



No. 10-011475- -00004-0000

Fecha: 2013-01-25 16:30:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

As. 112.888

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **10 011 475-** solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE MEDICAMENT** Título **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE UNA SAL HIDROSOLUBLE DE VINFLUNINA.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 19646 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 30 de Octubre de 2012.

Nos permitimos presentar a consideración del señor examinador un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por 21 reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción.

En lo que respecta a la anterior reivindicación 24 objetada por corresponder a una excepción a la patentabilidad, la misma ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio con el fin de superar la objeción emitida por su despacho. De esta manera, consideramos que el nuevo pliego reivindicatorio se compone de materia plenamente patentable de acuerdo con la Decisión 486.

Ahora bien, la nueva reivindicación 1 ha sido modificada de manera tal que revela una composición farmacéutica sólida caracterizada por comprender una sal hidrosoluble de vinflunina y los siguientes ingredientes,

- 20 a 80% de por lo menos un diluyente, respecto al peso total de la composición.
- 0.5 a 10% de por lo menos un lubricante, respecto al peso total de la composición.
- 1 a 10% de por lo menos un aglutinante, respecto al peso total de la composición.
- 1 a 10% de un desintegrante, respecto al peso total de la composición.

De esta manera, damos por superadas todas las objeciones de claridad al respecto, teniendo en cuenta que se definieron debidamente las proporciones de los componentes esenciales de la invención y que las reivindicaciones dependientes definen las modalidades preferidas de cada uno de los componentes, debido a que el solicitante se encuentra en su derecho de proteger la invención de modificaciones triviales por parte de terceros.

Adicionalmente, la expresión "aproximadamente" fue eliminada del pliego reivindicatorio, en respuesta a los requerimientos de su Despacho.

Por tanto, consideramos que el alcance de las nuevas reivindicaciones se encuentra debidamente sustentado en la totalidad de las enseñanzas de la descripción, por la cual solicitamos respetuosamente aceptar el nuevo pliego reivindicatorio como claro y conciso.

Nivel inventivo

Nos permitimos exponer los argumentos mediante los cuales defendemos el nivel inventivo de la presente invención a la luz de las enseñanzas de las referencias citadas por su Despacho en el Oficio Técnico emitido, teniendo en cuenta que el problema técnico que resuelve la presente invención corresponde a la necesidad de una forma farmacéutica de vinflunina de alta estabilidad que pueda ser almacenada sin alteración alguna, por lo menos durante 24 meses, sin requerir congelamiento.

Lo anterior al tener en cuenta que el manejo y almacenamiento del compuesto vinflunina es de alta complejidad, y que es deseable en términos terapéuticos el desarrollo de una forma farmacéutica de administración oral que permita mejorar la adherencia de los pacientes a la terapia. Así, se requiere del desarrollo de una forma farmacéutica sólida que presente una biodisponibilidad absoluta de como mínimo el 50% del activo vinflunina,

para lo cual se requiere de la selección de excipientes propicios que permitan la obtención de una formulación con biodisponibilidad adecuada y con buena estabilidad, para que los mismos protejan al principio activo y no constituyan un obstáculo para la entrega del mismo al organismo, garantizando así la seguridad de los pacientes a los cuales se les administra el producto.

Para tal fin la presente invención revela una forma farmacéutica sólida que comprende una sal hidrosoluble de vinflunina en combinación con 20 a 80% de por lo menos un diluyente, 0.5 a 10% de por lo menos un lubricante, 1 a 10% de por lo menos un aglutinante y 1 a 10% de un desintegrante, que sorprendentemente presenta una buena estabilidad al ser almacenadas a 5°C durante 24 meses.

Así, los ejemplos de la descripción de la presente solicitud incluyen los resultados de diferentes pruebas de control que respaldan la idoneidad de las composiciones de la presente invención. Los ejemplos 1 a 8 incluyen los resultados de las pruebas de disolución in vitro, de acuerdo a los lineamientos de la Farmacopea Europea, realizadas a diferentes formulaciones de la invención, en donde se puede observar que tras 15 minutos de ensayo, en la mayoría de los casos, la totalidad del principio activo se encuentra disuelto, lo cual constituye un comportamiento altamente deseable.

