

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-111533-A-00006-0000
Fecha: 2011-03-03 17:13:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Trs. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04-111.533A

Solicitud de patente de invención titulada: "TABLETA CON ALTA CARGA DE FÁRMACO"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2004/000184A

RESPUESTA AL OFICIO No. 13806, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 364
DE FECHA 22 DE OCTUBRE DE 2010
(SEGUNDO 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:

1. a- El Examinador solicita que se adjunte la documentación requerida para completar la presente solicitud divisional.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre mi memorial presentado el 03 de junio de 2010, adjunto al cual entregué una copia completa del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud de patente divisional.

2. a- i) El Examinador insiste en que las patentes WO01/47507 (D1) y WO99/03854 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de: (a) un compuesto capaz de unirse a la glicoproteína ácida- α_1 (AGP) y (b) inhibidores de tirosin-quinasa (compuestos de Formula I), que incluye al Imatinib, el cual puede encontrarse como la sal monomesilato, en su forma cristalina beta, en una proporción entre

0.0001% a 95%. Particularmente, el Examinador resalta el Ejemplo 8, en donde se divulgan tabletas de imatinib menomesilato en su forma cristalina beta, en una proporción de 22.40% en peso, que contiene además carboximetilcelulosa (en un 18% en peso) y PVP de enlaces cruzados (en un 4.5% en peso).

El Examinador anota también que la presente invención se diferencia de D1 únicamente en el uso de la forma cristalina alfa de la sal monomesilato de imatinib, puesto que dicha diferencia permite la obtención de tabletas con una alta carga del fármaco.

Sin embargo, el Examinador insiste en que D2 revela los cristales α y β de la sal metansulfonato (mesilato) de imatinib, y concluye que una persona medianamente versada en la materia con la tarea de proporcionar tabletas estables que contienen una alta carga de mesilato de imatinib, habría empleado la forma cristalina alfa divulgada en D2 en las formulaciones divulgadas en D1.

ii) En respuesta a mis argumentos presentados con mi memorial del 03 de junio de 2010, el Examinador enfatiza en lo siguiente:

- D1 y D2 enseñan claramente composiciones que comprenden entre 0.0001-95% y entre 1-100% respectivamente, del ingrediente activo; particularmente el Ejemplo 8 en D1 y el Ejemplo 4 en D2, sugieren composiciones que contienen la forma cristalina beta del monomesilato de imatinib, en una proporción de 22.4%;
- D1 y D2 ya habían divulgado composiciones que utilizan los mismos excipientes de la presente invención, y por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia, gracias a un trabajo rutinario que hace parte de los ensayos de preformulación, habría sido capaz de modificar la cantidad de cada uno de los excipientes, con el fin de producir una tableta con una alta carga del activo. El Examinador asevera que el proceso de modificación de las cantidades de los excipientes en una formulación, es un proceso que no reviste nivel inventivo;
- Es obvio el uso de una mayor cantidad de desintegrante en tabletas que contienen una carga alta de imatinib cristalino, ya que dicho activo es higroscópico y produce tabletas que durante el proceso de almacenamiento se endurecen. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia esperaría que tabletas con una alta carga de un activo pegajoso e higroscópico, requerirían el uso de mayores cantidades de desintegrante;

3

- El Examinador también encuentra obvio que tabletas con un mayor contenido de desintegrante muestren una velocidad de disolución mayor, por lo que los resultados de la presente invención no evidencian un efecto técnico inesperado, y por el contrario, son el resultado de la estandarización u optimización de las composiciones previamente divulgadas en D1 y/o D2; y
- D1 enseña composiciones que contienen un aglutinante en una proporción del 20%.

b- i) En primer lugar, y en cuanto al arte previo citado, me permito insistir en mis argumentos, presentados en mi respuesta al primer examen de fondo.

D1 no sugiere tabletas que comprendan la forma cristalina del monomesilato de imatinib en cantidades superiores al 30%(el Ejemplo 8 de D1 revela tabletas que comprenden máximo un 22.4% del Compuesto I), lo cual representa el efecto técnico alcanzado con la presente invención, dadas las dificultades que se presentan durante la formulación de grandes cantidades de tal ingrediente activo. Así las cosas, D1 no menciona o siquiera sugiere la preparación de formulaciones con un alto contenido de fármaco.

