

Señor

Superintendente de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00011-0000

Fecha: 2014-06-26 16:38:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 24

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

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Richter Gedeon Nyrt, domiciliada en Budapest Hungría, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 31520 de fecha 14 de Mayo de 2014, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 20 de Mayo de 2014, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 31520 de fecha 14 de Mayo de 2014, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 4).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 26 reivindicaciones. En respuesta al examen de fondo se presentó un capítulo reivindicatorio comprendido por 4 reivindicaciones (1 a 4). En la Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 4 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 4 de febrero de 2011 y se le adjudicó el número de radicación 11.013.243. Mediante auto de fecha 25 de marzo de 2011, la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que se pronunciara con respecto al examen de forma contenido en el concepto técnico 05480. Dicho requerimiento fue atendido mediante el memorial radicado el día 20 de mayo de 2011.

2.3. Habiendo cumplido con los requisitos formales, la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 635 del 20 de diciembre de 2011, sin que se hubieren presentado oposiciones por parte de terceros. Se solicitó examen de patentabilidad el día 12 de Abril de 2012.

2.4. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el primer examen de fondo el día 25 de diciembre de 2012, en el cual objetó la novedad de las reivindicaciones 1 a 17, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos US2006229297. Este requerimiento fue oportunamente atendido el 3 de mayo de 2013, se presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 22 reivindicaciones y se presentó argumentos en favor de la novedad de la solicitud.

2.5. El día 22 de octubre de 2013, ese Despacho emitió un segundo examen de fondo, en el cual objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 22, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos US2006229297 (D1) y US 20070099931 (D2). Este requerimiento fue oportunamente atendido el día 17 de enero de 2014, se presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 4 reivindicaciones y se presentó argumentos en favor del nivel inventivo.

2.6. Por medio de la Resolución 31520 de fecha 14 de mayo de 2014, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 20 de Mayo de 2014, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 4 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.7. Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos US20060229297 (D1¹) y US 20070099931 (D2²). Particularmente, el Examinador establece que:

"El documento D1⁽¹⁾ divulga al compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3 -dimetil-urea como ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su utilidad en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen, Pág. 4, Párr. 0080 y Pág. 7, Párr. 0113).

El Documento D2⁽²⁾ divulga formulaciones y métodos de liberación del compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2- benzamida, las cuales son utilizadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053).

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, 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".

En el presente caso, la formulación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "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-dimetilurea (...)" (Pág. 11 del radicado NO 11-013243-00008-0000).

¹ "(Thio) carbamoyl-cyclohexane derivatives D3/D2 receptor antagonist"

² "Pharmaceutical dosage forms and compositions"

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla No 1		
Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica sólida que comprende:	Formulación sólida (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Dosificación oral (Pág. 21, Rv. 1)
trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetilurea 0,5mg-13,5mg	trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea (Pág. 7, Párr.0113)	4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidrobencil (1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida (Resumen)
Almidón pregelatinizado y fosfato dicalcio dihidrato	Lactosa-Almidón (Pág. Párrs. 0147-0151)	Almidón Pregelatinizado/ Fosfato de calcio (Pág. 11, Párr.0093)
trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)amina<1%	Mediante el proceso de síntesis se obtiene una pureza >99% con impurezas < 1% (Pág. 7 a 9).	No menciona

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga composiciones que comprenden al compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea como ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su utilidad en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen, Pág. 4, Párr. 0080 y Pág. 7, Párr. 0113).

Por su lado, el documento D2 divulga formulaciones y métodos de liberación del compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida, las cuales son utilizadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053).

La diferencia entre la formulación definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1, consiste en que la composición reclamada incluye como excipientes de formulación al almidón pregelatinizado y al fosfato dicalcio dihidrato mientras que la composición divulgada incluye lactosa-almidón y no incorpora al fosfato de dicalcio dihidrato.

El efecto que logra el incluir al almidón pregelatinizado y al fosfato dicalcio dihidrato en una composición que comprende al compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea consiste en que se mejora su estabilidad.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo proporcionar una composición alternativa del compuesto trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea que mantenga sus propiedades fisicoquímicas en el tiempo.

Sin embargo, la utilización de almidón pregelatinizado y fosfato de dicalcio dihidrato en composiciones que mantienen sus parámetros fisicoquímicos en el tiempo y que comprenden ingredientes activos útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como la esquizofrenia y el Parkinson, está divulgada en el documento D2 que revela formulaciones y métodos de liberación del compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidrobencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida que se encuentra incorporado en una matriz que incluye almidón pregelatinizado y fosfato de calcio, donde las composiciones son utilizadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen, Pág. 5, Párr. 0053 y Pág. 11, Párr. 0093).

