

Señora

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 "**SALES CRISTALINAS DE ÁCIDO DEL COMPUESTO 3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETOXFENIL)-1-ETIL-8-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-1,3,4,7-TETRAHIDRO-2H-PIRROLO[3',2':5,6]PIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-2-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFR)**"- Clase **C07D 471/14**- Expediente número **NC2020/0015228**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 30 de enero de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10380** en relación con materia no patentable, el título, la descripción, claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, unidad de invención, novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y 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 refleja el objeto divulgado en la descripción y el capítulo reivindicatorio. Por tal razón, y siguiendo su sugerencia, señalo que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

"SALES CRISTALINAS DE ÁCIDO DEL COMPUESTO 3-(2,6-DIFLUORO-3,5-DIMETOXFENIL)-1-ETIL-8-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-1,3,4,7-TETRAHIDRO-2H-PIRROLO[3',2':5,6]PIRIDO[4,3-d]PIRIMIDIN-2-ONA QUE TIENEN ACTIVIDAD COMO INHIBIDORES DE RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS (FGFR)"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada en la presente solicitud, cumpliendo así con lo estipulado en el Artículo 27 de la Decisión 486.

4. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el Examinador en el Concepto Técnico. Las modificaciones realizadas son las siguientes:

- Las **reivindicaciones 2 a 6, 16 a 24 y 27 a 32** actualmente presentadas fueron eliminadas y la enumeración de las demás reivindicaciones fue debidamente reajustada.
- En la **reivindicación 1** se incorporó la materia de las reivindicaciones 3 y 7 a 15 anteriormente presentadas, referentes a los compuestos específicos cuyas sales son reclamadas, así como los picos de XRPD de cada una de ellas y la definición de la expresión "alrededor de". Las últimas dos incorporaciones se soportan en las figuras y la página 13 de la descripción.
- Las **nuevas reivindicaciones 2 a 9** (reivindicaciones 7 a 15 anteriores) ahora son dependientes únicamente de la **reivindicación 1**.
- La **nueva reivindicación 12** (reivindicación 26 anterior) se reescribió para hacerla dependiente de las nuevas reivindicaciones 1 a 10 y referenciar de manera indirecta la composición farmacéutica de la reivindicación 11.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **12 reivindicaciones**, que cuentan con pleno sustento en la descripción y **no amplía** el alcance de la invención tal como fue presentada en un principio.

Lo anterior da cumplimiento a las disposiciones de patentabilidad del Artículo 34 de la Decisión 486 del año 2000.

5. MATERIA NO PATENTABLE

El Examinador afirma que las **reivindicaciones 27 a 32** anteriormente presentadas se refieren a métodos de tratamiento para el cáncer, lo que se considera como materia no patentable.

En este sentido, señalo que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio comprenden la eliminación de dichas reivindicaciones, por lo que la materia reclamada es patentable en su totalidad y cumple con lo estipulado en el Art 14 de la Decisión 486.

6. OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

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

- *"El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger."*
- *"El capítulo reivindicatorio no es claro ya que cualquier forma sólida cristalina debe ser caracterizada por sus parámetros fisicoquímicos, tales como: **1.** El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato (...)"*

Respecto a estas objeciones, llamo la atención del examinador a las modificaciones mencionadas en el inciso 4, donde se explica que en la **reivindicación 1** se incorporó la información correspondiente a los picos de XRPD de cada sal cristalina reclamada, con base en las figuras correspondientes para cada caso. En vista de lo anterior, estas objeciones se consideran como superadas.

- *"Las reivindicaciones 2, 16 a 24 emplean el término: "sustancialmente", que es relativo por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos o rangos concretos."*
- *"Las reivindicaciones 16 a 24, hacen referencia a las figuras, según las expresiones "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 6.", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 2", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 10", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 21", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 29", tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 33", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 13", "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 17" y "tal como se ilustra sustancialmente en la Figura 25". Se sugiere eliminar la referencia a las figuras y describir las características que se desea proteger de forma clara y concisa. Se aclara que, para distinguir entre varios polimorfos, se debe caracterizar con precisión y especificando los picos principales de las intensidades más altas que caracterizarían el cristal de forma clara y sin ambigüedades (preferiblemente seleccionando los diez picos específicos que tienen las intensidades más altas). La caracterización por un número limitado de picos en el espectro XRPD no es suficiente para caracterizar el compuesto cristalino por un experto en la materia y distinguirlo de diferentes formas cristalinas. Por lo tanto, se sugiere caracterizar de forma adecuada el material que se desea proteger."*

En este sentido, indico que la modificación al capítulo reivindicatorio comprende la eliminación de las reivindicaciones en cuestión por lo que estas objeciones quedan superadas.

