

CONTACTENOS

De: OlarteMoure Office [office@olartemoure.com]
Enviado el: Viernes, 11 de Enero de 2013 08:00 p.m.
Para: contactenos@sic.gov.co
CC: OlarteMoure Office
Asunto: Expediente No. 09-139.945 Respuesta a Examen de Fondo
Datos adjuntos: memorial 09139945.pdf

Respetados señores:

Me permito adjuntar el documento para la solicitud en referencia.

Cordial saludo,

Office
OlarteMoure
Diagonal 34 No. 5-28
Bogotá, Colombia
T: +57 1 601-7700
F: +57 1 601-7799
office@olartemoure.com
www.olartemoure.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-139945- -00012-0000

Fecha: 2013-01-14 13:21:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09.139-945

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS AMORFAS
ESTABILIZADAS DE MESILATO DE IMATINIB"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/0000192

RESPUESTA AL OFICIO No. 15145, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 434

DE FECHA 28 DE AGOSTO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado el 05 de abril de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1 a 14;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, de forma tal que ahora reclama una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib y mesilato de imatinib amorfo, en donde el principio de formulación se selecciona de a) dispersiones sólidas o b).co-molienda en seco;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se introduce la nueva Reivindicación 3 la cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, página 9.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 15 a 17 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 15 a 17 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora encuentra los siguientes problemas de claridad y concisión en las reivindicaciones:

- el término “estabilizada” de la Reivindicación 1 no es claro;
- la expresión “un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa” de la Reivindicación 2 no es clara, pues no define el principio de formulación por sus características técnicas sino por su función en la composición, lo que hace su alcance muy amplio;
- el término “aproximadamente” usado en la Reivindicación 11 es impreciso y no permite determinar el alcance de la materia reclamada.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de acuerdo con el punto 1 del presente memorial.

De acuerdo con las limitaciones realizadas, la presente invención reclama una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa el mesilato de imatinib, en donde el principio de formulación se selecciona entre dispersiones sólidas y co-molienda con excipientes seleccionados en la Reivindicación 1. Así, cualquier persona medianamente versada en la materia comprendería fácilmente el alcance y límites de la materia reclamada. Adicionalmente, se eliminó el término “aproximadamente” de las reivindicaciones.

En conclusión, y teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que las objeciones han sido superadas en tanto la materia ahora reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto delimita de manera clara el alcance de la presente invención.

4. a- i) La Examinadora señala que las patentes WO2004/106326 (D1), US2006/275372 (D2) y WO2006/121941 (D3), afectan la novedad de las Reivindicaciones 1, 2 y 6 a 14.

La Examinadora realiza una tabla donde compara las características esenciales de la presente invención, con aquellas divulgadas en D1-D3, y concluye que el arte previo anticipa completamente la materia reclamada al divulgar formas amorfa estabilizadas de mesilato de imatinib, y D2 y D3 divulgan composiciones farmacéuticas que comprende un principio de formulación que estabiliza dicha forma amorfa de mesilato de imatinib.

ii) La Examinadora señala que las patentes D1, D2, D3 y los documentos "Cyclodextrin/imatinib complexation: binding mode and charge dependent stabilities"¹ (D4) e "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions"² (D5), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 3 a 14.

La Examinadora argumenta que D4 y enseña la estabilización de mesilato de imatinib mediante complexación con ciclodextrinas, y D5 divulga principios activos en estado amorfo que pueden estabilizarse mediante la formulación con dispersiones sólidas.

Adicionalmente, la Examinadora realiza una tabla donde compara los elementos técnicos divulgados en D1-D5 y la materia reclamada en la Reivindicación 3, a partir de la cual argumenta que D1-D3 se consideran el estado de la técnica más cercano a la presente invención, ya que enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden mesilato de imatinib amorfo estable y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, la Examinadora señala que la única diferencia entre la materia de la Reivindicación 3 y el arte previo es que el principio de formulación que estabiliza la forma amorfa del activo es seleccionado entre dispersiones sólidas, complejos de ciclodextrina o co-molienda.

