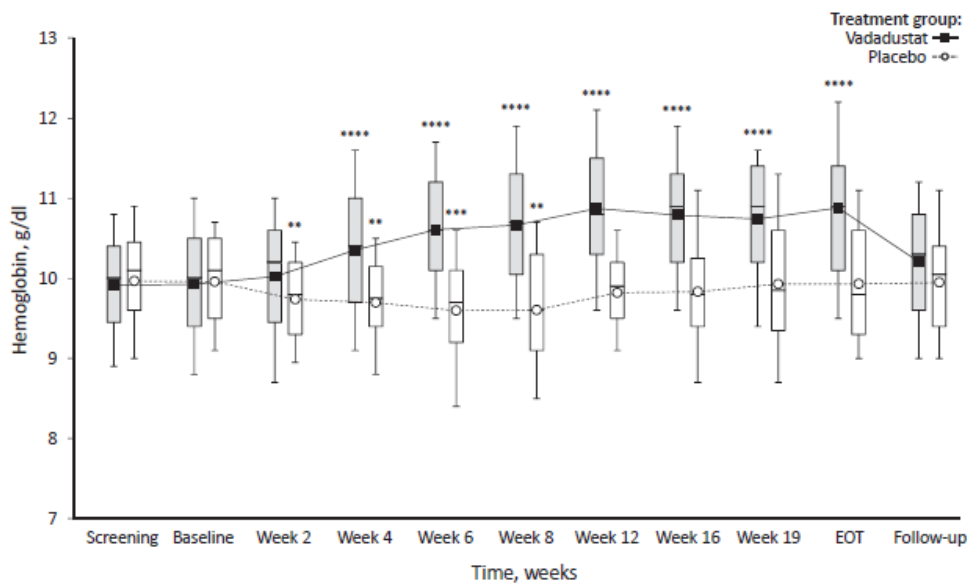
Adicionalmente, en este punto me permito resaltar la materia descrita en tres referencias adicionales que evidencian y complementan los resultados inesperados descritos en el Capítulo Descriptivo, los **Anexos E⁶, F⁷ y G⁸**. Particularmente, las diferencias en la vida media entre diferentes poblaciones de sujetos también se evidencian en los Anexos E y F, los cuales describen estudios farmacocinéticos adicionales del Compuesto 1. En particular, el Esquema C a continuación es una reproducción de la Tabla 2 del Anexo F e ilustra las diferencias en la vida media del Compuesto 1 entre sujetos sanos y sujetos con ERC.

Estudio		Dosis (mg)	AUC (0-t) (µg.h/mL)	C _{max} (µg/mL)	Vida media (h)
Dosis única voluntarios sanos		600	537 ± 177	65,3 ± 24,8	4,8 ± 0,8
Múltiple dosis voluntarios sanos primera dosis		500	358 ± 41	47,2 ± 12,7	4,2 ± 0,5
Múltiple dosis voluntarios sanos Día 7		500	352 ± 47	52,8 ± 18,7	4,1 ± 0,4
Fase 2a- Pacientes CKD		500	470 ± 162	43,9 ± 14,2	7,9 ± 2,1
Etapa 3 CKD		500	466 ± 161	44,7 ± 14,2	7,1 ± 1,9
Etapa 4 CKD		500	473 ± 171	43,2 ± 14,8	8,5 ± 2,1
Pacientes con ESRD en hemodiálisis estudio cruzado	Dosis 4 horas Antes de diálisis	450	425 ± 220	37,2 ± 14,3	9,14 ± 2,8
	Dosis 2 horas Después de la diálisis	450	377 ± 270	38,6 ± 18,3	9,59 ± 2,8

Esquema C. Parámetros farmacocinéticos (PK) entre estudios y clases de ERC

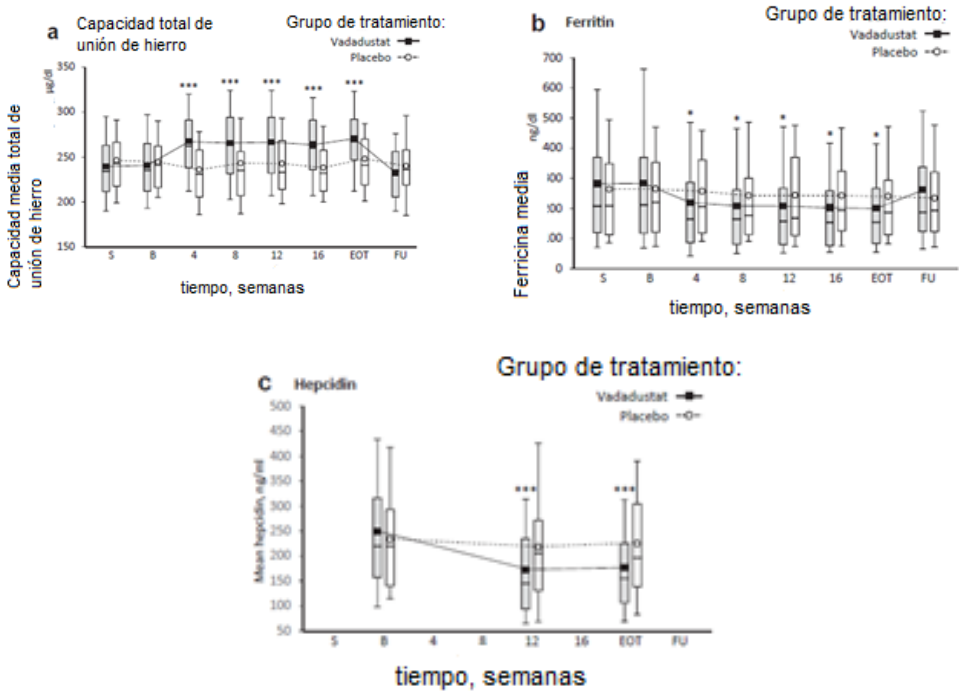
⁶ Buch *et al.* “Dose Exposure Relationship of AKB-6548 is Independent of the Level of Renal Function,” J. Am. Soc. Nephrol. (Suppl.); Abstract SA-PO537, 2015.
⁷ Buch *et al.* “Dose Exposure Relationship of AKB-6548 is Independent of the Level of Renal Function,” Poster SA-PO537 at American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week, November 3–8, 2015.
⁸ Pergola *et al.* “Vadadustat, a novel HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis dependent chronic kidney disease,” Kidney International 2016, 90, 1115–22.

