

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.- **INCYTE CORPORATION**- Solicitud de Patente de Invención Nacional para
"FORMULACIONES DE UN INHIBIDOR DE AXL/MER."- Clase **A61K9/20**.
-Expediente número **NC2021/0000923**.

1. Referente al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 26 de abril de 2023 y a la solicitud de extensión del plazo realizada del 19 de julio de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **6999** en relación con la Excepción de Patentabilidad, el Título, la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y Nivel Inventivo de la invención, se presentan las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, el Examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"FORMULACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN N-(4-(4-AMINO-7-(1-ISOBUTIRILPIPERIDIN-4-IL)-PIRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-5-IL)-FENIL)-1-ISOPROPIL-2,4-DIOXO-3-(PIRIDIN-2-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROPIRIMIDINA-CARBOXAMIDA"

Considerando que este nuevo título refleja claramente el objeto de la invención, esta objeción puede considerarse superada.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del Capítulo Reivindicatorio.

En segundo lugar, se indica que es deseo del Solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en su concepto técnico. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ❖ En la **Reivindicación 1**, se especificó que el tensioactivo es un poloxámero, lo cual está soportado en la reivindicación 12 actualmente presentada.
- ❖ Se eliminó el término “alrededor” de todo el capítulo reivindicatorio.
- ❖ Se modificó el preámbulo de la **reivindicación 48** actualmente presentada (ahora reivindicación 46) para especificar que es un método *in vitro*, y esta modificación está soportado en la página 43 líneas 30 a 31 de la descripción.
- ❖ Se eliminaron las **reivindicaciones 12, 45 y 49 a 51** actualmente presentadas.
- ❖ Se ajustó la enumeración y dependencia de las reivindicaciones de manera acorde con las modificaciones anteriormente señaladas.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **49 reivindicaciones**, que tienen pleno sustento en las enseñanzas de la descripción y no amplían el alcance de la solicitud tal como fue presentada originalmente, cumpliendo así con los requisitos del artículo 34 de la Decisión Andina 486.

4.2. Excepción de patentabilidad

El Examinador indica que las reivindicaciones 48 a 51 no son patentables de acuerdo con el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 del 2000, pues estas reivindicaciones se refieren a métodos de tratamiento.

Frente a esta objeción, se indica que la reivindicación 48 actualmente presentada (ahora reivindicación 46) ha sido modificada para especificar que el método reclamado es un método *in vitro*, lo cual es aceptado como materia patente de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente ¹, en página 67. Además, tenga en cuenta que se eliminaron las reivindicaciones 49 a 51 actualmente presentadas del capítulo reivindicatorio.

En consecuencia, la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado es completamente patentable y por ende, se considera que la objeción en este aspecto ha sido superada.

4.3. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

¹ SIC (2014). Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención Y Modelo De Utilidad, página 67.

Con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio estudiado, el Examinador realiza las siguientes observaciones.

- ❖ *"los términos "un ácido orgánico", "un tensioactivo", "un diluyente", "un desintegrante", "un lubricante", "un deslizante", mencionados en las reivindicaciones 1, 4-8, 15-19, 21-24, 26-28, 30, 31, 33, 34, son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica."* Adicionalmente, señala que los anteriores términos no son concisos porque *"...comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección."*

Frente a estas observaciones y contrario a la opinión del Examinador, se manifiesta respetuosamente que los términos *"un ácido orgánico", "un tensioactivo", "un diluyente", "un desintegrante", "un lubricante" y "un deslizante"* son ampliamente conocidos en el estado de la técnica, y también están claramente definidos en las páginas 8 a 13 de la descripción actualmente presentada. Por lo tanto, una persona versada en la materia reconocería fácilmente estos términos y los podría comparar con el estado de la técnica.

Con base en lo anterior, se solicita amablemente que se retire esta objeción.

- ❖ *"en las reivindicaciones 4-11, 15-18, 21-23, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 37-43, el término: "alrededor de", es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por rangos concretos."*

En este sentido, por favor note que el término *"alrededor de"* ha sido eliminado de todo el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, esta objeción ha sido superada.