¹ Szabolcs Béni, Zoltán Szakács, Orsolya Csernák, Lajos Barcza and Béla Noszál. "Cyclodextrin/imatinib complexation: Binding mode and charge dependent stabilities" European Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 30, Issue 2, February 2007, Pages 167-174.

² Leuner C, Dressman J. "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions." Eur J Pharm Biopharm. 2000 Jul;50(1):47-60.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Sin embargo, la Examinadora señala que la utilización de ciclodextrinas y dispersiones sólidas como método para estabilizar principios activos en estado amorfo y mejorar sus propiedades fisicoquímicas como la solubilidad, ya está divulgada en D4 y D5. Así, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia a partir de D4 y D5 complexaría la forma amorfa de mesilato de imatinib con ciclodextrina o formaría dispersiones sólidas de manera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el hecho que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención³. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención⁴.

La presente invención, tal y como ahora se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, reclama una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa el mesilato de imatinib, en donde el principio de formulación se selecciona entre a) dispersiones sólidas y b) co-molienda, donde se especifica que la dispersión sólida comprende al menos un excipiente adicional seleccionado de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de varios pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno y polimetacrilatos, y la co-molienda se realiza en seco con excipientes seleccionados entre polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metal alcalino.

Así, nada en el arte previo citado por la Examinadora (D1-D3) divulga dichas características técnicas, por lo que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedosa.

ii) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo es importante señalar que D1 divulga una forma estable de mesilato de imatinib hidrato amorfa. Es decir, dicha forma amorfa

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

de mesilato de imatinib hidrato se encuentra estabilizada en sí misma, y no requiere ninguna estabilización. Por lo tanto, nada en D1 le enseña o sugiere a la persona medianamente versada en la materia cómo estabilizar la forma amorfa de mesilato de imatinib, y menos aún que la dicha forma amorfa no hidrato requiere estabilización alguna. D1 no divulga o enseña composiciones estabilizadas de la forma amorfa de mesilato de imatinib siquiera similares a las que aquí se reclaman.

Como se describe en la presente solicitud de patente la "forma amorfa meta-estable de mesilato de imatinib tiene el riesgo de convertirse a una modificación más estable, tal como la forma cristalina alfa o beta". Adjunto al presente memorial como Anexo 1, se presenta un estudio de co-molienda seca de mesilato de imatinib en forma amorfa con los agentes estabilizantes que allí se listan. De acuerdo el estudio del Anexo 1, se puede concluir que la forma amorfa del mesilato de imatinib no es estable a menos de que se utilicen estabilizadores de co-molienda, respecto a la formación de forma cristalina beta (B). Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama composiciones farmacéuticas que comprenden un principio formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de imatinib seleccionado entre (a) dispersiones sólidas y (b) co-molienda que comprende excipientes, respectivamente, para las que se ha demostrado la estabilidad deseada.

De otra parte, D2 se refiere a la generación de composiciones de nanopartículas de mesilato de imatinib. En otras palabras, el material se muele hasta que se consigue un tamaño de partícula promedio de menos de 2000 nm (ver resumen). En ningún aparte de D2 se menciona el problema del mesilato de imatinib que presenta la transición de una forma polimórfica en otra. Es decir, en D2 el término estable significa estable como una composición nanoparticulada. Ahora bien, de manera particular el Ejemplo 1 no menciona si el mesilato de imatinib como material de partida se utiliza en forma amorfa o en forma cristalina. De hecho, y como lo señala de manera acertada la Examinadora, en D2 no se explica si el producto final se mantiene en una forma amorfa. Así, en D2 ni siquiera menciona que la forma amorfa requiere estabilización. Teniendo en cuenta lo anterior, nada en D2 podría motivar o guiar a la persona medianamente versada en la materia a estabilizar composiciones que comprenden la forma amorfa de mesilato de imatinib a través del uso de (a) dispersiones sólidas y (b) co-molienda que comprende excipientes, como aquí se reclama.