El documento D1 divulga que los compuestos presentan resultados de unión a los receptores D3/D2 en un rango comprendido entre $<1\text{nM}$ a 200nM (Pág. 6, Párr. 0105). Asimismo, el documento D2 enseña que la AUC para las composiciones fluctúa entre $0,8$ a $1,25\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ (Pág. 15, Párr. 0142). Ahora bien, por su parte la solicitud no define resultados de unión a receptores D3/D2 y presenta que la AUC para las composiciones fluctúa entre $1,05$ a $484,2\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ (FI. 118, Tabla 33). Por lo anterior, se concluye que no existe un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud de invención atribuible a la diferencia expuesta.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría almidón pregelatinizado y fosfato de calcio de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 dentro de la composición revelada en el documento D1, para llegar

así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 2 no menciona características esenciales adicionales, se considera que tal reivindicación tampoco tiene nivel inventivo.

En el presente caso, la formulación farmacéutica reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 se refiere a "Una formulación farmacéutica que comprende: (a) entre el 0,5% y el 15% de trans(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetilurea hidrocloreuro (...)"(Pág. 11 del radicado No 11-013243-00008-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla No 2		
Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica que comprende:	Forma farmaceutica que comprende: (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Dosificación oral (Pág. 21, Rv. 1)
(a)trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetilurea hidrocloreuro entre 0,5%-15%	trans-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro al 1,6% (Pág. 2, Párr. 0023 y Pág. 7, Párr.0113)	4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidrobencil (1,4)dioxin-5-il)-piperazini)-propil)-N-piridinil-2-benzamida (Resumen)
(b)Carbonato de sodio 0,1%-20%	No menciona	Carbonato de calcio 25% (Pág. 11, Párr. 0092)
(c)Talco 0%-10%	Talco 0% (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Talco (0,2%-5%) (Pág. 11, Párr.0092)
(d)Dióxido de silicio coloidal 0%-5%	Dióxido de silicio coloidal 0% (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Dióxido de silicio coloidal (Pág.10,Párr. 0088 y Pág. 11, Párr.0092) Dióxido de silicio coloidal (0%) (Pág. 9, Párrs. 0147-0151).
(e)Glicolato de almidón de sodio 0%-15%	Glicolato de almidón de sodio 8% (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Glicolato de almidon de sodio (0%) (Pág. 19, Ei. 5)
(f)Celulosa microcristalina 5%-95%	Celulosa microcristalina 53% (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Celulosa icrocristalina 18,6% (Pág. 18, Ei. 4)
(g)Estearato de Magnesio 0,1%-3%	Estearato de Magnesio 1,7% (Pág. 9, Párrs.0147-0151)	Estearato de magnesio 0,4% (Pág. 18, Ei. 4)

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque el documento D1 divulga composiciones que comprenden al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea como ligando de los receptores dopamínicos D3/D2 y su utilidad en el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos como la esquizofrenia, el Parkinson, la depresión y la disfunción cognitiva (Resumen, Pág. 4, Párr. 0080 y Pág. 7, Párr. 0113).

Por su lado, el documento D2 divulga formulaciones y métodos de liberación del compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3-dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida, las cuales son utilizadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen y Pág. 5, Párr. 0053).

La diferencia entre la formulación definida en la reivindicación 3 y la composición divulgada en el documento D1, consiste en que la composición reclamada incluye como excipientes de formulación al carbonato de sodio entre el 0,1%-20% mientras que la composición divulgada no lo incluye.

El efecto que logra el incluir al carbonato de sodio en una composición que comprende al compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea consiste en que se mejora su estabilidad.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo proporcionar una composición alternativa del compuesto *trans*-1(4-(2-(4-(2,3-diclorofenil)- piperazin-1-il)-etil)-ciclohexil)-3,3-dimetil-urea que mantenga sus propiedades fisicoquímicas en el tiempo.