- ❖ *"Se encuentran las reivindicaciones independientes: 1, 35, 40, 41, 42, 43, que se refieren a una formulación farmacéutica que comprenden el compuesto N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-carboxamida en una forma de dosificación oral sólida, igualmente, se encuentra la reivindicación independiente 52 relacionada con el método para preparar una formulación farmacéutica adecuada para administración oral. Se sugiere combinar características de dichas reivindicaciones para evitar repetir materia y su alcance."*

Respecto a esta objeción, se señala que es deseo del solicitante mantener las reivindicaciones 1, 35, 40, 41, 42, y 43 (ahora reivindicaciones 1, 34, 39, 40, 41, 42) como reivindicaciones independientes, puesto que cada una de estas reivindicaciones independientes define una formulación farmacéutica con características más restringidas y específicas en comparación con las reivindicaciones independientes que las preceden. Esta distinción en el alcance de las reivindicaciones independientes es fundamental para

permitir la comercialización de la invención, ya que facilita la adaptación de la invención a diversas aplicaciones y necesidades del mercado.

Adicionalmente, es importante señalar que en la Decisión 486 del 2000, no se establece una restricción explícita en cuanto al número de reivindicaciones independientes de una misma categoría que pueden ser incluidas en un capítulo reivindicatorio. El único requisito exigido es que estas reivindicaciones independientes presenten unidad de invención, y en el contexto del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto este memorial, este requisito se satisface plenamente.

En vista de los anteriores argumentos, se solicita retirar la objeción al respecto.

- ❖ *Esta oficina informa que, la reivindicación 45 no es clara porque no define la forma cristalina por sus características técnicas, así como el solvato ni el hidrato. Se sugiere hacer dichas definiciones y que se encuentren debidamente sustentadas por la descripción*

Por favor note que la reivindicación 45 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, y por ende, esta objeción ha sido superada.

En vista de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar el objeto de esta invención. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por el Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Examinador afirma que las **reivindicaciones 1 a 47, y 52 a 54** carecen de nivel inventivo con base a las enseñanzas de los documentos **D1 (US2017275290)** y **D2 (ES2307003)**

El Examinador señala que D1 es el estado de la técnica más cercano porque divulga una formulación farmacéutica similar a la reivindicación 1, y la diferencia principal entre la invención y la formulación de D1 es la inclusión de un ácido orgánico en las formulaciones. Sin embargo, argumenta que la inclusión de un ácido orgánico ya está divulgada en D2, que se refiere a composiciones farmacéuticas con ácido cítrico y copolímeros en bloque tipo poloxámero.

El Examinador asegura que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a la reivindicación 1 sería obvia para una persona versada en la materia. Además, indica que las reivindicaciones dependientes no aportan características adicionales que otorguen un nivel inventivo a la invención.

Al respecto, respetuosamente se señala el desacuerdo del solicitante con respecto con las afirmaciones del Examinador, ya que las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera son suficientes para anticipar o sugerir de manera obvia todas las características esenciales de la formulación farmacéutica tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con esta memoria.

En primer lugar, es importante resaltar que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado se centra en una formulación farmacéutica en una forma de dosificación oral sólida de un inhibidor de AXL/MER. Esta formulación comprende el compuesto N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina -5-carboxamida (Compuesto I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; un ácido orgánico; y un poloxámero. Estas formulaciones se distinguen del estado de la técnica al incorpora un poloxámero y un ácido orgánico con el propósito de mejorar la biodisponibilidad del Compuesto I.

Esta ventaja técnica que exhiben las formulaciones reivindicadas (Formulación No. B y E) se encuentran soportadas en los ejemplos descritos en la presente solicitud, los cuales se resumen a continuación:

En el ejemplo 2 se realizaron estudios de bidisponibilidad del Compuesto I de en diferentes formulaciones:

Formulación No.	Manitol	Ácido Cítrico	Crospov	Pol. 407	Ácido esteárico	Cyno PK	
						AUC	SD
A	X	X	X		X	3620	2980
B	X	X	X	X	X	9080	2630
D	X		X	X	X	2750	2560

Al comparar las Formulaciones A y B, es evidente que la presencia de un tensioactivo poloxámero resulta en un notable aumento en el AUC. Asimismo, la comparación entre las Formulaciones B y D demuestra que la inclusión de un ácido, como el ácido cítrico, también conduce a un incremento significativo en el AUC. Estos resultados indican que la biodisponibilidad del Compuesto I se mejora de manera inesperada al formularlo con los un poloxámero y el ácido cítrico.