A su vez, D3 describe composiciones farmacéuticas que comprenden imatinib y sales de los mismos y un retardante de liberación. Es decir, en D3 ni siquiera se define que la forma de

imatinib usada es la forma amorfa de mesilato de imatinib. Adicionalmente, difiero respetuosamente de la opinión de la Examinadora cuando de manera simple considera que una dispersión amorfa sólida se prepara generalmente por una granulación por fusión-extrusión, ya que la granulación por extrusión en fusión con un polímero da como resultado una dispersión sólida que comprende los materiales amorfos depende de los materiales de partida, las propiedades de estos materiales, la cantidad de materiales en una mezcla dada y las condiciones aplicadas. D3 divulga mesilato de imatinib extruido con HPMC, HPC y/o EC, sin embargo, en dicho documento ni siquiera se establece que la forma estabilizada divulgada es la forma amorfa de mesilato de imatinib.

Adicionalmente, D5 solamente proporciona observaciones generales y no comprende ninguna enseñanza específica respecto a los retos que implican la estabilización de la forma amorfa de mesilato de imatinib y su tendencia a transformarse en las formas cristalinas alfa y beta, por lo que no podría guiar a la persona medianamente versada en la materia inequívocamente a la presente invención. D5 simplemente incluye una visión general de los antecedentes históricos y las definiciones de las dispersiones sólidas para aumentar la solubilidad, y ni siquiera se podría considerar como arte previo relevante para la evaluación de la patentabilidad de la presente invención.

Por último, D4, como bien lo señala la Examinadora, se ocupa la estabilización de mesilato de imatinib mediante complexación con ciclodextrinas, lo cual de acuerdo con el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ya no es parte de la materia aquí reclamada.

Teniendo en cuenta el anterior análisis, y el hecho que la Examinadora pretenda juntar de manera aleatoria y acomodada las enseñanzas de 5 documentos diferentes para tratar de afectar el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las disposiciones consignadas en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, en las cuales, respecto a la combinación de documentos se establece que “el **máximo número** de documentos que puede combinarse para examinar nivel inventivo, **es dos**. Sin embargo, el examinador **podrá citar un tercer documento que divulgue los conocimientos generales sobre la materia e incluir la cita bibliográfica en el informe técnico como un pie de página**⁵”. Como señalé anteriormente, la Examinadora simplemente desglosa los elementos de la invención aquí reclamada separadamente y luego busca referencias en el estado

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.1 (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

del arte que los incluyan, que en el presente caso son 5 documentos, para intentar desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, extrayendo apartes de los mismos como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara.

Para la SIC resulta simple argumentar que cualquier persona medianamente versada en la materia hubiera podido proponer las composiciones de la presente invención sin considerar los aspectos divulgados por el arte previo descritos anteriormente.

El estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁶ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

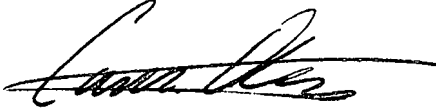
En conclusión, y teniendo en cuenta las diferencias en el concepto inventivo de cada documento citado frente a la presente invención, es claro que para una persona medianamente versada en la materia no habría sido evidente u obvio la fabricación de una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa el mesilato de imatinib, en donde el principio de formulación se selecciona entre a) dispersiones sólidas y b) co-molienda, como aquí se reclama, por lo que reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1: resultados del ensayo "Dry Co-Milling of Imatinib mesylate in amorphous form with stabilizers"

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende un principio de formulación que estabiliza la forma amorfa de mesilato de Imatinib y mesilato de Imatinib amorfo, opcionalmente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el principio de formulación se selecciona de:

a) dispersiones sólidas, en donde la dispersión sólida comprende al menos un excipiente adicional, el cual se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de varios pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno y polimetacrilatos; y

b) co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, sílices y silicatos de metal alcalino.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el principio de formulación es una dispersión sólida, y en donde la dispersión sólida comprende al menos un excipiente adicional el cual se selecciona de derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles de varios pesos moleculares, copolímeros de bloque de polietileno-/polipropileno-/óxido de polietileno y polimetacrilatos

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el principio de formulación es co-molienda en seco con excipientes seleccionados de polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-P), o metilcelulosa (MC) y sílices y silicatos de metal alcalino.