Adicionalmente, en el ejemplo 1 se llevaron a cabo ensayos de estabilidad a 5°C y 25°C, de las formas farmacéuticas selladas, para lo cual las mismas se almacenaron durante 3 meses a 5 °C a y humedad externa de 20%, y a 25 °C a una humedad externa de 60%, obteniéndose los siguientes resultados,

	Ditartrato de Vinflunina	Cápsula A	Cápsula B
Cambio en niveles de impureza a 5°C	+0.8	+0.2	+0.2
Cambio en niveles de impureza a 25°C	+1.9	+1.0	+1.1

Por tanto, las formulaciones de la invención representan una protección para el principio activo almacenado, siendo deseable tal almacenamiento a 5°C.

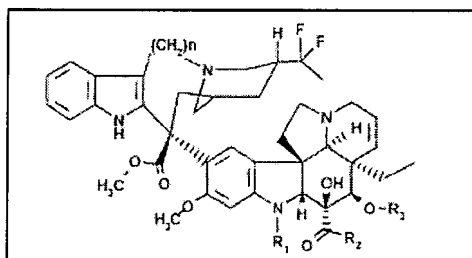
Finalmente, se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad en 20 pacientes que recibieron dosis de 120 mg/m² de área corporal, encontrándose que las composiciones de la presente invención presentan una biodisponibilidad absoluta mayor al 50%, más exactamente de 57.3%, lo cual cumple con los objetivos de la presente solicitud.

Así las cosas, consideramos que ninguna de las referencias citadas D1 a D3 enseña, ni sugieren, la combinación específica de ingredientes que permitiría al normalmente versado en la materia obtener **formas farmacéuticas sólidas de vinflunina** con los parámetros de estabilidad y biodisponibilidad requeridos para la administración oral del principio activo en mención.

Como primera medida, **D1 (WO2007071648)** centra la materia revelada en nuevas formas cristalinas de vinflunina, y el proceso de obtención de las mismas, en donde se llevó a cabo la cristalización de ditartrato de vinflunina mediante el empleo de un sistema solvente. Así, D1 reivindica una forma cristalina de ditartrato de vinflunina en forma hidratada que presenta picos de absorción definidos tanto en espectro infrarrojo como en espectro de difracción por rayos X.

Por otra parte, **D2 (WO2005070425)** presenta una invención que se relaciona con una composición farmacéutica de vinflunina líquida apta para la administración parenteral, al considerar que el desarrollo de formulaciones inyectables de vinflunina presenta problemas técnicos derivados de la estabilidad del principio activo en solución acuosa, por lo que en el arte previo se encontraba disponible únicamente la forma liofilizada para ser reconstituida previa aplicación. De esta manera, D2 reivindica una composición en forma de **solución acuosa** estable que se caracteriza por ser estéril y presentar un pH entre 3 y 4.

Finalmente, el documento **D3 (EP1764368)** se centra en revelar derivados de los alcaloides de la Vinca, de la siguiente fórmula general, revelando además los métodos de obtención de los mismos.



En este orden de ideas, es claro que ninguna de las referencias D1 a D3 contemplan la estabilidad de la vinflunina en una **forma farmacéutica sólida**, y mucho menos la biodisponibilidad de dichos productos, pues como se expuso anteriormente, las referencias se centran en (i) el proceso de obtención de compuesto vinflunina, (ii) en la generación de

formas cristalinas de sales de vinflunina y (iii) en la estabilidad del principio activo en solución acuosa.

Lo anterior teniendo en cuenta que la vinflunina presenta una baja estabilidad en forma sólida, por lo que los liofilizados objeto de posterior reconstitución requieren almacenarse bajo estricto congelamiento, con el fin de evitar la descomposición del activo o la contaminación del mismo.