- *"La reivindicación 4 no es clara porque caracteriza al anticuerpo indicando que "se une al mismo epítipo que un anticuerpo que comprende una secuencia...", lo cual no permite definir la estructura específica del anticuerpo reivindicado y corresponde a un resultado a alcanzar. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto, es decir, las SEQ ID NO que caracterizan las 6 CDRs o las regiones variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo."*

Respecto a esta objeción, llamo la atención del Examinador a la eliminación de la **reivindicación 4** anteriormente presentada, por lo que esta objeción ya no tiene fundamento.

- *"La reivindicación 26 es dependiente de la reivindicación 25, toda vez que se refiere a la forma de dosificación de la composición reclamada. Por lo tanto, se hace necesario modificar la redacción y establecer una relación directa entre ambas reivindicaciones."*

Con el fin de atender la sugerencia del examinador, la **nueva reivindicación 12** (reivindicación 26 anterior) se modificó para reclamar lo siguiente:

"12. Una forma de dosificación oral sólida que comprende una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable."
(énfasis añadido)

Por lo que se hace una referencia indirecta a la composición farmacéutica de la **nueva reivindicación 11** (reivindicación 25 anterior) mediante la descripción de su composición en la parte característica de la forma de dosificación reclamada. Así pues, solicito que se considere como superada esta objeción.

En vista de lo anterior, señalo que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por el examinador, y cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión 486.

7. OBJECIONES A LA DESCRIPCIÓN

En este sentido, el examinador afirma lo siguiente:

- *"En este sentido el capítulo descriptivo (...) no presenta pruebas técnicas, ni ejemplos, ni resultados concluyentes que permitan evidenciar que efectivamente la sal de ácido de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona, su forma cristalina, hidrato o solvato, presenten eventuales ventajas respecto al compuesto conocido en el estado de la técnica.*

No se han proporcionado datos farmacológicos en la solicitud para ninguna forma que no sea el compuesto 1, es decir, para 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

Dado que las diferentes formas cristalinas de un compuesto suelen presentar propiedades distintas, como estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad, no hay fundamento para afirmar que estas propiedades sean iguales en las diversas formas reivindicadas. De hecho, sería sorprendente que todas estas formas tuvieran las mismas propiedades. Por lo tanto, realizar una extrapolación de los resultados obtenidos para el compuesto sería impreciso y poco creíble para cualquier otra sal cristalina relacionada."

En este caso, manifiesto mi desacuerdo con los argumentos del examinador y le indico que no es necesario proporcionar evidencia adicional para las ventajas del Compuesto 1 en cualquiera de sus formas, ni mucho menos para las propiedades de las formas cristalinas que se reclaman en el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial. Los Ejemplos A-E muestran los ensayos biológicos realizados sobre FGFR y en la Tabla 12 se presentan valores de IC₅₀ menores a 100nM, lo que demuestra la **potente actividad del Compuesto 1 frente al objetivo**.

Ahora bien, llamo la atención del examinador a la siguiente enseñanza de la descripción, donde se resaltan las ventajas de las formas cristalinas de fármacos

*"Se observó que las formas de sales de la invención son muy cristalinas, **una propiedad deseable que puede facilitar, por ejemplo, la purificación del fármaco**, tal como mediante cristalización y recristalización, según sea necesario. Además, una forma cristalina tiende a ser más estable y puede ser más fácil de moler o micronizar cuando se formula un fármaco. Las sales cristalinas también tienden a tener excelentes propiedades con respecto a solubilidad y pueden ser más adecuadas para fabricación reproducible en una relación ácido/base clara, lo cual facilita la preparación de formulaciones líquidas para aplicación oral, así como para aplicaciones intravenosas."* (Pág. 10, énfasis añadido)

De lo anterior se concluye que **los ensayos biológicos claramente se realizaron con una de las formas cristalinas del Compuesto 1**, y para esta misma se observó el buen rendimiento y la actividad efectiva frente a FGFR, por lo que se ratifica que los ejemplos divulgados en la descripción soportan lo suficiente las sales ácidas reclamadas en el capítulo reivindicatorio y a su vez se diferencian de lo conocido en el estado de la técnica.