Por lo tanto, difiero respetuosamente de la posición del Examinador, cuando argumenta que la reducción en la cantidad de los excipientes de una tableta es una actividad rutinaria, con el fin de incrementar la carga del activo en la misma. Sin embargo, si se asumiera que esta actividad es efectivamente rutinaria, la persona medianamente versada en la materia generalmente trataría de reducir todos los excipientes en la tableta. Por el contrario, en el presente caso, en lugar de disminuir la cantidad de todos los excipientes, fue necesario incrementar la cantidad de desintegrante (10-35%) a un nivel mucho más alto que el divulgado y enseñado en D1 (el Ejemplo 8 citado por el Examinador contiene un 4.4% de desintegrante, que se considera como un valor normal para un desintegrante).

Teniendo en cuenta lo anterior vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en la materia con el fin de producir una tableta con una alta carga de activo habría ido en contra de dos enseñanzas fundamentales del arte previo?: primero, la meta de reducir todos los excipientes, y segundo, los rangos normales en los que se encuentra un desintegrante en una tableta, para finalmente emplear un valor de desintegrante inusualmente alto. Teniendo en cuenta el arte previo citado por el Examinador (D1 y/o D2), una persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para modificar la cantidad de PVPPXL a 10%p/p o

más, aún si se deseara incrementar la dosis del fármaco. Es claro que no existe enseñanza alguna en D1 que hubiese motivado a la persona medianamente versada en la materia a utilizar esos niveles de desintegrante, teniendo una razonable expectativa de éxito para producir una tableta con una alta carga de activo. En conclusión, la concentración de desintegrante presente en las composiciones reivindicadas, no es de ninguna manera obvia.

Del análisis previamente ilustrado se puede concluir claramente que la composición farmacéutica aquí reclamada no podía preverse o predecirse a partir de las enseñanzas de D1. Según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. En el presente caso, llamo la atención del Examinador sobre la gráfica proporcionada en mi respuesta al primer examen de fondo, de fecha 03 de junio de 2010, en donde se ilustra el carácter no obvio del incremento en las cantidades del desintegrante, incluyendo una tabla que demuestra ventajas inesperadas derivadas de dicho incremento.

El Examinador se limita simplemente a descalificar dichos resultados sorprendentes, señalando que una cantidad mayor de desintegrante es necesaria ya que el activo (forma cristalina α) es higroscópico, pero desconoce que los datos proporcionados son obtenidos en formas farmacéuticas que contienen la forma cristalina beta. Los inventores de la presente solicitud no habrían esperado resultados diferentes al cambiar, por ejemplo de forma cristalina. El Examinador pasa por alto el efecto sorprendente e inesperado obtenido gracias al desarrollo de una invención que claramente se sale de lo rutinario, y va en contra de las enseñanzas del arte previo.

ii) De otra parte, es importante resaltar que si bien D2 revela dos formas cristalinas de la sal monomesilato de imatinib, allí no se proporciona sugerencia alguna que hubiese motivado a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar una forma cristalina particular, que en el presente caso es la forma alfa. D2 tampoco enseña cómo producir composiciones farmacéuticas con una alta carga del mismo. Específicamente, las enseñanzas de D2 alejan a la persona medianamente versada en la técnica de la utilización de la forma alfa de la sal monomesilato de imatinib en las composiciones farmacéuticas desarrolladas en D1, en lugar de motivarla, como concluye el Examinador luego de su análisis. Particularmente me permito remitirme a los siguientes apartes específicos en D2 que sustentan mi afirmación anterior:

¹ Manual Andino de Patentes. WIPO, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.8.1

5

“La forma cristalina α del metanosulfonato de 4-(4-metilpiperazin-1-il-metil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino]fenil]benzamida se caracteriza por cristales en forma de agujas afiladas y es higroscópico. En esta forma, los cristales **no son adecuados** para formulaciones farmacéuticas, como formas de dosificación sólidas, debido a sus propiedades físicas, por ejemplo sus características de flujo (mi traducción, mi subrayado y mi negrilla)” (ver página 2, último párrafo).

Continúa el documento D2 en la página 3, primer párrafo afirmando lo siguiente:

“La forma cristalina β tiene la ventaja de que sus propiedades de flujo son sustancialmente más favorables que aquellas de la forma cristalina α . Esta forma cristalina tiene la ventaja adicional de ser termodinámicamente más estable a temperaturas menores a 140°C. Finalmente, la forma cristalina β es menos higroscópica que la forma cristalina α y por lo tanto tiene un mejor almacenamiento y su procesamiento es más fácil (mi traducción, mi subrayado)”.

