

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

PI.- **INCYTE CORPORATION-** Solicitud de Patente de Invención Nacional para
"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."
Clase **A61K9/20**. -Expediente número **NC2021/0000923**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 25 de septiembre del 2023.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **15399** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

3.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio**

El Solicitante desea presentar un capítulo reivindicatorio modificado, con el fin de superar las objeciones del examinador. Las modificaciones realizadas se pueden resumir de la siguiente manera:

- Se eliminaron las reivindicaciones 2, 3, 19, 24, 28, 31, 34, y 46-49 actualmente presentadas.
- A lo largo del capítulo reivindicatorio, se reemplazó "*ácido orgánico*" con "*ácido cítrico*", se reemplazó "*tensioactivo*" por "*polaxámero*", "*diluyente*" por "*manitol*", "*desintegrante*" por "*crospovidona*", "*lubricante*" por "*ácido esteárico*", y "*deslizante*" por "*sílice coloidal*". Estos reemplazos encuentran soporte en las reivindicaciones 3, 18, 24, 28, 31 y 34 actualmente presentadas.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **38 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.

3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio

Ahora, y en relación a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador realiza las siguientes objeciones:

- *"Esta oficina informa que, los términos "un ácido orgánico", "un tensioactivo", "un diluyente", "un desintegrante", "un lubricante", "un deslizante", mencionados en las reivindicaciones 1, 4-8, 14-18, 21-23, 26-30, 32, 33, son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere especificar los componentes de la formulación y sus respectivos porcentajes".*
- *Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1, 4-8, 14-18, 21-23, 26-30, 32, 33, no son concisas porque las definiciones de ácido orgánico, tensioactivo, poloxámero, diluyente, desintegrante, lubricante, deslizante, solvato, comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.*

Al respecto, por favor note que los términos objetados por el examinador en la primera objeción citada fueron reemplazados por componentes específicos a lo largo del capítulo reivindicatorio.

Ahora, sobre los términos "poloxámero" y "solvato", me permito diferir de la opinión del examinador, pues estos son términos claros para la persona versada en la materia y que se encuentran definidos en la descripción.

En este sentido, la descripción define "poloxámero" en su página 8 de la siguiente manera: *"El poloxámero es un copolímero de polietileno-propilen glicol (...) que tiene una propiedad termorreversible y una propiedad de transición sol-gel que puede ayudar a la liberación del fármaco"*. Asimismo, la página 39 de la descripción indica que *"El término "solvato" significa una forma sólida que incluye moléculas de solvente con el Compuesto I o sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sal de ácido maleico). El solvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos"*.

Ahora, me permito recalcarle al examinador que el alcance de las reivindicaciones debe ser interpretado desde la perspectiva de la persona versada en la materia,

incorporando los conocimientos, divulgaciones y definiciones proporcionadas en la descripción de la solicitud. Siendo así, la persona versada en la materia puede reconocer fácilmente cuáles son los alcances de los términos “*poloxámero*” y “*solvato*”, y puede reconocer si una composición contiene dichos componentes, de acuerdo con las definiciones proporcionadas. En consecuencia, la persona versada en la materia, en vista de las divulgaciones de la descripción, puede reconocer fácilmente el alcance de la protección pretendida por las reivindicaciones.

Finalmente, respecto a la sugerencia del examinador de incluir las cantidades de los distintos componentes, me permito señalar que estas se encuentran a lo largo del capítulo reivindicatorio, incluyendo las reivindicaciones que objetó por falta de claridad.

En vista de todo lo anterior, las reivindicaciones objetadas tienen la información y especificaciones suficientes, tanto dentro del mismo capítulo reivindicatorio como dentro de la descripción, para cumplir con el requisito de claridad. Por lo tanto, las objeciones arriba referenciadas han sido superadas.

- *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 47 y 48, que se refieren a un método para preparar una formulación farmacéutica adecuada para administración oral que 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-carboxamida, no son claras porque no están definiendo el método por sus pasos o etapas y no mencionan las variables que intervienen en el mismo. Se sugiere caracterizar de forma clara el método de preparación mediante sus etapas y variables que lo diferencien de los métodos conocidos".*
- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 49 no es clara porque se refiere a una formulación farmacéutica, pero se caracteriza por su método de preparación. Se sugiere caracterizar la formulación por sus propias características esenciales y que se encuentren debidamente soportadas por la descripción"*
- *Esta oficina informa que, la reivindicación 46 indica el uso que puede darse al producto porque menciona "un método para inhibir cinasas AXL y MER", el cual no es una característica técnica que defina la invención. Se sugiere eliminarlo o realizar las modificaciones correspondientes".*

Por favor note que las reivindicaciones 46 a 49 fueron eliminadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es claro y conciso al definir la materia objeto reclamada, por lo que cumple plenamente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

4. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el examinador considera que la materia reclamada carece de nivel inventivo a la luz de D1 (US2017275290) y D2 (ES2307003).