Así pues, señalo que la descripción actualmente presentada cumple a cabalidad con los Artículos 28 y 34 de la Decisión 486.

8. UNIDAD DE INVENCION

Respecto a este tema, el examinador asegura que la presente solicitud carece de unidad de invención e identifica dos grupos inventivos que difieren entre sí en el tipo de sales seleccionadas del ácido de 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona.

Al respecto, llamo la atención del Examinador a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio y presentadas en el inciso 4 del presente memorial, donde se evidencia que la materia reclamada fue restringida a sales cristalinas particulares del ácido mencionado. Además, resalto que dichas sales cristalinas fueron reconocidas por el examinador como **novedosas** (reivindicación 3 anterior) **e inventivas** (reivindicaciones 7 a 15 anteriores), por lo que es evidente que el capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial se dirige a un único concepto inventivo.

Así pues, el capítulo reivindicatorio modificado cumple con lo establecido en el artículo 25 de la Decisión 486 del 2000.

9. NOVEDAD

El examinador asegura que las **reivindicaciones 1, 5, 6, 25 y 26** actualmente presentadas carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento **US9611267 (D1)**, que divulga el compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrol[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de este, así como composiciones farmacéuticas que lo contiene.

Con base en lo anterior, el examinador indica que **D1** se refiere al compuesto base o sales farmacéuticamente aceptables de éste, mientras que la presente solicitud se refiere a sales ácidas del compuesto base, no obstante, él argumenta que resulta evidente que las sales divulgadas en **D1** son ácidas dada la estructura básica del compuesto. A su vez, el

examinador afirma que la materia reclamada no es novedosa ya que consiste en la selección entre las alternativas que propone el documento citado.

En este sentido, manifiesto mi desacuerdo con el examinador en vista de que la **reivindicación 1** fue modificada para incorporar materia de las reivindicaciones 3 y 7 a 15, por lo que ahora se reclaman las **sales ácidas cristalinas** del compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona; materia que precisamente fue reconocida como novedosa por el examinador en el examen de patentabilidad realizado.

Así mismo, al ser dependientes de la **reivindicación 1**, las demás reivindicaciones también cumplen con el requisito de novedad, por lo que queda claro que el documento **D1** no divulga **exactamente las mismas sales ácidas cristalinas del compuesto** que se reclaman en la solicitud. En consecuencia, la materia reclamada cumple con el requisito de novedad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

10. NIVEL INVENTIVO

Por último, el examinador afirma que las **reivindicaciones 2 y 3** carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **WO2017174307 D2**, donde el segundo se refiere a compuestos derivados de quinazolina y composiciones farmacéuticas que los comprenden. Así pues, él identifica a **D1** como el estado del arte más cercano a la invención reclamada en la **reivindicación 2** al divulgar el compuesto 3-(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-8-(morfolin-4-ilmetil)-1,3,4,7-tetrahidro-2H-pirrolo[3',2':5,6]pirido[4,3-d]pirimidin-2-ona junto con una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El examinador asegura que la diferencia entre la presente invención y la sal divulgada en **D1** consiste en el hecho de que la sal es cristalina, pero a su vez considera que no hay ningún efecto técnico asociado a ello, diferente al previsto por **D1** mediante la divulgación de compuestos que inhiben la actividad de enzimas FGFR. Además, él indica que el documento **D2** ya divulga una sal que es cristalina, al referirse a compuestos que inhiben o modulan el FGFR y que se emplean para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. De igual forma, allí se enseña que los compuestos pueden formar solvatos con hidratos o solventes orgánicos comunes en las etapas de aislamiento o purificación comprendidas dentro de la síntesis química, de manera que un experto en la materia puede reconocer si éstos son producto de las etapas mencionadas e incluso puede formar deliberadamente un solvato a condiciones aptas para cristalización.

