

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00008-0000

Fecha: 2014-01-17 15:45:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11.

Referencia: Expediente No. 11.013.243

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones farmacéuticas que contienen ligandos de receptores de dopamina"

Solicitante: Richter Gedeon Nyrt

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

DEL 22 DE OCTUBRE DE 2013, TRÁMITE: 11, EVENTO: 378, ACTUACIÓN: 519, OFICIO

NO. 19687 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

1.1. Reivindicaciones

Su Despacho manifiesta lo siguiente en relación con las reivindicaciones:

"1.1.1. La reivindicación 1 no es clara porque el empleo del término "preferiblemente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a

la característica y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

1.1.2. Las reivindicaciones 2-17 y 22 no son claras porque reclaman una tasa de liberación del 80%, un Cmax, un AUC y un Tmax, éstos son resultados a alcanzar y no definen a la formulación, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

Se sugiere reemplazado por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

1.1.3. Las reivindicaciones 1-20 no son concisas porque la definición de agente tampón o excipiente con baja solubilidad en agua y almidón pregelatinizado junto con las proporciones de los ingredientes activos como la de los excipientes de formulación son generales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de las proporciones que han sido probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas de acuerdo a lo presentado en la tabla 1."

1.2. Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos US20060229297 (D1) y US20070099931 (D3) y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 1 a 22 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

"Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque para el caso del documento D1 refiere compuestos ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su empleo en desordenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen y Pág. 4, Párr.0080). Por su parte, el documento D2

enseña formulaciones y métodos de liberación de 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2'3-dihidro-bencil(1'4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamidas. Las mismas son empleadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053). La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada define un agente tampón o excipiente baja actividad en agua mientras que por su parte la composición que se enseña en el documento D1 carece de los mismos.

El efecto que logra el incluir un agente tampón o excipiente baja actividad en agua consiste en que aumenta su estabilidad y biodisponibilidad ya que se reduce la hidrólisis del principio activo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar una composición farmacéutica que contiene trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea para aumentar su biodisponibilidad y su estabilidad".

Sin embargo, la utilización de un agente tampón o excipiente baja actividad en agua como lo son el fosfato de calcio y el almidón pregelatinizado para aumentar la eficiencia de composición, está divulgada en el documento D2 que se refiere formulaciones y métodos de liberación de 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazini]-propil)-N-piridinil-2-benzamida combinado con almidón pregelatinizado y fosfato de calcio. Las mismas son empleadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen, Pág. 5, Párr. 0053 y Pág. 11, Párr. 0093).

El documento D2 enseña que AUC para sus composiciones se encuentra entre 0,8 a 1,25 ng/ml*h (Pág. 15, Párr. 0142). Por su parte la solicitud define que el AUC para sus composiciones fluctúa entre 2,82 a 484,2 ng/ml*h (FI. 118, Tabla 33). Además, el documento divulga para sus composiciones resultados de unión a receptores D3 y D2, los cuales varían entre <1nM a 200nM (Pág. 6, Párr. 0104). La solicitud no presenta resultados de afinidad a los ligandos Dopamínicos. Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la solicitud. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el almidón pregelatinizado y el fosfato de calcio de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 dentro de la composición divulgada en el documento D1 para legar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-18 y 22 no mencionan características técnicas esenciales sobre la composición de la reivindicación 1, tampoco se pueden considerar inventivas..."

(...) Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque para el caso del documento D2 enseña formulaciones y métodos de liberación de 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidrobencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida. Las mismas son empleadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053). Por su parte, el documento D1 divulga compuestos ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su empleo en desordenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen y Pág. 4, Párr. 0080).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que la composición reclamada incluye como ingrediente activo al compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto mientras que la composición presentada en el documento D2 contiene como ingrediente activo al compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida.

El efecto que logra el incluir como ingrediente activo al compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto dentro de la composición consiste en que aumenta la actividad biológica de la misma.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar una composición farmacéutica para mejorar su actividad biológica".

Sin embargo, la utilización del compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto dentro de la composición para aumentar su eficiencia, está divulgada en el documento D1 que refiere compuestos ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 entre ellos el trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto y su empleo en desordenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen, Pág. 4 Párr. 0080, Pág. 2 Párr. 0023, Pág. 6 Párr. 0100 y Pág. 7, Párr. 0113).