En este aspecto, el examinador señala que D1 es el estado del arte más cercano a la invención reclamada ya que divulga el mismo compuesto usado como principio activo en la presente solicitud, así como composiciones farmacéuticas que lo comprenden.

Siendo así, el examinador considera que la diferencia entre la composición reclamada y D1 es que la primera contiene un ácido orgánico. Sin embargo, considera que no hay ningún efecto técnico asociado a dicha diferencia, y que además está ya había sido divulgada en D2, que se refiere a composiciones farmacéuticas utilizadas para el suministro de una o más sustancias activas, que pueden comprender un polímero en bloque, como un poloxámero, y auxiliares de formulación, como ácido cítrico.

Adicionalmente, el examinador señala que polímeros tipo poloxámero se han utilizado ampliamente en el tratamiento del cáncer debido a su capacidad de incorporar medicamentos poco solubles y mejora su biodisponibilidad, mientras que el ácido cítrico se emplea mucho en formulaciones orales sólidas.

Por lo tanto, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir un ácido orgánico de D2 en las formulaciones de D1 para así llegar al objeto de la presente invención.

Frente a los señalamientos anteriores, me permito diferir de la opinión del examinador.

En primer lugar, si bien D1 divulga, en su ejemplo 83, el mismo compuesto I de la presente solicitud, el examinador no proporciona ningún raciocinio de por qué la persona versada en la materia escogería dicho compuesto sobre los otros cientos de compuestos divulgados en D1 que también muestran actividad moduladora de las quinasas AXL/MER. De hecho, D1 no proporciona ningún tipo de enseñanza o guía para sugerir que el compuesto 83 (Compuesto I de esta solicitud) destaque o sea preferido para la modulación de AXL/MER. Por lo tanto, **no existe ninguna motivación para que la persona versada escogiera puntualmente el compuesto de esta solicitud de entre todos los divulgados en D1.**

Ahora, respecto a D2 y su combinación con D1, es necesario resaltar que los compuestos divulgados por cada documento son diferentes entre ellos. De hecho, D2 no divulga el Compuesto I de la presente solicitud, ni ningún compuesto similar que permita pensar que los componentes de las composiciones de D2 (como el ácido cítrico) lograrían los mismos efectos obtenidos en D2 con los compuestos de D1. Por lo tanto, contrario a lo que indica el examinador, **no existe ninguna real motivación para que la persona versada en la materia incluyera el ácido cítrico de D2 en la composición de D1.**

Es más, en el hipotético escenario en el que tal motivación existiera, lo cual ya fue descartado, la persona versada en la materia no llegaría de forma obvia e inequívoca a la presente invención. De hecho, llegaría a por lo menos 148 composiciones distintas, las cuales tendría que preparar y someter a pruebas y ensayos para así determinar cuál de todas ellas presenta los mejores resultados en cuanto a, por ejemplo, biodisponibilidad, y sin ninguna garantía de que dicha composición sea la que contiene el Compuesto 83 de D1 (Compuesto I de esta solicitud).

Aunado a lo anterior, continuando con el escenario hipotético de que la persona versada en la materia decidiera incluir un ácido orgánico y un surfactante (o un “emulsionante”, como lo asegura el examinador) como parte de su formulación, el surfactante de elección no necesariamente habría sido un poloxámero.

En este sentido, y aunque el examinador señala que la mera mención de emulsionantes y surfactantes en D1 habría sido suficiente para seleccionar un poloxámero, el examinador no ha considerado que algunos tensioactivos conocidos no sólo no mejoran la biodisponibilidad de la formulación, sino que en realidad reducen la biodisponibilidad de la formulación. Además, tampoco proporciona ninguna razón por la cual se esperaría que cualquier surfactante pudiera mejorar la biodisponibilidad, mostrando un indicio de que el examinador está basando su concepto en una visión retrospectiva para alegar que las reivindicaciones carecen de actividad inventiva.