Por tanto, ninguna de las referencias mencionadas brinda las herramientas para la obtención de una composición **sólida** de vinflunina que se caracterice por presentar las siguientes ventajas:

- i. alta estabilidad, sin necesidad de almacenarse en congelación, y
- ii. biodisponibilidad absoluta de por lo menos el 50%,

más aún cuando los problemas técnicos de las referencias citadas se centran en aspectos estructurales de tal principio activo, o en la estabilidad de las composiciones en solución acuosa.

Las citadas ventajas constituyen un aporte verdaderamente sustancial al estado de la técnica ya que se abre una nueva posibilidad en la formulación de este principio activo el cual no estaba ni remotamente sugerido en el arte previo. Además cumple con los uno de los indicios de nivel inventivo del instructivo de patentabilidad como sigue:

- a. Problema técnico sin resolver antes de la invención.
- b. Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.

Lo anterior por cuanto la formulación de una forma farmacéutica de vinflunina no se había resuelto anteriormente y porque, en efecto, representa un avance tecnológico importante al prescindir de los problemas del arte previo relacionados con la elevada complejidad en el manejo y adecuación del principio activo vinflunina, así como los problemas derivados de la adherencia terapéutica de este principio activos en los pacientes oncológicos.

Lo anterior puede corroborarse claramente en el oficio técnico en donde el mismo examinador establece claramente que ninguna de las anterioridades presentan una composición en forma farmacéutica sólida al comparar la invención frente a dicho arte previo.

Por lo tanto, consideramos que la presente invención si corresponde a un avance tecnológico importante en el estado de la técnica y por lo tanto se debe reconocer su carácter inventivo.

Así, es claro que el normalmente versado en la materia enfrentado a la necesidad de brindar una **forma farmacéutica sólida** de administración oral de vinflunina para mejorar la adherencia al tratamiento oncológico, no encontraría ninguna motivación en las referencias D1 a D3, que no contemplan siquiera los aspectos de estabilidad en almacenamiento y la baja biodisponibilidad del principio activo administrado por vía oral, y por tanto no sugieren la combinación de una sal hidrosoluble de vinflunina con 20 a 80% de por lo menos un diluyente, 0.5 a 10% de por lo menos un lubricante, 1 a 10% de por lo menos un aglutinante y 1 a 10% de un desintegrante, para obtener una composición de administración oral que presente una biodisponibilidad de por lo menos 50% de vinflunina.

De esta manera, consideramos que las diferencias establecidas por el señor Examinador en el análisis de nivel inventivo, son precisamente lo que radica en la solución al problema técnico propuesto por la presente solicitud,

"La diferencia entre la invención y D1 consiste en que la sal no está en composición"

"La diferencia entre la invención y D2 consiste en que la composición es líquida y no sólida"

"La diferencia entre la invención y D3 consiste en que la composición en que composición es líquida y no sólida"

Además, en el cuadro comparativo mostrado por el señor Examinador, se ve claramente que **ninguna** de las anterioridades menciona la composición farmacéutica se encuentre en estado sólido, que es precisamente la solución al problema técnico que propone la

invención, por lo que una simple combinación de sus enseñanzas no permitiría obtener la presente invención y su nivel inventivo es más que obvio.

En este orden de ideas, es claro que la presente invención corresponde a un aporte al arte previo al solucionar los problemas de estabilidad y biodisponibilidad del principio activo vinflunina. Por lo que consideramos que el señor Examinador presenta un análisis altamente subjetivo de la presente invención al asegurar lo siguiente,

"El técnico medio en la materia al conocer que las composiciones sólidas son más estables que las líquidas, y al conocer la baja estabilidad del compuesto vinflunina estaría motivado por sus conocimientos a buscar la formulación para lograr dicha composición en la composición de D3 o D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Así mismo, la sal de D1 brinda una nueva enseñanza que el técnico puede aprovechar para formular estas composiciones sales estables en forma sólida. Por lo cual se considera obvia"