En vista de lo anterior, el examinador argumenta que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir la forma cristalina de **D2** para el compuesto de **D1**, llegando de

forma obvia a la **reivindicación 2** y considerándola obvia. Además, la **reivindicación dependiente 3** no aporta nivel inventivo a partir de sus características, por lo que también carece de este requerimiento.

En primer lugar, le indico al examinador que la modificación presentada en el inciso 4 del presente memorial comprende la eliminación de las **reivindicaciones 2 y 3**, por lo que dicha objeción ya no procede. No obstante, y en vista de que en la **nueva reivindicación 1** se reclaman formas cristalinas particulares de las sales del Compuesto 1, manifiesto mi desacuerdo con la opinión del examinador en vista de los argumentos presentados a continuación.

Al realizar un análisis detallado del documento **D1** se observa que **realmente no se divulgan específicamente las sales cristalinas reclamadas en la reivindicación independiente**, sino que se dirige a múltiples compuestos de Fórmulas I a IV, de los cuales el Ejemplo 126 corresponde al Compuesto 1 de la presente solicitud y si bien es cierto que dicho compuesto se reclama en el capítulo reivindicatorio, únicamente se hace referencia al compuesto en sí junto con una sal farmacéuticamente aceptable (reivindicaciones 1 y 2 de **D1**) así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden (reivindicaciones 3 y 4 de **D1**). Además, en las divulgaciones del documento **realmente no hay ninguna sugerencia o motivación para escoger el compuesto del Ejemplo 126** como materia para proteger.

De igual forma, a pesar de que el documento **D2** divulga formas cristalinas de los compuestos allí sintetizados, las condiciones bajo las cuales dichos cristales se forman no son las mismas que aquellas bajo las cuales se formaron las sales cristalinas de la presente solicitud. Así pues, un experto en la materia no encontraría motivación o sugerencia en **D2** para **obtener específicamente las formas cristalinas del Compuesto 1, y esperar obtener los mismos valores en la caracterización realizada por XRPD, TGA, entre otros.**

Ahora, es importante tener en cuenta que la síntesis de formas cristalinas de un compuesto es una labor impredecible y no tan sencilla, dado que no todos los compuestos sintetizados tienen la capacidad de cristalizarse. Con base en lo anterior, es aún más evidente que un experto en la materia en principio **no tendría ninguna expectativa razonable de obtener una forma cristalina de las sales preparadas del Compuesto 1, ni mucho menos de que hacerlo particularmente con las sales reclamadas en las reivindicaciones.**

Además, dicho experto en la materia también sabría reconocer que las formas sólidas cristalinas de los medicamentos representan múltiples ventajas sobre las formas que no lo son, como se divulga en la descripción de la solicitud bajo estudio:

"Asimismo, las formas cristalinas pueden ser útiles para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico tales como el perfil de disolución, la vida útil y la biodisponibilidad." (pág. 7)

En vista de los argumentos anteriores, **para un experto en la materia definitivamente no habría motivación alguna para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y si así lo hiciera, no llegaría a las sales ácidas cristalinas del Compuesto 1 de la solicitud bajo estudio.** Así pues, se confirma que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio posee carácter inventivo a la luz del estado de la técnica y cumple cabalmente con las provisiones del Art 18 de la Decisión 486.

11. CONCLUSIÓN

Para finalizar, reitero que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es claro, conciso y cuenta con total soporte en la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión 486. A su vez, confirmo que la descripción de la solicitud cuenta con claridad y suficiencia para sustentar la materia que se desea proteger.

De la misma manera, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado por el Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

Por tal motivo, solicito amablemente que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se conceda la protección solicitada.

12. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, es deseo del Solicitante requerir la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, en caso de que el examinador no considere suficientes los argumentos y modificaciones presentados en respuesta al Oficio No. **10380**.

13. Anexo al presente memorial, se presenta una copia de las páginas **85 a 88** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1** del presente memorial, constituido por **12 reivindicaciones**.

14. Adicionalmente, informo que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones realizadas y (ii) la emisión de un nuevo examen de patentabilidad, se realizaron hoy a través de la plataforma SIPI.

15. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**