De hecho, parece que el examinador no tuvo en cuenta los distintos ejemplos comparativos presentados en esta solicitud, pues la descripción contiene datos que demuestran las propiedades inesperadas de la formulación reivindicada. Por ejemplo, resulta inesperado que un tensioactivo de poloxámero aumente la biodisponibilidad del Compuesto I porque, entre otras cosas, los estudios de solubilidad mostrados en el Ejemplo 3 indican que un tensioactivo de lauril sulfato de sodio (SLS) aumenta la solubilidad del Compuesto I en comparación con los tensioactivos de poloxámero. Los resultados de dicho ejemplo se reproducen a continuación:

Medio	Concentración (mg/mL)
Agua	0.007
0.2% SLS	>0.20
0.2% Poloxamero 188	0.018

0.2% Poloxamero 407	0.009
---------------------	-------

En vista de estos resultados, la selección obvia para aumentar la biodisponibilidad del compuesto 1 habría sido usar lauril sulfato de sodio como surfactante, no un poloxámero.

Sin embargo, la biodisponibilidad de una formulación que comprende tensioactivo SLS es inesperadamente menor que la de una formulación que comprende un tensioactivo poloxámero, como se indica en las líneas 18 a 23 de la página 6 de la descripción de la publicación internacional equivalente (WO2020/006408). En este sentido, el ejemplo 2 de la presente solicitud muestra que la formulación C, que tiene un tensioactivo de SLS, tiene una biodisponibilidad menor que las formulaciones B y E, que tienen tensioactivos poloxámero, como se reproduce a continuación (las X en las distintas casillas indican que el componente señalado en el encabezado de la respectiva columna está presente en la formulación):

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 poloxámero en las formulaciones (Formulaciones B y E) conduce a un significativo aumento en el área bajo la curva (AUC), en comparación con un tensioactivo de laurilsulfato de sodio, contrario a lo que se habría esperado dados los resultados del Ejemplo 3 mostrados en la primera tabla.

Por consiguiente, la formulación reivindicada en la reivindicación 1 modificada, que comprende el Compuesto I, ácido cítrico y un tensioactivo poloxámero, produce efectos técnicos inesperados. Dichos efectos no son anticipados ni sugeridos por el arte previo, así como la composición específica de la composición reclamada. En este sentido, y como ya se mencionó, el examinador no ha proporcionado ninguna razón por la cual un experto en la técnica se habría sentido motivado a seleccionar un tensioactivo de poloxámero entre los muchos tensioactivos posibles, y aun así esperar lograr las ventajas obtenidas en la biodisponibilidad, las cuales ya se demostró no son comunes a todos los tensioactivos conocidos.

En vista de lo anterior, resulta claro entonces que la invención no puede ser obviamente derivada, con todas y cada una de sus características, y sin necesidad de ninguna actividad adicional, a partir de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, la única manera en la que habría sido posible conectar D1 y D2 es teniendo conocimiento previo

de la invención de esta solicitud, lo que constituye un análisis en retrospectiva inaceptable para la evaluación del nivel inventivo.

En este sentido, me permito resaltar que, para evaluar el nivel inventivo de una invención, el examinador debe hacer el esfuerzo intelectual de ponerse en la posición del inventor **previo al desarrollo de la invención**, y determinar si hubiera existido **motivación** para consultar y combinar las enseñanzas del estado del arte, independientemente de si tuviera o no las capacidades o los medios para hacerlo. Al hacer el ejercicio correcto, el examinador se dará cuenta que, como ya se estableció en párrafos anteriores, no existe ninguna motivación para combinar los documentos del arte previo citados.

Siendo así, no es posible derivar obviamente la invención reclamada a partir de los conocimientos del arte previo, por lo que las composiciones reclamadas son, de hecho, inventivas.

En vista de todo lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado cumple con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, por lo que solicito que las objeciones en este aspecto sean retiradas.

5. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito indicar que el nuevo capítulo reivindicatorio es completamente claro, y la materia que reclama es novedosa, inventiva y tiene aplicación industrial, cumpliendo así con todos los requisitos de la Decisión 486/2000. En consecuencia, solicito que se conceda el derecho de patente a la presente solicitud.

6. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **15399**, amablemente solicito se emita de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **81 a 86** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.1.** del presente memorial, constituido por **38 reivindicaciones**.

8. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó 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@lloedacamacho.com**