

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**- Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**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 23 de noviembre de 2023 y a mi solicitud de plazo del 31 de enero de 2024.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **19334** en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, la suficiencia de la descripción 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. **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:

- En la **reivindicación 1** se eliminaron la expresión "*alrededor de*" junto con su definición correspondiente. También se incorporó la expresión "*en términos de grados 2-theta +/-0,2 grados 2-theta*" para los picos de cada una de las sales y se incorporaron las temperaturas de los picos endotérmicos, con base en las figuras de la descripción. Además, se reemplazó la expresión "*al menos*" con "*tres o más*" para los picos.
- En la **reivindicación 3** se reemplazó "*D-(+)-tartrato*" por "*D-(-)-tartrato*".
- La **reivindicación 12** se reescribió para reclamar la composición farmacéutica de la **reivindicación 11** como forma de dosificación oral sólida.

Así pues, 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, cumpliendo con las disposiciones de patentabilidad del Artículo 34 de la Decisión 486 del año 2000.

4. OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Sobre la claridad del capítulo reivindicatorio, el examinador reitera que las formas sólidas cristalinas reclamadas en la **reivindicación 1** no están debidamente caracterizadas por sus parámetros fisicoquímicos y manifiesta que las expresiones “*al menos*” y “*alrededor de*” son imprecisas.

Al respecto, le indico al examinador que la reivindicación en cuestión fue modificada para incluir las temperaturas de los picos endotérmicos de DSC como caracterización adicional a los picos de XRPD característicos para cada una de las sales. De igual forma, se eliminó la expresión “*alrededor de*” y se reemplazó la expresión “*al menos*” por “*tres o más*”, entendiendo para esta última que la selección de los picos se limita las opciones listadas para cada caso.

Por otro lado, el examinador indica que la **reivindicación 12** debe ser modificada para establecer su relación directa con la **reivindicación 11**, en vista de que se refiere a la forma de dosificación de la composición farmacéutica. En este sentido, la reivindicación objetada se modificó atendiendo la sugerencia del examinador y dirigiéndola a la forma de dosificación oral sólida.

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 reclamadas, cumpliendo a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión 486/2000.

5. SUFIFICENCIA DE LA DESCRIPCIÓN

En este sentido, el examinador mantiene que la descripción no enseña pruebas técnicas ni resultados concluyentes que demuestren las ventajas potenciales de las sales reclamadas sobre el compuesto conocido del estado de la técnica. En este sentido, él indica que los resultados de las pruebas realizadas sobre el compuesto solo no pueden extrapolarse a sus diferentes sales, pues éstas pueden presentar diferentes propiedades relacionadas a estabilidad, solubilidad, higroscopicidad y biodisponibilidad. Al respecto, el examinador menciona que asociar las propiedades del compuesto puesto a prueba a las sales reclamadas es impreciso y poco creíble.

En este caso, reitero mi desacuerdo con el examinador pues en la descripción se muestran debidamente los ensayos biológicos realizados sobre FGFR y se presentan los

valores de IC₅₀ que evidencian la **actividad superior del compuesto discutido** frente al objetivo. Además, de las divulgaciones se puede concluir que los ensayos biológicos claramente se realizaron con **una de las formas cristalinas del compuesto**, donde se observó su buen rendimiento y actividad efectiva.

Por otro lado, en las páginas 193 y 194 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad se explica debidamente que el criterio de suficiencia para un polimorfo se cumple de la siguiente manera:

"Para que un polimorfo se considere suficientemente descrito, la solicitud deberá contener la siguiente información:

*a. **Al menos un proceso para obtener el cristal semilla o primer polimorfo** con el detalle suficiente de todas las etapas esenciales y las condiciones experimentales para que la persona normalmente versada en la materia pueda, poniéndolos en práctica, llegar al polimorfo reivindicado; y*

b. La descripción del polimorfo, mediante técnicas disponibles para tal fin, tales como:

(...)

