

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134209-00009-0000

Fecha: 2013-03-18 16:28:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente N° 10-134.209

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNA SAL, HIDRÓGENO SULFATO DEL ÁCIDO 6-(4-BROMO-2-CLORO-FENILAMINO)-7-FLUORO-3-METIL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXILICO Y UN VEHICULO MATRIZ”

Solicitante: ASTRAZENECA AB y ARRAY BIOPHARMA, INC.

Nuestra Ref: P2010/000138

RESPUESTA AL OFICIO No. 2010, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 444

DE FECHA 06 DE NOVIEMBRE 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 al momento de radicar la solicitud.

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

- se modificó la Reivindicación 1 de forma tal que se eliminó el término “grasas duras” (numeral d del Capítulo Reivindicatorio original) y se especificaron los

glicéridos poliglicolizados del numeral (b), lo cual encuentra sustento en la página 7, líneas 16 a 24 de la Descripción;

- se eliminaron las Reivindicaciones 17 y 18.

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

2. a- El Examinador sugiere modificar el título de la solicitud.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, se modifica el título de la solicitud por el siguiente:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNA SAL HIDRÓGENO SULFATO DEL ÁCIDO 6-(4-BROMO-2-CLORO-FENILAMINO)-7-FLUORO-3-METIL-3H-BENZOIMIDAZOL-5-CARBOXILICO (2-HIDROXI-ETOXI)-AMIDA Y UN VEHICULO MATRIZ”

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 17 reclama materia no patentable.

b- Considero superada esta objeción en tanto que la Reivindicación 17 fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4 a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 no es clara porque contiene dos partes caracterizantes.

b- Al respecto, me permito señalar muy respetuosamente que la Reivindicación 1, tal y como se encuentra redactada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado permite determinar de manera clara e inequívoca la materia reivindicada.

La Reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida, y una matriz portadora, donde la matriz portadora consiste

esencialmente en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados de los grupos:

- a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- b) glicéridos poliglicolizados seleccionados de caprilocaproil macroglicéridos, oleil macroglicéridos, linoleil macroglicéridos, lauril macroglicéridos y estearil macroglicéridos; y
- c) polietileno glicoles (PEGs);

Así, para la una persona medianamente versada en la materia, es claro que la nueva Reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agente activo y una matriz de soporte, donde la matriz de soporte consiste esencialmente en uno o más componentes mencionados en los numerales (a), (b) y (c), lo cual permite establecer plenamente el alcance de la protección solicitada.

5. a- El Examinador indica que expresiones como "consiste esencialmente en uno o más vehículos..." y "consiste esencialmente en uno o ambos portadores...", no definen adecuadamente la materia a proteger ni limita su alcance. De igual forma, el Examinador señala que los términos "glicéridos poliglicolizados" y "grasas duras" son muy amplios.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminó el término "grasas duras" y se limitaron los glicéridos poliglicolizados de la matriz portadora a los ahora indicados en el literal (b).

En cuanto a la falta de claridad de las expresiones señaladas por el Examinador, es importante resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Así, dentro del concepto inventivo desarrollado se contemplan modalidades en las que las composiciones de interés pueden o no incluir uno o varios componentes en la matriz portadora, por tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los límites de la protección solicitada. En este sentido, llamo respetuosamente la

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

atención del Examinador sobre los Ejemplos 5 y 7, los cuales contienen resultados de disolución para las formulaciones elaboradas utilizando diferentes tipos de matriz de vehículo. Los resultados indican que el compuesto activo está sustancialmente presente en su forma de sulfato de hidrógeno (es decir, como agente) en todas las formulaciones. Estas formulaciones son todas estables. Las reivindicaciones están debidamente soportadas por la divulgación del Capítulo Descriptivo.

6. a- El Examinador señala que la referencia a Lauril Macrogol 32 en las Reivindicaciones 4 y 5 corresponde a una marca registrada. Además, el Examinador afirma que las Reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque no definen adecuadamente la materia que se desea proteger.

b- i) En respuesta, me permito señalar que Lauril Macrogol 32 no es una marca registrada. Como se indica en las páginas 7 y 8 de la memoria descriptiva, este es un nombre internacionalmente aceptado especificado en la Farmacopea Europea (ver Pharm Eur sexta edición 2008). El Lauril Macrogol-32 Glicéridos (Gelucire 44/14 o Acconon® C-44, EP) es un glicérido poliglicolizado saturado que consiste en mono, di y triglicéridos y en ácidos mono y digrasos de polietileno glicol (PEG).

ii) En cuanto a las Reivindicaciones 10 y 11, me permito recalcar que estas son dependientes de la Reivindicación 1, la cual define las características esenciales estructurales de las composiciones reclamadas. Ahora bien, características adicionales como que la composición es semisólida, o que la sal se disperse en forma de partículas finamente divididas en la matriz portadora, son modalidades preferidas de la invención que el inventor tiene derecho a reclamar, ya que forman parte del concepto inventivo desarrollado. Por su propia naturaleza, las reivindicaciones dependientes contienen toda la materia de las reivindicaciones de las cuales dependen, esto es, en el presente caso, las características estructurales esenciales novedosas e inventivas de la invención.