(...) El documento D2 enseña que AUC para sus composiciones se encuentra entre 0,8 a

1,25 ng/ml*h (Pág. 15, Párr. 0142). Por su parte la solicitud define que el AUC para sus composiciones fluctúa entre 2,82 a 484,2 ng/ml*h (FI, 118, Tabla 33). Además, el documento divulga para sus composiciones resultados de unión a receptores D3 y D2, los cuales varían entre <1nM a 200nM (Pág. 6, Párr. 0104). La solicitud no presenta resultados de afinidad a los ligandos Dopamínicos. Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la solicitud. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-d)clorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto de acuerdo a lo divulgado en el documento D1 dentro de la composición divulgada en el documento D2 cambiando al compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida por éste, para llegar así al objeto de la reivindicación 19 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 21 no menciona características técnicas esenciales sobre la composición de la reivindicación 19, tampoco se puede considerar inventiva.

(...) Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 20 porque para el caso del documento D2 enseña formulaciones y métodos de liberación de 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidrobencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida. Las mismas son empleadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desordenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053). Por su parte, el documento D1 divulga compuestos ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su empleo en desordenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen y Pág. 4, Párr. 0080).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 20 y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que la composición reclamada incluye como ingrediente activo al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto mientras que la composición presentada en el documento D2 contiene como ingrediente activo al compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida, El efecto que logra el incluir como ingrediente activo al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto dentro de la composición consiste en que aumenta la actividad biológica de la misma.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo diseñar una composición farmacéutica para mejorar su actividad biológica.

Sin embargo, la utilización del compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto dentro de la composición para aumentar su eficiencia, está divulgada en el documento D1 que refiere compuestos ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 entre ellos el *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto y su empleo en desordenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen, Pág. 4 Párr.0080, Pág. 2 Párr. 0023, Pág. 6 Párr. 0100 y Pág. 7, Párr.0113).

El documento D2 enseña que AUC para sus composiciones se encuentra entre 0,8 a 1,25 ng/ml*h (Pág. 15, Párr. 0142). Por su parte la solicitud define que el AUC para sus composiciones fluctúa entre 2,82 a 484,2 ng/ml*h (FI. 118, Tabla 33). Además, el documento divulga para sus composiciones resultados de unión a receptores D3 y D2, los cuales varían entre <lnM a 200nM (Pág. 6, Párr. 0104), La solicitud no presenta resultados de afinidad a los ligandos Dopamínicos, Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la solicitud. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3- diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreto de acuerdo a lo divulgado en el documento D1 dentro de la composición divulgada en el documento D2 cambiando al compuesto 4-ciano-N-((2R)-(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propi))-N-piridinil-2-benzamida por éste, para legar así al objeto de la reivindicación 19 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 21 no menciona características técnicas esenciales sobre la composición de la reivindicación 20, tampoco se puede considerar inventiva."

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1. Claridad de la solicitud

En respuesta a las observaciones de su Despacho con relación al nuevo capítulo reivindicatorio, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo

reivindicatorio el cual responde a las todas las inquietudes planteadas por su Despacho.

De acuerdo con lo anterior las reivindicaciones 2 a 17 y 22 se han eliminado. Adicionalmente el término "*preferiblemente*" se ha eliminado. Finalmente el alcance de la reivindicación se a limitado en cuanto al rango de producto activo.

En cuanto a la limitación de los otros compuestos, el solicitante considera que se ha hecho mucho más que una razonable generalización de la invención y solicita, por su parte, que se entienda por parte de su Despacho que cualquier otra limitación adicional atentaría contra el derecho que se le pudiera otorgar dado que haría la invención tan limitada que sería muy fácil circunvalarla, lo cual haría inocuo el derecho. De tal forma que el solicitante, de la manera más comedida, solicita que su Despacho haga un análisis razonable del alcance de la invención.

2.2. Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando "*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*"

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2.

El solicitante desea destacar que el documento D1 describe la síntesis, formulaciones farmacéuticas y uso de trans-1{4-(2-(4-(2,3- diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea, el mismo ingrediente activo correspondiente a la presente solicitud. Sin embargo. D1 no menciona nada en relación con la degradación originada por, por ejemplo, la humedad.

D2 describe formulaciones farmacéuticas de un compuesto completamente diferente, es decir, clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidroxibenzo[1,4]dioxin-5-il)-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. A pesar de una indicación común (esquizofrenia) con

aquellas del ingrediente activo de la presente invención, dicho compuesto se utiliza para tratar enfermedades del SNC diferentes de la mencionada. Adicionalmente, el perfil *in vitro* de dicho compuesto es diferente de aquel de la cariprazina que origina una diferente aplicabilidad *in vivo*, como es obvio para una persona experta en la técnica (ver párrafo 53). En razón a que dicho compuesto tiene una estructura química fundamentalmente diferente, su estabilidad química también es distinta a la de la cariprazina. D2 no menciona la posibilidad de inestabilidad o degradación de dicho compuesto. Por lo tanto, D2 no hace referencia a la prevención de la degradación al utilizar excipientes apropiados en la formulación.

Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la siguiente solicitud se presentan los siguientes hechos adicionales que apoyan la efectividad de la presente solución al problema técnico.

Como se mencionó, en nuestros argumentos previos, el ingrediente activo (trans-1 {4-(2-(4-(2,3- diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) del anterior producto farmacéutico es hidrolíticamente inestable. El producto de degradación del compuesto de urea anteriormente mencionado es trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina. El solicitante pretende resolver el anterior problema técnico al utilizar excipientes que puedan suministrar un ambiente químico apropiado evitando la degradación en la formulación.

Como se muestra en los ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud, las tabletas y cápsulas que comprenden un agente amortiguante, o un excipiente que tenga baja actividad de agua, exhibe una cantidad significativamente inferior del producto de degradación hidrolítica, compuesto de urea De-BOC, después de dos meses, en comparación a las tabletas en donde dichos amortiguantes o excipientes que tienen baja actividad de agua no aparecen (ver tablas 4, 6, 9, 11, 13, 15, 17, 22, 26 y 27 en comparación con la tabla 29 de la presente solicitud).

Adicionalmente, el proceso común para asegurar la estabilidad en almacenamiento de los ingredientes activos hidrolíticamente sensibles, es utilizar materiales de empaque adecuados con desecante y la inducción sellada como protección contra agua que permite una fecha de expiración del producto extendida. Un ejemplo para el material de

empaquete adecuado es la burbuja de PVC/ACLARJPBC, que tiene una tasa de transmisión de vapor de agua muy baja (0,06/m-d con base en el K16ckner Pentaplast TDS), y así protege los ingredientes hidrolíticamente sensibles.

Sin embargo, el estudio de la estabilidad de la presente solicitud se efectuó en botellas de I-IDPE a 40°C y 75% de humedad relativa sin desecante ni inducción sellada, teniendo así una tasa de transmisión de vapor de agua alta (2,3 rng/dia/litro (USP 671-0. Verc Company LLC, anal. report).

Bajo estas condiciones, la aplicación del agente amortiguante o un excipiente que tiene baja actividad de agua a las preparaciones sólidas asegura la estabilidad de almacenamiento dentro de las directrices de la FDA, aún sin el uso de materiales de empaque costosos, que no eran obvios a la luz de la técnica anterior.

Así, el efecto técnico que se logro mediante el agente amortiguante, o el excipiente que tiene baja actividad de agua, es la resultante estabilidad al almacenamiento a largo plazo de las formulaciones sólidas que comprenden cariprazina, lo que es evidente de la ausencia de productos de clivaje hidrolítico tal como el compuesto de urea De-BOC.

En vista de lo anterior, el problema objetivo que se resuelve se puede formular como cómo mejorar la estabilidad en almacenamiento en unidades de dosis sólidas que comprenden cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En relación con la reivindicación 20, D 1 no menciona la degradación del ingrediente activo (trans-1 {4-(2-(4-(2,3- diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) de la formulación de la presente invención. D2 describe formulaciones de un compuesto químicamente diferente. De acuerdo con las anteriores explicaciones es claro que la presente solicitud si posee nivel inventivo.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la presente solicitud esta en la etapa previa al otorgamiento en la Oficina Europea, al igual que en Georgia. De otro lado la patente en Nueva Zelanda ya ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas

decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

REIVINDICACIONES MODIFICADAS DE LA SOLICITUD No. 11.013.243

1. Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende entre 0,5 mg y 13,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente tampón o un excipiente con baja actividad del agua, seleccionado del grupo que consiste de almidón pregelatinizado y fosfato dicalcio dihidrato y

en la cual la formulación comprende menos de 1% p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La formulación según la reivindicación 1, en la cual la formulación comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro.

3. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) entre el 0,5 % y el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro,

(b) entre el 0,1 % y el 20 % de carbonato de sodio,

(c) entre el 0 % y el 10 % de talco,

(d) entre el 0 % y el 5 % de dióxido de silicio coloidal,

(e) entre el 0 % y el 15 % de glicolato de almidón de sodio,

(f) entre el 5 % y el 95 % de celulosa microcristalina, y

(g) entre el 0,1 % y el 3 % de estearato de magnesio.

4. La formulación farmacéutica según la reivindicación 3, en la cual la formulación comprende menos del 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.