

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035469-00009-0000

Fecha: 2013-01-23 16:33:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Re: Expediente No. 10-035.469

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "FORMULACIONES
CONCENTRADAS QUE CONTIENEN 2-((S)-1-(7-((PIRIDIN-OXIDO-3-
IL)METILAMINO)-3-ETILPIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-5-IL)PIPERIDIN-2-
IL)ETANOL, ACTIVAS COMO INHIBIDOR DE QUINASA DEPENDIENTE DE
CICLINA"

Solicitante: SCHERING CORPORATION

Nuestra Ref.: P2010/000034

RESPUESTA AL OFICIO No. 15926, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 436
DE FECHA 11 DE SEPTIEMBRE 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 presentado el 21 de junio 2010.

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

- se eliminan las Reivindicaciones originales 1-23;

- se introduce la nueva Reivindicación 1, la cual encuentra soporte en la página 11, líneas 17-19 y 30 y en la página 12, líneas 1-4 del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 2, la cual encuentra soporte en la página 5, líneas 14-16 del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 3, la cual encuentra soporte en las páginas 11-12 del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 4, la cual encuentra soporte en la página 7, líneas 24-31 del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 5, la cual encuentra soporte en la página 9, líneas 2-3 y en la Figura 2C del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 6, la cual encuentra soporte en la página 8, líneas 29-31 y en la Figura 2B del Capítulo Descriptivo;
- se introduce la nueva Reivindicación 7, la cual encuentra soporte en la página 12, líneas 11-26 del Capítulo Descriptivo;
- se eliminan completamente las expresiones “proporcionando al menos una conducta PK y/o AUC...”, “proporciona las curvas AUC”, “proporciona el perfil PK”, “proporciona un PK..., un Cmax..., y/o un AUC...”, “ilustrado en la Figura ...”, “mostrado en la Figura...”, “mostrado en cualquiera de las Figuras ...” y “mostrado en la Tabla”.

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, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 8 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 8 fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que el título de la solicitud hace alusión a temas que están excluidos y exceptuados de patentabilidad. La Examinadora sugiere ajustarlo a la categoría de producto.

b- Atendiendo la observación de la Examinadora, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“FORMULACIONES CONCENTRADAS QUE CONTIENEN 2-((S)-1-(7-((PIRIDIN-OXIDO-3-IL)METILAMINO)-3-ETILPIRAZOLO[1,5-A]PIRIMIDIN-5-IL)PIPERIDIN-2-IL)ETANOL, ACTIVAS COMO INHIBIDOR DE QUINASA DEPENDIENTE DE CICLINA”

4. a- i) La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es clara porque hace referencia al compuesto de Fórmula II, pero en el Capítulo Reivindicatorio no se indica su estructura. La Examinadora recomienda indicar la estructura o el nombre del compuesto de Fórmula II en el Capítulo Reivindicatorio.

ii) Adicionalmente, la Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 1, 2, 12 y 15-24 no son claras cuando emplean los términos “proporcionando al menos una conducta PK y/o AUC...”, “proporciona las curvas AUC”, “proporciona el perfil PK”, “proporciona un PK..., un Cmax..., y/o un AUC...” porque son resultados a alcanzar y no definen el producto. La Examinadora recomienda reemplazarlos por características esenciales, estructurales o funcionales.

De otra parte, la Examinadora señala que las Reivindicaciones 1, 2, 12, 13, 23 y 24 no son claras porque hacen referencia a los dibujos según las expresiones “ilustrado en la Figura ...”, “mostrado en la Figura...” o “mostrado en cualquiera de las Figuras ...”, “mostrado en la Tabla...”. La Examinadora sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

iii) A su vez, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 7 no es clara porque hace referencia a un proceso para preparar un concentrado del compuesto de Fórmula II, pero no expresa de manera explícita que ese concentrado sea la formulación de la Reivindicación 1.

iv) Además, la Examinadora señala que la Reivindicación 7 presenta una exclusión a lo presentado en la Reivindicación 1, pues en ésta se establece que la formulación del compuesto de Fórmula II tiene un pH entre 3.4 y 5, mientras en la Reivindicación 7 se dice que el pH de la formulación es entre 3 y 5.1. La Examinadora solicita hacer la aclaración respectiva.