Las Reivindicaciones dependientes además de ser claras y concisas están debidamente sustentadas en la descripción. En particular, la Reivindicación 10 indica que la composición farmacéutica es semisólida o sólida a temperatura ambiente, lo cual es de fácil comprensión y entendimiento para una persona medianamente versada en la materia. Es más, la descripción proporciona definiciones de estos términos (página 16 líneas 4-12): "Como es usado aquí, el término "semisólido" describe un componente o composición, que tiene una rigidez y viscosidad

intermedia entre un sólido y un líquido. Un semisólido no fluye como un polvo y no es líquido a temperatura ambiente (es decir, tiene un punto de fusión por encima de la temperatura ambiente). Como es usado aquí, el término "solidificar" significa formar un sólido o semisólido. La temperatura ambiente se da por entendido que significa una temperatura en el rango de 18 a 23°C."

De igual manera, en la composición farmacéutica de la Reivindicación 11, el agente se dispersa en forma de partículas finamente divididas que se distribuyen a lo largo de la fase que comprende la matriz de soporte. La descripción proporciona una definición completa de esta función (página 14, líneas 16 a 30).

7. a- El Examinador argumenta que el documento WO2007076245 (D1) y el texto "Handbook of Pharmaceutical Excipients"¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 describe composiciones farmacéuticas de 6 - (4-bromo-2-cloro-fenilamino) -7 - fluoro -3 - metil-3H-benzoimidazol -5 - ácido carboxílico (2 hidroxietoxi)-amida (párrafo 20) para la administración oral donde dicho compuesto se encuentra disperso en excipientes farmacéuticamente aceptables (ejemplo 3).

El Examinador afirma que la diferencia entre la invención y las composiciones de D1 consiste en que la invención especifica los vehículos farmacéuticamente aceptables indicados en los literales a), b), c) y d) y que el efecto que logra esa diferencia es otorgar a la sal una mayor estabilidad durante el procesamiento y el almacenamiento.

Adicionalmente, el Examinador menciona que D2 describe el uso de dichos excipientes, tales como polietilenglicol (páginas 119 a 124, páginas 545 a 550), triglicéridos y poliglicósidos para mejorar la estabilidad del ingrediente activo (páginas 125 a 128, páginas 24 y 27) como excipientes que producen efectos positivos en la estabilidad (páginas 129 a 131, páginas 453 a 456).

¹ Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th Ed. Monographs Aliphatic Polyesters, Polyethylene Glycol. Páginas 24-27, 545-550.

El Examinador concluye que una persona normalmente versada en la materia, una vez planteado el problema de la presente solicitud, habría incluido excipientes tales como polietilenglicol y los poliglicósidos descritos en el documento D2, en la composición conocida en D1 para llegar así al objeto de la presente solicitud y por lo tanto, se considera obvia.

b- Al respecto me permito resaltar que contrario a lo manifestado por el Examinador, las composiciones de la presente invención no se derivan de manera evidente del arte previo citado y por lo tanto cumplen con el requisito de nivel inventivo.

El documento D1 menciona en términos generales, que una composición del agente activo puede estar en una forma adecuada para la administración oral (comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes, elixires o suspensiones acuosas o accitosas preparado extemporáneamente), para administración por inhalación (por ejemplo un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido), para inyección parenteral (por ejemplo como una solución estéril, suspensión o emulsión para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión de dosificación), para administración tópica (por ejemplo como cremas, pomadas, geles, soluciones oleosas o suspensiones o preparados extemporáneamente suspensiones acuosas) y para administración rectal (por ejemplo un supositorio).

D1 no sugiere que los portadores específicos indicados en la Reivindicación 1 se podrían utilizar como matrices inertes para estabilizar el agente en su forma de sulfato de hidrógeno durante el proceso de elaboración y su almacenamiento a largo plazo. Siguiendo las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación o sugerencia alguna que la llevaran a desarrollar particularmente las composiciones aquí reivindicadas y menos aún con las características descritas.

De hecho, el único ejemplo experimental (Ejemplo 3) ilustrado en D1 titulado "*In-vivo investigation: Study of salts versus free base in dispersed formulation*" se refiere a formulaciones para la administración de la base libre o la sal hidrógeno sulfato por vía oral mediante una sonda. Todas las formulaciones mencionadas en el Ejemplo 3 de D1 se prepararon extemporáneamente justo antes de la dosificación, lo cual indica que las formulaciones de D1 exhiben una pobre estabilidad tanto en la formulación y como durante su almacenamiento.