Al respecto, es claro que el señor Examinador no está teniendo en cuenta que para que sea viable la administración de un producto por vía oral debe garantizarse que la forma farmacéutica final permita la liberación y posterior disolución del principio activo en el tracto gastrointestinal, para que el mismo sea absorbido y posteriormente alcance concentraciones terapéuticas en el torrente sanguíneo, generando como consecuencias el efecto farmacológico deseado. Así, no basta con conocer el principio activo aislado, sino que se requiere de la aplicación de conocimientos muy específicos que permitan el diseño y desarrollo de una formulación farmacéutica adecuada que contenga a dicho ingrediente activo.

De esta manera, el diseño de la presente composición requirió de la aplicación de un gran esfuerzo, que lleva ligada la actividad inventiva, para solucionar el problema técnico propuesto, y así realizar una selección puntual de excipientes, entre todos los excipientes existentes, que sean adecuados para asegurar, entre otras propiedades, la estabilidad y la biodisponibilidad de una sal hidrosoluble de vinflunina, al tener en cuenta que ninguna referencia del arte previo contempla enseñanzas o sugerencias para el diseño y desarrollo de la composición acá reivindicada.

En conclusión, consideramos que el señor Examinador sobre simplificó el aporte de la presente invención al arte previo, al asegurar que cualquier versado en la materia se encontraría en capacidad de desarrollar la composición de la presente invención, sin requerir de enseñanzas o sugerencias puntuales, por lo que nos permitimos expresar nuestro total desacuerdo, al tener en cuenta que para emitir dichas afirmaciones debe contar con el sustento bibliográfico requerido para demostrar como el normalmente versado en la materia habría optado por realizar la selección de ingredientes acá reivindicados a partir del arte previo, para hacer obvia la presente invención, y no solo basarse en apreciaciones personales.

Lo anterior no va con los lineamientos del examen de nivel inventivo del instructivo de patentes como sigue:

*"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo **debe probarse** con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. El método para examinar el Nivel Inventivo será el método problema solución".*

*"El examinador debe presentar los documentos relevantes que anulan el nivel inventivo de la invención en estudio y el examen de **cómo las divulgaciones previas inducen** a la persona del oficio normalmente versada en la materia a realizar la invención sin que se hubiese requerido de su parte investigación alguna".(negrilla fuera de texto)*

De lo anterior se desprende que la invención no era obvia teniendo en cuenta que ninguno de los documentos D1 a D3 divulga una composición de vinflunina en forma farmacéutica sólida. De tal manera que al ser esta la diferencia entre la invención y todo el arte previo no vemos a partir de qué enseñanzas el estado de la técnica inducía al versado en la materia para obtener la invención reivindicada.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Del Señor Director

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica estable que comprende una sal hidrosoluble de vinflunina y
 - 20 a 80% de por lo menos un diluyente, respecto al peso total de la composición.
 - 0.5 a 10% de por lo menos un lubricante, respecto al peso total de la composición.
 - 1 a 10% de por lo menos un aglutinante, respecto al peso total de la composición.
 - 1 a 10% de un desintegrante, respecto al peso total de la composición.

en donde dicha composición se encuentra en forma sólida.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diluyente se elige de azúcares, preferiblemente sacarosa, fructosa, glucosa, polioles, preferiblemente manitol, xilitol, sorbitol, maltitol, lactitol, polisacáridos, almidones naturales o pregelatinizados, maltodextrinas, ciclodextrinas, compuestos minerales, fosfato dicálcico o tricálcico dihidratado o anhidro, derivados de celulosa, preferiblemente celulosa microcristalina, lactosas monohidratadas o anhidras, así como sus mezclas, y es preferiblemente elegido de fosfato dicálcico dihidratado, manitol, almidón de maíz pregelatinizado, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.
3. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el lubricante se elige de sales de ácido graso, preferiblemente estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio, estearato de sorbitán, estearato de zinc, ésteres de ácidos grasos, preferiblemente behenato de glicerol, monoestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, ácido estéarico, estearil alcohol, aceites de ricino hidrogenados o no hidrogenados, aceites vegetales hidrogenados, aceite de maíz, benzoato de sodio, talco, estearil-fumarato de sodio, triglicéridos de ácidos grasos, polietilenglicol y sus derivados, así como mezclas de los mismos, y preferiblemente es estearato de magnesio.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diluyente consiste de una mezcla de celulosa microcristalina y un compuesto seleccionado de D-manitol, almidón de maíz y fosfato dicálcico dihidratado.