ANEXO 1

Dry Co-Milling of Imatinib mesylate in amorphous form with stabilizers

2.1 Drug substance

The amorphous form of Imatinib Mesylate used for these experiments.

Table 2-1 Description of drug substance	
Drug Substance	Imatinib Mesylate amorphous form
Manufacturing	Spray dried
Batch no.	TM-82-08-STI Vortage

2.2 Excipients

The polymers tested as stabilizers of the amorphous form include HPMC 3cps, PVPK30, PEG8000, and Pluronic F68. For the dry co-milling experiments, Zeopharm 600 (calcium silicate) will also be tested. All polymers will be tested at two different drug loads: 30% and 50%. For PVPK30 and Pluronic F68, ternary mixtures consisting of polymer, amorphous Imatinib Mesylate and SDS (2%) will also be investigated at the highest drug load (50%).

2.3 Dry co-milling (Vibration mill)

Blends of drug and excipient (2.5g total weight) was prepared in a bench-top turbula prior starting the milling experiment (with zirconia beads for 10min). Half of the material was kept as a physical mixture (and put on stability 8975-xx-AMI before milling), and the remaining powder will be milled for approximately 2h and were put on stability (8975-xx-AMI)

Table 2-2 Dry co-milling experiments		
Sample #	Excipient	Drug load (%)
8975-xx-AMI		
1	HPMC	30
2	PVK K30	30
3	PEG 800	30
4	Pluronic F68	30
5	Zeopharm 600	30
6	HPMC	50
7	PVK K30	50
8	PEG 800	50
9	Pluronic F68	50
10	Zeopharm 600	50
11	PVP K30+ 2% SDS	50
13	PEG 800 + 2% SDS	50

Dry co-milling

Sample before and after *dry co-milling* showed no detectable amounts of crystalline Imatinib Mesylate. However, after 4 weeks at 40°C and 75% r.h. most of the samples showed the presence of crystalline Modification B of Imatinib Mesylate.

However samples formulated with

- HPMC (30% drug load)
- PVP K30 (30% and 50% drug load)
- Zeopharm 600 (30% drug load)

remained stable and no crystalline Imatinib Mesylate was detectable by XRPD after 4 weeks at 40°C/75%r.h..

3 Packaging and storage conditions

3.1 Overview of testing intervals

Batch	Time	Temperature	Packaging
8975-xx-AMI	4 weeks	40°C ± 2°C/75% RH	Open

3.2 Method

X-ray Powder Diffraction-method (XRPD)	
Instrument	Bruker D8 Advance Vantec-1
Irradiation	CuKα (30 kV, 40 mA)
CuKα	λ = 1.540598 Å
Scan type	Continuous scan
Scan range	2°-40° (2 theta value)
Step	0.017° (2 theta value)
Time per step	5 sec.
Number of steps	2232
Divergence slit	v12.000 mm
Antiscattering slit	v12.000 mm

4 Results

Dry co-milling: Stability at 40 degree C/75% RH

Sample ID	Initial value	4 weeks 40°C/75% RH
8975-01-AMI	No crystalline drug substance detectable	No change
8975-02-AMI	No crystalline drug substance detectable	No change
8975-03-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-04-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-05-AMI	No crystalline drug substance detectable	No change
8975-06-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-07-AMI	No crystalline drug substance detectable	No change
8975-08-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-09-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-10-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-11-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable
8975-12-AMI	No crystalline drug substance detectable	Crystalline Modification B of Imatinib Mesylate detectable

Remark

Samples 1, 2, 5 and 7 showed no change after 4 weeks at 40°/75%r.h. All the other samples showed the formation of crystalline Modification B of Imatinib Mesylate.