Adicionalmente, el Anexo G proporciona aún más evidencia con respecto a los beneficios inesperados que se pueden obtener con la composición farmacéutica de la invención, debido a que este es un informe que proporciona los resultados de un estudio de fase 2b que evalúa el Compuesto 1 en pacientes no dependientes de diálisis con enfermedad renal crónica en etapas 3 a 5. En donde, a los pacientes a los que se les administró el compuesto 1 se les administró una dosis una vez al día, con una dosis inicial de 450 mg y se tituló en una tableta (150 mg) de acuerdo con la respuesta de la hemoglobina hasta un máximo de 600 mg y un mínimo de 150 mg (página 1121 del Anexo H). De manera similar, el Anexo G muestra que el Compuesto 1 elevó y mantuvo los niveles de hemoglobina de una manera predecible y controlada mientras mejora la movilización de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis en comparación con placebo, como se observa en la figura 1 del Anexo G, reproducido a continuación en el Esquema D.



Esquema D. Figura 1 del Anexo G

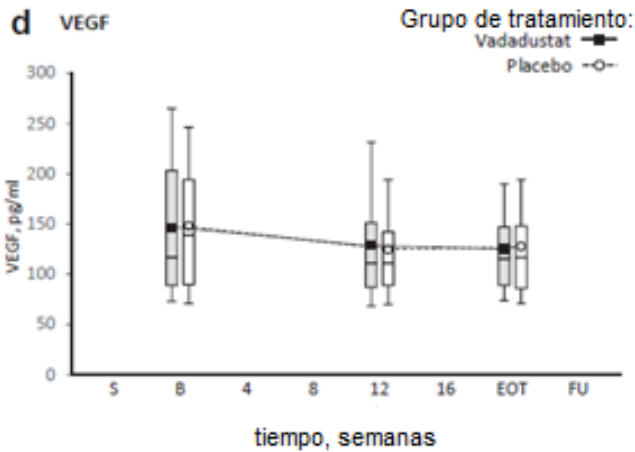
Además, como se muestra en el Anexo G, se observaron aumentos significativos tanto en reticulocitos como en TIBC y disminuciones significativas en los niveles de hepcidina y ferritina en suero en pacientes del Compuesto 1 en comparación con placebo (figuras 3a-c del Anexo G) que se reproduce a continuación en el Esquema E.



Esquema E. Figuras 3a-c del Anexo G

Además, una preocupación de seguridad importante de la selección de la vía de HIF es el potencial para una mayor producción de VEGF. El VEGF es un factor de crecimiento angiogénico regulado por HIF y se ha demostrado que el aumento de su expresión altera la homeostasis vascular, promueve las vasculopatías y mejora la progresión tumoral y el potencial metastásico.

El Cuadro G muestra que los niveles de VEGF en plasma no aumentaron con el tratamiento con el Compuesto 1 (figura 3d del Cuadro G), reproducido a continuación en el Esquema F.



Esquema F. Figura 3d del Anexo G

De acuerdo a todo lo anterior, es completamente claro que D1 no enseña una composición farmacéutica que aumenta la TBIC en pacientes a los que se administra el Compuesto 1. D1 tampoco enseña una composición farmacéutica que aumenta la producción de reticulocitos y niveles disminuidos de hepcidina y ferritina que se pueden lograr en pacientes a los que se les administra el Compuesto 1 de acuerdo con la cantidad eficaz reivindicada.

Así las cosas, los resultados observados para la composición farmacéutica reivindicada del Compuesto 1 son inesperados y no evidentes a la luz del arte previo citado.

Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 y mucho menos en D3. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que la mezcla tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que la Examinadora deba 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 todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D3, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que dicha persona enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre la materia divulgada en D1 y D2 lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. No obstante, y como se demuestra anteriormente, dichas características no son comprendidas por la invención, incluso si dicha persona encontrase tal enseñanza o motivación para modificar la composición de D1 y D3, resulta relevante notar que a la hora de evaluar el nivel inventivo de la invención debe basarse la evaluación únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicaran de manera clara cómo desarrollar de manera obvia la composición aquí reclamada, que como se demostró anteriormente, no existen.

En consecuencia, no es aceptable desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que las incluyan. En este caso particular, la única manera en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Por lo tanto, es totalmente claro que la persona medianamente versada en la materia no encontraría las características esenciales de la invención en ningún documento del estado del arte ni en el conocimiento general común del campo técnico.

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D3 a D1, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

ii) Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*⁹, por lo anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.¹⁰ Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 256 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D3.

Es más, no es posible prever la composición de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

⁹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

¹⁰ Ibidem.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Anexo A;
- Anexo B;
- Anexo C;
- Anexo D;
- Anexo E;
- Anexo F; y
- Anexo G.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41