- 11
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción del diluyente está entre 30 y 60%, preferiblemente igual a 56% o 40% o 36%.
 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción del lubricante está entre 1 y 5% del peso total de la composición, preferiblemente igual a 1.5% o 2.5%.
 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aglutinante se elige de derivados de celulosa, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa, de polivinilpirrolidona, gomas, preferiblemente goma guar, goma tragacanto, goma arábica, goma xantano, azúcares, sacarosa o glucosa, gelatina, polietilenglicol, o un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato, así como sus mezclas, y aún más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa.
 8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción de aglutinante es igual a 5%.
 9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el desintegrante se elige de carmelosa de sodio, carmelosa de calcio, celulosa, derivados de almidón, preferiblemente carboximetil almidón, almidones pregelatinizados, almidones naturales, derivados de polivinilpirrolidona, preferiblemente crospovidona o copovidona, así como sus mezclas y preferiblemente es crospovidona, carboximetil almidón sodico o croscarmelosa de sodio, y aun mas preferiblemente croscarmelosa de sodio.
 10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la proporción de desintegrante está entre 2 y 8%, y preferiblemente igual a 5% o 7%.
 11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición incluye un agente fluidificante.
 12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente fluidificante se elige de sílices coloidales hidrofílicas o hidrofóbicas, hidratadas o anhidras, y preferiblemente es una sílice coloidal dihidratada hidrofílica.

- 12
13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, en donde la proporción total de agente fluidificante y/o lubricante está entre 0.2 y 5% del peso total de la composición, preferiblemente igual a 1.75% o 2.25%.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición contiene en peso:
- 53% de diluyente, preferiblemente 32% de D-manitol y 21% de celulosa microcristalina, o preferiblemente 32% de fosfato de calcio dihidratado y 21% de celulosa microcristalina;
 - 5% de aglutinante, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa;
 - 5% de desintegrante, preferiblemente croscarmelosa de sodio;
 - 0.25% de agente fluidificante, preferiblemente sílice coloidal dihidratada;
 - 1.5% de lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición contiene en peso:
- 40% de diluyente, preferiblemente 24% de D-manitol y 16% de celulosa microcristalina;
 - 5% de aglutinante, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa;
 - 5% de desintegrante, preferiblemente croscarmelosa de sodio;
 - 0.25% de agente fluidificante, preferiblemente sílice coloidal dihidratada;
 - 1.5% de lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición contiene en peso:
- 36% de diluyente, preferiblemente 22% de D- manitol y 14 % de celulosa microcristalina;
 - 5% de aglutinante, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa;
 - 7% de desintegrante, preferiblemente croscarmelosa de sodio;
 - 0.25% de agente fluidificante, preferiblemente sílice coloidal dihidratada;
 - 2% de lubricante, preferiblemente estearato de magnesio.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de un polvo o gránulos.
18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes compactada en tabletas.

19. La composición de acuerdo con la reivindicación 17 distribuida en cápsulas de polímero, preferiblemente seleccionado de gelatina, de hidroxipropilmetilcelulosa y pululano.
20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la composición contiene 5 a 80% en peso de una sal hidrosoluble de vinflunina, preferiblemente 20 a 60%, preferiblemente 30 a 50%, y más preferiblemente alrededor de 35%.
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal hidrosoluble de vinflunina es ditartrato de vinflunina.