*• Los **valores 2 theta del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)** y la figura respectiva; y otra data técnica, como las obtenidas por los métodos de análisis térmico o métodos espectroscópicos, que permita caracterizar un determinado polimorfo, tales como:*

– Métodos de análisis térmico:

(a) Calorimetría diferencial de barrido (DSC), ó

(b) Análisis térmico diferencial (DTA), ó

(c) Análisis termogravimétrico (TGA), (...)" (énfasis añadido)

De lo anterior se entiende que no se deben considerar los resultados de pruebas técnicas ni los ejemplos que evidencien el efecto técnico asociado a la forma cristalina que se reclama, en vista de que **precisamente no se menciona tal requerimiento para que se considere que la descripción divulga con suficiencia la invención**. De igual forma, se ratifica que la descripción realmente **sí cumple** con los requisitos de suficiencia pues en los ejemplos se enseña la síntesis del compuesto solo, la preparación de las diferentes sales y su caracterización mediante XRPD, DSC y TGA. Además, en las figuras se aprecian los difractograma y termogramas obtenidos de las caracterizaciones correspondientes.

De la misma forma, en la página 120 de la misma guía se explica que la descripción debe incluir información sobre la invención con la suficiente claridad para que una persona del oficio normalmente versada en la materia pueda realizarla, así como comprender el problema técnico y la solución aportada por tal invención. De lo anterior se destaca, además, que la descripción debe exponer *“las diferencias y eventuales ventajas [de la invención] con respecto a la tecnología anterior.”*

En este sentido, le indico al examinador que la expresión “eventuales ventajas” **no implica que éstas necesariamente existan**, sino que pueden o no existir, según la definición proporcionada para la palabra eventual, por el Diccionario Panhispánico de dudas de la Real Academia Española:

“eventual: Normalmente antepuesto al sustantivo, ‘que puede darse o suceder, o no’ (...)”¹

Así pues, se observa que el examinador entiende de manera equivocada que la descripción de la invención reclamada **obligatoriamente** debe divulgar evidencias de ventajas técnicas existentes y, con base en ello, asegura que la descripción no enseña la invención con la suficiencia requerida, cuando en verdad no es así.

En vista de los argumentos anteriores, se concluye que **la descripción enseña la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona versada en la materia pueda reproducirla**, por lo que se cumple a cabalidad con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión Andina 486/2000.

6. NIVEL INVENTIVO

Por último, el examinador insiste en que la invención reclamada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos *US9611267 (D1)* y *Polymorphism: in the Pharmaceutical Industry (D3)*, identificando a **D1** como el estado del arte más cercano al compuesto de la **reivindicación 1** y asegurando que la diferencia entre ambos consiste en las sales cristalinas específicas obtenidas y su caracterización correspondiente. No obstante, él considera que no hay ningún efecto técnico asociado a ello que se divulgue en la descripción.

Además, el examinador señala que **D3** enseña que el polimorfismo implica el potencial de una variedad de formas sólidas de un compuesto con sus diferentes propiedades

¹ Diccionario Panhispánico de Dudas (DPD). (s.f.). *Real Academia Española*. Recuperado de <https://www.rae.es/dpd/eventual>

fisicoquímicas, lo que lleva a la búsqueda de una forma sólida deseada. Así mismo, se enumeran allí los ácidos comúnmente empleados como precursores de sales, dentro de los que están algunos de los empleados en la solicitud. Sumado a lo anterior, se resalta que las técnicas de caracterización de formas cristalinas son bien conocidas en el estado del arte.

En vista de lo anterior, el examinador argumenta que la persona versada en la materia estaría motivada aplicar el conocimiento de **D3** al compuesto de **D1** para obtener de forma obvia el objeto de la **reivindicación 1**. De igual forma, las **reivindicaciones dependientes 2 a 9** no contienen características que aporten nivel inventivo y las características para obtener la materia de las **reivindicaciones 11 y 12** pueden derivarse de forma obvia de los documentos mencionados.

Por último, sobre los argumentos proporcionados anteriormente el examinador afirma que los esfuerzos realizados por una persona experta en la materia para obtener las formas cristalinas adecuadas no deben confundirse con un salto inventivo, pues esta búsqueda es una actividad rutinaria.

Al respecto, manifiesto mi desacuerdo con los argumentos del examinador en virtud de los argumentos expuestos a continuación.

Sobre las ventajas técnicas de la invención

En primer lugar, es importante recordar que la invención reclamada corresponde a sales cristalinas de ácidos 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 (Compuesto 1), que cuentan con sus picos de XRPD característicos y eventos endotérmicos de DSC. De igual forma, se reclama una composición farmacéutica que contiene cualquiera de las sales y la misma composición en forma de dosificación oral sólida.

De las enseñanzas de la descripción, una persona versada en la materia podría reconocer que **estas formas son ventajosas sobre aquellas no cristalinas**, pues en la página 7 se divulga que *“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”* (énfasis añadido).