v) Finalmente, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 8 no es clara porque hace referencia al método de administración de la formulación de la invención. La Examinadora recomienda eliminar la Reivindicación del Capítulo Reivindicatorio.

b- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tal como se explica en el punto 1 del presente memorial.

i) En particular, en la nueva Reivindicación 1 se incluyó la estructura del compuesto de Fórmula II y los rangos de pH de la solución amortiguadora se ajustaron de acuerdo al alcance de la nueva Reivindicación 1.

ii) Adicionalmente, atendiendo a las sugerencias de la Examinadora, las expresiones “proporcionando al menos una conducta PK y/o AUC...”, “proporciona las curvas AUC”, “proporciona el perfil PK”, “proporciona un PK..., un Cmax..., y/o un AUC...”, “ilustrado en la Figura ...”, “mostrado en la Figura...”, “mostrado en cualquiera de las Figuras ...” y “mostrado en la Tabla...” fueron eliminadas completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Adicionalmente, las Reivindicaciones 7 y 8 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad y permitiéndolo a la persona del oficio normalmente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- La Examinadora señala que las patentes US2004/209878 (D1) y US5914323 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora señala que D1 divulga una formulación infundible que comprende el compuesto de Fórmula II de la presente invención en una solución amortiguadora.

Además, la Examinadora señala que la diferencia entre D1 y la presente invención es que divulga de manera específica que la solución amortiguadora tiene un pH entre 3.4 y 5.

De otro lado, la Examinadora señala que D2 divulga formulaciones infundibles por vía intravenosa que comprende alendronato sódico en una solución amortiguada con un pH entre 4 y 6, y su método de preparación.

A su vez, la Examinadora señala que constituye las prácticas rutinarias de la persona medianamente versada en la materia la determinación de la solubilidad de fármacos en diferentes solventes, así como la utilización de soluciones amortiguadoras para mejorar la solubilidad de algunos fármacos. La Examinadora argumenta que D2 enseña que la solución amortiguadora de citrato de sodio-ácido cítrico contribuye a mejorar la solubilidad de un principio activo, preferiblemente en un pH entre 4-6.

Así, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia se vería suficientemente motivada para emplear soluciones amortiguadoras, a la luz de las enseñanzas de D2, para mejorar la solubilidad del compuesto de Fórmula II en la formulación de D1, derivando de manera obvia el objeto de la presente solicitud.

Además, la Examinadora señala que D2 divulga que la proporción de principio activo-buffer citrato de sodio-ácido cítrico es 1:0.5 a 1:50, específicamente entre 1:1 y 1:10 para mantener el pH entre 4 y 8; que el principio activo se encuentra en una cantidad de 0.5-10 mg/mL; que la solución amortiguadora está en una cantidad de 5-50 mg/mL de citrato de sodio por 1 a 15 mg/mL de ácido cítrico; que para modificar la tonicidad de las soluciones amortiguadoras se emplea cloruro de sodio y que en la preparación de la solución, el principio activo se disuelve en una solución amortiguadora que comprende citrato de sodio, ácido cítrico y cloruro de sodio.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular la nueva Reivindicación 1, la cual se limitó únicamente a un concentrado que comprende 5mg/ml de un compuesto de formula II, en una solución amortiguada que contiene acido cítrico y citrato de sodio, que tiene un pH entre 3 y 5.

ii) Ahora bien, en cuanto a D1, si bien este documento divulga particularmente el compuesto de Fórmula II de la presente invención en el ejemplo 1000, D1 también incluye alrededor de 1200 ejemplos, sin dar indicación particular alguna sobre el compuesto de Fórmula II de interés en la presente invención y menos aún sobre formulaciones concentradas del mismo. Es decir, nada en D1 enseña o siquiera sugiere composiciones

concentradas que particularmente contengan 5mg/mL del principio activo y mucho menos que dicho principio activo se encuentre en una solución amortiguadora compuesta por ácido cítrico a un pH específico entre 3 a 5.