De lo anterior claramente se puede concluir que las enseñanzas particulares de D2, respecto al uso y las propiedades de las formas cristalinas α y β de la sal monomesilato de imatinib, alejan a la persona medianamente versada en la materia a usar la forma cristalina α en una formulación farmacéutica, y por el contrario, promueven el uso de la forma cristalina β teniendo en cuenta sus propiedades fisicoquímicas superiores.

Adicionalmente, difiero también de la posición del Examinador cuando se limita a afirmar que D1 y D2 ya habían divulgado composiciones de imatinib con los mismos excipientes utilizados en la presente invención, argumentando que la única tarea rutinaria para la persona versada en la materia habría sido la modificación de sus cantidades, ya que tanto D1 (Ejemplo 8) como D2 (Ejemplo 4) divulgan e ilustran formulaciones farmacéuticas que contienen lactosa en un 53.7%, excipiente omitido por completo en la presente invención. Por el contrario en la presente invención se incluye HPMC como aglutinante, ingrediente excluido en D1 y D2. Normalmente, una persona medianamente versada en la materia, cautelosa de no intentar nuevas cosas a menos de encontrar una expectativa razonable de éxito, fácilmente habría creído que existe una buena razón por la cual las formulaciones de arte previo contienen tal alta cantidad de lactosa, por ejemplo, para esconder propiedades fisicoquímicas indeseadas del imatinib, y por supuesto habría

evitado intentar reducir su cantidad o incluso, retirarlo completamente de la formulación, ya que habrían simplemente podido resultar en una formulación fallida.

iii) El Examinador argumenta que la persona medianamente versada en la materia a partir de D1 y/o D2, habría podido predecir que con la forma cristalina α (más higroscópica y termodinámicamente menos estable) se habrían podido realizar composiciones farmacéuticas con una alta carga del activo, simplemente mediante el uso de técnicas rutinarias y estandarizadas en las etapas de preformulación, sin embargo, el problema técnico de las formulaciones con una alta concentración de dicho principio activo no se encontraba divulgado ni solucionado en el arte previo.

Considero respetuosamente que el análisis realizado por el Examinador es incorrecto, en tanto que aparentemente está contemplando el mismo invento para derivar la existencia de la sugerencia o razón para llegar al mismo. Esto es conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado realizado podemos citar el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el Examinador 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”² (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.

Adicionalmente, como también lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”³ Claramente en este caso, se soluciona un problema que no se encontraba resuelto, o siquiera identificado por el arte previo,

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.2.1.

³ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

mostrando en dicha solución trabajo, intelecto y creatividad, como se evidencia en los Ejemplos ilustrativos de dicho trabajo inventivo.

El Examinador debe tener en cuenta que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que la composición reivindicada existe. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes. En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental para determinar cómo realizar tabletas con una alta carga de monomesilato de imatinib (que valga resaltar no se encontraba reconocida), no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.** Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. En el presente caso, el Examinador erróneamente considera motivación suficiente para desarrollar tabletas con una alta carga del activo, que D1 de a “conocer” composiciones farmacéuticas que comprenden desde 0.0001% hasta 95% del activo (preferiblemente entre 10-90%), en donde la forma de dosificación incluye tabletas, con una simple ilustración en el Ejemplo 8, en donde la cantidad de imatinib era de 22.4%, cuando en realidad, la realización de la presente invención requirió una aproximación completamente opuesta a las enseñanzas del arte previo. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

D1 solamente divulga una formulación farmacéutica sólida en forma de tableta que contiene 22.4% de monomesilato de imatinib en forma cristalina beta. No existe referencia alguna ni a realizar una forma farmacéutica que contiene la forma cristalina α , y menos a cómo diseñar una tableta con una alta carga del fármaco (30-80%). Debido a esto, considero respetuosamente que el Examinador incurre en un error al afirmar que la simple mención general en D1 de los posibles cantidades en los que se puede encontrar el activo en la tableta (0.0001%-95%) es motivación suficiente para desarrollar de manera obvia la presente invención, desconociendo la creatividad y trabajo experimental involucrado en su desarrollo. Por su parte, y de la misma forma equivocada, el Examinador considera que la divulgación de las dos formas cristalinas (α y β) del

8

monomesilato de imatinib en D2, y una tableta que contiene 22.4% de la forma cristalina β (Ejemplo 4), es motivación suficiente para que la persona medianamente versada en la materia hubiese reemplazado la forma cristalina β por la forma cristalina α , cuando claramente en el mismo documento se identifican los problemas de estabilidad termodinámica e higroscopicidad que presenta la forma α . Contrario a lo analizado por el Examinador, siguiendo las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia se encontraría motivada a usar la forma cristalina β del monomesilato de imatinib, que presenta mejores propiedades fisicoquímicas, tiene un mejor almacenamiento y es procesada más fácilmente (página 3, primer párrafo).