Por otro lado, los datos experimentales de DSC y TGA demuestran que las sales reclamadas poseen una **estabilidad térmica sorprendente**, lo que las hace adecuadas para la preparación de un ingrediente farmacéutico. En este sentido, es importante recalcar que la estabilidad térmica es un factor importante para evaluar la idoneidad de los compuestos para su uso como ingredientes farmacéuticos, ya que una estabilidad deficiente

repercutiría negativamente en procesos como la fabricación, la distribución o el almacenamiento de los productos farmacéuticos.

Además, vale la pena explicar que los eventos térmicos en DSC se generan por un cambio estructural de la muestra a nivel físico o químico que corresponde a reacciones de descomposición o cambios en la estructura cristalina que, de por sí, representan una poca estabilidad térmica indeseable en la fabricación de un producto farmacéutico. Por ende, el ingrediente farmacéutico ideal es aquel con **una temperatura alta de inicio del evento térmico en el termograma de DSC.**

Así pues, en los ejemplos y las figuras de la descripción se observa que las sales reclamadas presentan sus primeros eventos endotérmicos a temperaturas entre 189 y 276 °C, lo que permite concluir que **las sales cristalinas presentan una estabilidad térmica excepcional.**

En vista de lo anterior, el experto en la materia indudablemente reconocería de los resultados expuestos que **las sales del Compuesto 1 serían las más idóneas para su uso como ingrediente farmacéutico.**

Sobre los documentos D1 y D3

Al realizar un análisis detallado del documento **D1** se observa que éste **realmente no proporciona ninguna información referente a la estabilidad térmica del Compuesto 1 ni de sus sales farmacéuticamente aceptables**, sino que se dirige compuestos tricíclicos y sus composiciones farmacéuticas, capaces de inhibir una o más enzimas FGFR. En consecuencia, la persona experta en la materia realmente no esperaría que las sales del compuesto en cuestión muestren una temperatura de inicio del evento térmico alta, correspondiente a una estabilidad térmica sobresaliente.

Por otro lado, a pesar de que el documento **D3** proporciona una lista de ácidos comúnmente empleados para la preparación de sales, dentro de los cuales se encuentran la gran mayoría de los empleados en la solicitud, para la persona experta en la materia es bien sabido que el proceso de cristalización es complejo, al ser altamente susceptible a parámetros como temperatura, presión y concentración del soluto a cristalizar. Así mismo, el éxito de esta reacción depende de la naturaleza y estabilidad de los compuestos, su habilidad de presentar polimorfismo y la estabilidad del producto final.

En este sentido, incluso si las sales cristalinas reivindicadas se obtuvieran de la combinación de **D1** y **D3**, como lo argumenta el examinador, se deberían realizar análisis fisicoquímicos para evaluar su idoneidad como ingredientes activos en la preparación de productos farmacéuticos. Así pues, es importante mencionas que los ejemplos 2 a 12 de la

descripción proporcionan información que **demuestra claramente la estabilidad de las sales preparadas y su potencial idoneidad para su uso farmacéutico.**

Considerando lo anterior, el experto en la materia no esperaría obtener con certeza sales cristalinas mediante la mezcla de ácidos determinados y la base libre del Compuesto 1 "como actividad rutinaria", lo que refuerza el hecho de que dicha persona en principio **no tendría ninguna expectativa razonable de obtener las sales cristalinas del Compuesto 1 a partir del estado de la técnica.** Además, dicha persona tampoco esperaría que las sales reclamadas fueran idóneas como compuestos farmacológicamente activos sin haber realizado antes los análisis necesarios.

En conclusión, **para un experto en la materia definitivamente no habría motivación alguna para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D3, y si así lo hiciera, no llegaría a las sales ácidas cristalinas del Compuesto 1 de la solicitud bajo estudio ni esperaría que dichas sales fueran apropiadas para su uso farmacéutico.** 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.

7. 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 el requisito de 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.

8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Por último, en caso de que el examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **19334**, solicito amablemente se me notifique para proceder con el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

- 9.** Anexo al presente memorial, se presenta una copia de las páginas **85 a 87** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el numeral 3 del presente memorial, constituido por **12 reivindicaciones**.
- 10.** Adicionalmente, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó hoy a través de la plataforma SIPI.
- 11.** 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.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionespatentes@lloredacamacho.com