En efecto, como se indica en página 4, línea 10, de la memoria descriptiva de la presente solicitud, el agente activo es particularmente susceptible de disociarse en su forma de base libre durante el proceso de formulación y/o almacenamiento. Incluso si la persona medianamente versada en la materia considerara formulaciones dispersas (poco probable de acuerdo a lo enseñado por D1), no habría encontrado motivación alguna para centrarse en los portadores específicos de los literales a), b), y c) de la nueva Reivindicación 1.

Como se menciona en la página 5, línea 14, de la descripción, se conocen en la técnica muchos materiales adecuados para formar la matriz de soporte, por ejemplo, emulsionantes, solubilizantes y potenciadores de la absorción, para mejorar la cinética de disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Dichos excipientes, no son conocidos por ser útiles específicamente para la estabilización del principio activo de la presente invención.

Adicionalmente, **nada** en D2 sugiere específicamente los portadores indicados en la nueva Reivindicación 1 para estabilizar la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-clorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida. D2 no proporciona enseñanza alguna que motive a emplear un vehículo tal y como se reclama en la presente solicitud y menos aún, a preparar formulaciones en las que se dispersa el agente en dicho vehículo con la expectativa razonable de estabilizar el agente activo en su forma de sulfato de hidrógeno durante el proceso de formulación y durante su almacenamiento.

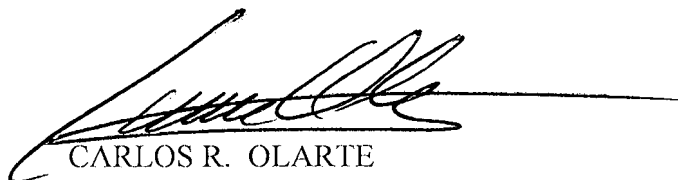
En conclusión, es evidente que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado enseñanza o motivación alguna que lo llevara a derivar de manera evidente las composiciones reivindicadas, ni mucho menos a esperar con alguna expectativa de éxito, que dichas composiciones otorgaran una mayor estabilidad al agente activo, por lo tanto la presente invención reviste nivel inventivo.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador 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.

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.

/JJD

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida, y una matriz portadora, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados de los siguientes grupos:

- a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- b) glicéridos poliglicolizados seleccionados de caprilcaproil macroglicéridos, oleil macroglicéridos, linoleil macroglicéridos, lauril macroglicéridos y estearil macroglicéridos; y
- c) polietileno glicoles (PEGs);

y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2- cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la matriz portadora.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más grupos seleccionados de los siguientes grupos:

- a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- b) glicéridos poliglicolizados; y
- c) polietileno glicoles.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con las Reivindicaciones 1 ó 2, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o ambos de los siguientes:

- a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000; y
- b) glicéridos poliglicolizados.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 o Lauril Macrogol-32 Glicéridos.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 o Laurel Macrogol-32 Glicéridos y donde el Lauril Macrogol-32 Glicéridos está presente en una cantidad para formar aproximadamente 30-55% por peso del componente de la matriz portadora de la composición.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 6, donde el succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 está presente en una cantidad que representa aproximadamente del 65 al 95% del peso de la composición.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde más del 90% del peso de la cantidad total de sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida presente en la composición está dispersa dentro de la matriz portadora.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde la composición contiene entre el 5% y el 30% en peso de la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi- etoxi)-amida.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, donde la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida está dispersa en forma de partículas finamente divididas que están distribuidas a través de toda la fase que comprende la matriz portadora.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende:
 - i) de 15 a 25 partes de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3- metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi- etoxi)-amida; y
 - ii) de 75 a 85 partes de Vitamina E TPGS;donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100; y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida está dispersa dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.



13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende:

i) de 18 a 22 partes de una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y

ii) de 78 a 82 partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100; y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi) amida está dispersa dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende:

i) 19-21 partes de sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y

(ii) 79-81 partes de Vitamina E TPGS;

donde ambas partes son por peso y la suma de las partes (i)+(ii) = 100; y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida está dispersa dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, donde la composición es una composición de cápsula oral.

16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1 que comprende los pasos de:

a) Mezclar y fusionar los componentes de la matriz portadora;

b) Mezclar el Agente dentro de la matriz portadora para obtener una mezcla homogénea; y

c) Vertir el producto del paso b) dentro de una cápsula y dejar enfriar la mezcla para formar un líquido viscoso, masa sólida o semisólida dentro de la cápsula.