Sin embargo, la utilización de carbonatos en composiciones que mantienen sus parámetros fisicoquímicos en el tiempo y que comprenden ingredientes activos útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como la esquizofrenia y el Parkinson, está divulgada en el documento D2 que revela formulaciones y métodos de liberación del compuesto 4-ciano-N-((2R)-2(4-(2,3- dihidro-bencil(1,4)dioxin-5-il)-piperazinil)-propil)-N-piridinil-2-benzamida que se encuentra

incorporado en una matriz que incluye carbonatos, donde las composiciones son utilizadas en el tratamiento de enfermedades asociadas a desórdenes del sistema nervioso central, como la esquizofrenia, el Parkinson y la depresión (Resumen, Pág. 5, Párr. 0053 y Pág. 11, Párrafos. 0092-0093).

El documento D1 divulga que los compuestos presentan resultados de unión a los receptores D3/D2 en un rango comprendido entre $<1\text{nM}$ a 200nM (Pág. 6, Párr. 0105). Asimismo, el documento D2 enseña que la AUC para las composiciones fluctúa entre $0,8$ a $1,25\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ (Pág. 15, Párr. 0142). Ahora bien, por su parte la solicitud no define resultados de unión a receptores D3/D2 y presenta que la AUC para las composiciones fluctúa entre $1,05$ a $484,2\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ (Fl. 118, Tabla 33). Por lo anterior, se concluye que no existe un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud de invención atribuible a la diferencia expuesta.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un carbonato de acuerdo a lo divulgado en el documento D2 dentro de la composición revelada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 4 no menciona características esenciales adicionales, se considera que tal reivindicación tampoco tiene nivel inventivo.

La solicitante argumenta que a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no es posible derivar la solución al problema técnico planteado que consiste en proporcionar composiciones estables que comprendan al compuesto $\text{trans}(4-(2-(4-(2,3\text{-diclorofenil})\text{-piperazin-1-il})\text{-etil})\text{-ciclohexil})\text{-3,3-dimetil-urea}$. Este Despacho manifiesta que la diferencia entre la composición reclamada y la divulgada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada incluye una sal de carbonato mientras la revelada en el documento D1 no la incluye. Ahora bien, el documento D2 enseña composiciones que comprenden un ingrediente activo útil en el tratamiento de enfermedades neurológicas incorporado en una matriz que incluye una sal de carbonato. Además, El documento "ICH-QIA(R2) Stability testing of new drug substances and Products)" enseña que las pruebas de estabilidad tienen como objetivo proveer evidencia sobre como la calidad del producto varia en el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales, tales como la

*temperatura, humedad y luz asociados con los sistemas de liberación del ingrediente activo concomitantemente con los envases y empaques (Pág. 1, sección 1.3, Pág. 2, sección 2.1.2, Pág. 6, sección 2.2, Pág. 7, sección 2.2.5, Pág. 9, sección 2.2.7.2-2.2.7.3 y Pág. 12, sección 2.2.9). Sumado a lo anterior, el documento D1 divulga que los compuestos presentan resultados de unión a los receptores D3/D2 en un rango comprendido entre <1nM a 200nM (Pág. 6, Párr. 0105) y asimismo, el documento D2 enseña que la AUC para las composiciones fluctúa entre 0,8 a 1,25 ng/ml*h (Pág. 15, Párr. 0142) y por su parte, la solicitud no define resultados de unión a receptores D3/D2 y presenta que la AUC para las composiciones fluctúa entre 1,05 a 484,2 ng/ml*h (FI. 118, Tabla 33). Así pues, al no observarse un efecto técnico sorprendente por parte de la solicitud, una persona normalmente versada en la materia se motivaría en probar diferentes sales de carbonato para propiciar un ambiente químico que evite la degradación del ingrediente activo.*

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona con formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata biodisponibles que comprenden ligandos de receptores de dopamina. La presente invención establece que compuestos como el 1{4-[-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreto (cariprazina hidrocloreto) son hidrolíticamente inestables, en estos compuestos se produce una degradación hidrolítica cuando se formulan con excipientes comúnmente usados como por ejemplo fosfato de dicalcio anhidro, celulosa microcristalina que contenga un 5% de agua.

Los compuestos de la presente invención superan este problema por medio de formulaciones farmacéuticas de liberación inmediata estables y biodisponibles 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.

Como se menciona en la descripción, las formulaciones exhiben mayor estabilidad respecto a la formación de productos de degradación, están altamente biodisponibles y liberan el principio activo en el entorno estomacal, p.ej., a pH 1-4. Por favor ver página 7 de la solicitud en estudio.

3.2 Novedad

Su Despacho reconoce que la presente solicitud de patente es novedosa, por lo tanto el requisito a debatir es el nivel inventivo.