Es más, a la luz de D1, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación alguna para elegir en particular el compuesto de Fórmula II de interés en la presente invención y formulaciones del mismo, sino que realizaría investigaciones y desarrollos cualquiera de los **millones de compuestos** resultantes de las extensas e innumerables combinaciones que divulga D1, formar compuestos derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidina. Por tanto, nada en D1 sugiere o motiva el uso particular del compuesto de Fórmula II en una formulación concentrada que contenga las características particulares de dosis y pH aquí reclamadas.

iii) De otra parte, ninguna de las composiciones intravenosas de D1 motivarían a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente la composición de la presente invención, ni mucho menos que dicha combinación particular de elementos presentara efectos sorprendentes e inesperados. Es decir, la presente invención permite que la formulación concentrada aquí reivindicada, que contiene específicamente la cantidad deseada de principio activo, pueda ser diluida en una bolsa estándar intravenosa de 250 mL de solución salina al 0.9%. De esta manera, la presente invención proporciona una composición **completamente estable** con la concentración **necesaria** de principio activo de tal forma que se acomode adecuadamente en el espacio disponible de la bolsa salina de 250 mL.

Evidentemente, nada en D1 proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan clara e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar la composición concentrada de la presente invención y que necesariamente tenga las propiedades sorprendentes e inesperadas descritas anteriormente.

iv) A su vez, D2 divulga formulaciones intravenosas de alendronato, para el tratamiento de trastornos óseos. En particular, D2 proporciona enseñanzas y sugerencias para desarrollar formulaciones intravenosas alternativas de alendronato y compuestos estructuralmente cercanos.

Evidentemente, D2 se encuentra completamente alejado de la presente invención, puesto que nada en D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que pudieran llevar a la persona medianamente

versada en la materia a utilizar un derivado de pirazolo[1,5-a]pirimidina, y mucho menos el compuesto de Fórmula II de la presente invención.

De hecho, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2 habría estado motivada a desarrollar y obtener formulaciones intravenosas completamente diferentes a las reclamadas en la presente invención, sin mencionar que el alendronato y el compuesto de Fórmula II aquí reclamado, presentan actividades farmacológicas y terapéuticas totalmente diferentes. Nada en D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que puedan conducir inequívocamente a la obtención de formulaciones concentradas con una cantidad particular del compuesto de Fórmula II y mucho menos que dicha formulación pueda ser infundida en una bolsa intravenosa de 250 mL.

v) Adicionalmente, con el ánimo de brindar mayor evidencia sobre el nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los ensayos biológicos del Capítulo Descriptivo (Páginas 17-33), particularmente sobre las Tablas I y II, en donde se describen los valores de actividad inhibitoria sobre quinasas del compuesto de Fórmula II de la presente solicitud expresados como IC₅₀ e índice terapéutico, los cuales evidencian los efectos sorprendentes e inesperados de las composiciones concentradas aquí reclamadas, así:

TABLE I

Compound	A/CDK2 IC ₅₀ (μM)	In-Cell IC ₅₀ (Thymidine; μM)	MTD* (mg/kg)	MED* (mg/kg)	Therapeutic index (MTD/MED)
Formula III	0.012	0.07	<10	10	<1
Formula II	0.001	0.004	60	5	12
*Dosage based on a dosing regime of once per day, intraperitoneal (IP)..					