Es relevante destacar que incluso si un experto en la materia hubiera decidido incluir un ácido orgánico y un tensioactivo en la formulación, no habría tenido una razón lógica para elegir específicamente un tensioactivo poloxámero. Esto se debe a que los estudios de solubilidad, como el Ejemplo 3, demuestran que un tensioactivo sulfato de laurilo sódico

(SLS) incrementa la solubilidad del Compuesto I en comparación con los tensioactivos poloxámico, como se detalla a continuación:

Media	Concentración (mg/mL)
Agua	0.007
0.2% SLS	>0.20
0.2% Poloxámico188	0.018
0.2% Poloxámico 407	0.009

Sin embargo, de manera sorprendente, la biodisponibilidad de una formulación que contiene tensioactivo SLS resulta ser significativamente menor que la de una formulación que incorpora un tensioactivo poloxámico, tal como se detalla en la página 9, líneas 9 a 16 de la descripción. Además, el Ejemplo 2 de la solicitud respalda esta observación al mostrar que la formulación C, que utiliza un tensioactivo SLS, presenta una biodisponibilidad notablemente inferior en comparación con las formulaciones B y E, que contienen tensioactivos poloxámico, como se muestra a continuación:

Formulación No.	Manitol	Ácido Cítrico	Crospov	Pol. 407	Pol. 188	SLS	Ácido esteárico	Cyno PK	
								AUC	SD
B	X	X	X	X			X	9080	2630
C	X	X	X			X	X	1390	818
E	X	X	X		X		X	5980	1330

En este sentido, los estudios presentados en la solicitud respaldan claramente que las formulaciones reclamadas mejoran la biodisponibilidad del Compuesto I al mostrar que la presencia de un tensioactivo poloxámico y un ácido orgánico en las formulaciones (Formulaciones B y E) conduce a un significativo aumento en el área bajo la curva (AUC), en comparación con otros tensioactivos ampliamente conocidos en la técnica.

En segundo lugar, es importante resaltar que el documento D1 divulga una amplia lista de compuestos moduladores de AXL/MER, y únicamente enseña el Compuesto I en el Ejemplo 83. Por lo tanto, una persona versada que partiera de las enseñanzas de D1, no tendría una razón justificada para seleccionar específicamente el Compuesto I entre los cientos de compuestos divulgados en dicho documento.

En el caso hipotético de que se seleccionara el Compuesto I, esa persona no encontraría ningún motivo o sugerencia en D1 para desarrollar una formulación farmacéutica que incorporara tanto un poloxámico como un ácido orgánico con el propósito de aumentar la biodisponibilidad del Compuesto I, ya que D1 no aborda en absoluto la biodisponibilidad de este compuesto.

Por otro lado, el documento D2 divulga una composición farmacéutica de liberación controlada para uso oral en la forma de una composición matricial recubierta, comprendiendo la composición matricial: i) una mezcla de un primero y de un segundo polímero, en donde el primer polímero es seleccionado entre polietilén glicoles y óxidos de polietileno o mezclas de los mismos, y el segundo polímero es un poloxámero; ii) una sustancia terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activa.

Sin embargo, se resalta que D2 no enseña o sugiere el Compuesto I ni ningún compuesto con estructura similar como principio activo. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría tenido una expectativa razonable de que la biodisponibilidad del Compuesto I se mejoraría al formularlo con los excipientes mencionados en D2, sin tener que recurrir a la experimentación.

Como consecuencia de lo anterior, muy respetuosamente se señala que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para combinar las enseñanzas de los documentos citados sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis realizado por el Examinador corresponde a un *análisis en retrospectiva o hindsight*. Donde el Examinador en conociendo de antemano esta invención, está seleccionando un documento cualquiera que revele el Compuesto I y lo combina con otro documento que enseñe una formulación farmacéutica que comprende un poloxámero y menciona el uso de un ácido orgánico como excipiente de dicha formulación, para así obtener la materia reclamada. En consecuencia, **la combinación de dichos documentos de ningún modo sería evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.**

Por lo tanto, se manifiesta que la formulación reivindicada el capítulo reivindicatorio modificado, que incluye el Compuesto I, un ácido orgánico y un tensioactivo poloxámero, exhibe efectos técnicos inesperados en comparación con las formulaciones de la técnica.

En consecuencia, la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, se reitera que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro, conciso y está soportado en las enseñanzas de la descripción. Asimismo, dichas reivindicaciones se refieren íntegramente a materia susceptible de ser patentada.

Además, el nuevo capítulo reivindicatorio es novedoso, inventivo y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, se solicita que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

7. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **6999**, amablemente se solicita la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, se presenta:

- Copia de las páginas **81 a 88** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **49 reivindicaciones**;

9. Adicionalmente, se informa que el pago correspondiente a la modificación del capítulo reivindicatorio se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, se ruega a usted estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionespatentes@lloredacamacho.com