De otra parte, una persona medianamente versada en el arte, con la intención de desarrollar formulaciones con una alta carga de monomesilato de imatinib, sin importar su forma cristalina, habría encontrado en D1 y/o D2 referencias de alta carga de activo únicamente en cápsulas, no en tabletas. Siempre que en el arte previo se menciona la forma farmacéutica tableta, esta presenta una baja carga de imatinib (el Ejemplo 8 de D1 y el Ejemplo 4 de D2 ilustran tabletas que contienen 22.4% de imatinib; el Ejemplo 6 de D2 y el Ejemplo 9 de D2 ilustran cápsulas que contienen cerca del 30% de imatinib; el Ejemplo 10 de D1 ilustra cuatro formulaciones de tipo cápsula, que contiene más de 50% de imatinib). Por lo tanto, es claro que el estado de la técnica ni siquiera había identificado el problema solucionado con la presente invención (producción de tabletas con una alta carga de imatinib) y menos brindaba orientación sobre un posible resultado exitoso.

Ahora bien, determinadas las diferencias técnicas entre la invención reivindicada y el arte previo más cercano, el Examinador debe realizar el "Test de Nivel Inventivo", de acuerdo con el cual debe plantearse tres preguntas con base en la información recaudada:

(i) *"¿Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?"*

(ii) *"¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?"*

(iii) *"¿de prever el resultado?"*

*Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo."*⁴

En el presente caso, las anteriores preguntas se resolverían de la siguiente manera:

(i) El arte previo más cercano a la invención reivindicada (D1 y D2) ni siquiera identifica el problema técnico solucionado con la presente invención. A pesar de que D1 y D2 proporcionen composiciones que contienen la forma cristalina β del monomesilato

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 10.2.1. Página 78.

de imatinib, nada en D1 y/o D2 identifica, enseña o siquiera sugiere que tabletas con una alta carga de la forma cristalina α fueran posibles. Es decir, nada en el arte previo disponible al momento del desarrollo de la presente invención indicaba a la persona medianamente versada en la materia cómo producir una tableta con alta carga de imatinib, puesto que toda la investigación de una formulación farmacéutica con una alta carga de imatinib se encontraba enfocada en las cápsulas.

(ii) Teniendo en cuenta que el problema al que se encuentra dirigida la presente invención no estaba siquiera identificado en el arte previo, una persona medianamente versada en la materia a la luz de las anterioridades no habría podido desarrollar la composición farmacéutica aquí reivindicada, menos aún a partir de un proceso rutinario de preformulación, como alega el Examinador. Las enseñanzas del arte previo alejaban a la persona medianamente versada en la materia del uso de la forma cristalina α del monomesilato de imatinib, y de la producción de tabletas con una alta carga del activo.

(iii) Nada en el estado de la técnica sugiere a la persona medianamente versada en la materia que las composiciones que contienen una forma cristalina con propiedades fisicoquímicas más inconvenientes (higroscopicidad, pegajosidad) y difícil procesamiento, habría sido utilizado particularmente en tabletas con una alta carga. Cuando precisamente el arte previo enseña que la mejor forma farmacéutica para altas cargas de activo es una cápsula, y que la forma cristalina β proporciona mejores resultados.

Habiendo una respuesta negativa a las preguntas (i), (ii) y (iii) del test de nivel inventivo, un Examinador de patentes necesariamente llegaría a la conclusión que la invención reúne los requisitos para ser patentable.

En conclusión, y teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, nada D1 y/o D2 enseña o incluso sugiere, en primer lugar, tabletas que contienen la forma cristalina α del monomesilato de imatinib, y menos aún ilustra, sugiere o enseña tabletas con una alta carga del activo, conocido en el arte por ser higroscópico y de difícil manejo (específicamente la forma cristalina α). Por el contrario, el arte previo describe y profundiza su divulgación en formas farmacéuticas de tipo cápsula como estrategia para aumentar la carga del activo, un activo que por demás es termodinámicamente estable y poco higroscópico –forma cristalina β –.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

10

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, respetuosamente solicito se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295