TABLE II

Tumor Model	% inhibition observed at dosage of 5 mg/kg Formula II	% inhibition observed at dosage of 5 mg/kg Formula II	% inhibition observed with benchmark cytotoxic agent
RPMI 8226	135 (regression)	150 (regression)	62 (bortezomib)
A549 NSCLC	73	160 (regression)	0 (paclitaxel)
NCI H460	45	90	5 (paclitaxel)
PC3 (prostate)	93	95 (regression)	65 (paclitaxel)
H82 (SCLC)	56	65	40 (carboplatin)
SW527 (breast)	12	82	31 (paclitaxel)
MDA MB231 (breast)	52	70	68 (paclitaxel)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Como se desprende de las tablas anteriores, los resultados demuestran una sorprendente e inesperada afinidad e inhibición de CDK del orden micromolar del compuesto de Fórmula II aquí reivindicado, lo que en términos bioquímicos representa una unión mucho más estable por dichas enzimas, lo cual se traduce en la disminución de trastornos y afecciones cancerígenas relacionadas en el paciente. Vale la pena recordar que la afinidad y/o inhibición de un compuesto por una enzima o sustrato es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de IC_{50} y mayor inhibición de la proteína, hay mayor actividad terapéutica.

Así las cosas, los valores obtenidos de IC_{50} para las composiciones de la presente solicitud, evidencian efectos sorprendentes e inesperados, ya que demuestran una gran afinidad por CDK, lo cual no fue sugerido ni motivado por el arte previo, puesto que el arte previo citado por la Examinadora ni siquiera ilustra ejemplos o proporciona datos o información biológica alguna sobre el grado de afinidad que pudieran llegar a tener los compuestos allí divulgados, ni mucho menos que la dosificación aquí reclamada pudiera presentar dichos efectos sorprendentes.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando las combinaciones presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹. De acuerdo a estos lineamientos, y adicional al hecho que las composiciones concentradas de la presente invención no pueden ser derivadas de manera obvia a partir de D1-D2, la actividad específica inhibitoria, también impredecible, es un signo indiscutible del nivel inventivo de los presentes compuestos.

vi) En conclusión, nada en el arte previo citado por la Examinadora proporciona motivación alguna para desarrollar el concentrado que comprende 5mg/ml de un compuesto de formula II, en una solución amortiguada que contiene acido cítrico y citrato de sodio, que tiene un pH entre 3 y 5 aquí reivindicado, y mucho menos proporciona esperanza de éxito alguna respecto a su actividad inesperada y sorprendente sobre CDK ilustrada en las Tablas 1 y 2. Por lo tanto, nada en el arte previo citado por la Examinadora proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia y sin esfuerzo intelectual la materia reclamada en la presente invención, por lo que reviste nivel inventivo.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

9

6. 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.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

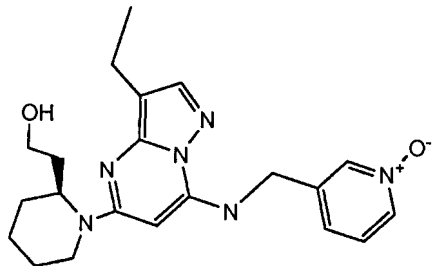
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

10

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un concentrado que comprende 5mg/ml de un compuesto de formula II:



Formula II;

en una solución amortiguada que contiene ácido cítrico y citrato de sodio, que tiene un pH entre 3 y 5.

2. El concentrado de la Reivindicación 1, en donde la proporción molar del compuesto de Formula II, frente al citrato de sodio y al ácido cítrico es de 1:3.7:8.8.
3. Un proceso para la elaboración del concentrado de las Reivindicaciones 1 o 2, el cual comprende disolver el compuesto de Formula II en la solución amortiguada y ajustar el pH entre 3 y 5.
4. Una formulación infundible por vía intravenosa que comprende el compuesto de Formula II, una solución amortiguada que comprende ácido cítrico y citrato de sodio, y cloruro de sodio, la formulación que tiene un pH entre pH 3.4 y pH 5, y que proporciona una dosis entre 0.33 mg/m² y 58 mg/m² del compuesto de Formula II.
5. La formulación infundible por vía intravenosa de la Reivindicación 4, en donde la dosis está entre 1.85 y 58 mg/m².
6. La formulación infundible por vía intravenosa de la Reivindicación 4, en donde la dosis está entre 0.33 y 41.4 mg/m².
7. Un proceso para elaborar la formulación infundible por vía intravenosa de cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, la cual comprende administrar el concentrado de la Reivindicación 1 o 2 con el contenido de una bolsa de solución salina estándar intravenosa y ajustar el pH entre 3.4 y 5.