3.3 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 su Despacho, los documentos D1 (US20060229297) y D2 (US20070099931) no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

En primer lugar, el documento D1 revela la síntesis, formulaciones farmacéuticas y el uso de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, el mismo ingrediente activo como el de la presente solicitud; sin embargo, el documento D1 no menciona nada con respecto a la degradación del ingrediente activo ni tampoco menciona nada con respecto a los componentes adicionales de la formulación que evitan tal degradación originada por, por ejemplo la humedad.

Por otro lado, el documento D2 revela formulaciones farmacéuticas de un compuesto completamente diferente, llamado clorhidrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida

Una persona del Oficio puede comparar la estructura de estos compuestos (ver tabla) y es evidente a primera vista excepto por el grupo piperazinil en la mitad de la molécula que ninguna parte estructural del ingrediente activo del documento D2 ("compuesto benzamida") corresponde a aquellos del "compuesto urea" de la presente invención. Para una persona versada en la materia es claro que compuestos que poseen estructuras químicas diferentes se comportan de manera diferente cuando se exponen a efectos químicos (esto es la humedad).

El documento D2 no menciona nada con respecto a la inestabilidad del "compuesto benzamida" y no establece nada con relación a los posibles productos de degradación, (como también puede verse de la tabla No. 1 de la Resolución No. 31520). Para una persona versada en la materia es evidente que la molécula no tiene ninguna parte estructural que se degrade fácilmente. Por el contrario, en el caso del "compuesto urea" de la presente invención es claro que este es el grupo urea que se somete a la degradación química y el producto de reacción de la degradación hidrolítica será el correspondiente "grupo amina" ver página 6 de la descripción.

La presente invención	El documento D2
trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil-ciclohexil]-3,3-dimetil-urea ("compuesto urea")	4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenczo [1,4] dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida (compuesto benzamida)

Adicionalmente, a pesar de una indicación común (esquizofrenia) de los dos ingredientes activos, el "compuesto benzamida" se utiliza para tratar enfermedades SNC (sistema nervioso central) diferentes al del "compuesto urea".

Además, el perfil *in vitro* de dicho compuesto es diferente de aquel "compuesto urea" (cariprazina) que causa una aplicabilidad diferente *in vivo*, como es obvio para una persona versada en la materia (ver párrafo [0053]).

En consecuencia, el problema técnico a resolverse en el caso del documento D2 puede formularse como: proporcionar formulaciones novedosas y métodos para suministrar "compuesto benzamida" y compuestos relacionados y proporcionar una biodisponibilidad y eficacia óptima (ver párrafo [0004]). Por otro lado, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención puede formularse así: como mejorar la estabilidad de almacenamiento de unidades de dosificación oral sólidas que comprende "el compuesto urea" o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se explicó anteriormente, tanto la materia objeto de la invención como los problemas técnicos a resolver son claramente distintos en los dos casos separados y por lo tanto, la persona medianamente experta en la materia no combinaría los documentos D1 y D2.

Al demostrarse que la presente solicitud de patente posee nivel inventivo con relación a los documentos D1 y D2 solicito de manera respetuosa que se revoque la Resolución No. 31520 y en su lugar se acepten los argumentos arriba citados que demuestran la altura inventiva de la formulación farmacéutica reclamada, y por consiguiente se otorgue el título de patente a la invención "Formulaciones farmacéuticas que contienen ligandos de receptores de dopamina".

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

Aunque compartimos la opinión de su Despacho en cuanto a que el otorgamiento de una patente equivalente a la presente solicitud Colombiana por otras Oficinas no obliga a su Despacho a actuar de la misma forma, no debe desatenderse el hecho de que 8 Oficinas de patentes en el mundo (Moroco, Sur África, Mongolia, Algeria,

OAPI, Nueva Zelanda, Ucrania y Georgia) hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo de solicitudes equivalentes a la solicitud Colombiana No. 11.013.243.

Adicionalmente, como informamos anteriormente la presente solicitud esta en la etapa previa al otorgamiento en la Oficina Europea, y mi representada esta a la espera de recibir esta comunicación la cual puede durar un par de semanas o unos meses.

La concesión de las solicitudes correspondientes en otros países del mundo, resulta de gran importancia ya que este hecho ha sido considerado dentro del Artículo 46 de la Decisión 486, en el cual se establece que la Oficina Nacional competente podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial, para lo cual el solicitante podrá proporcionar copia de los resultados de exámenes de patentabilidad efectuados respecto de las solicitudes extranjeras correspondientes. En este sentido, de acuerdo con dicho Artículo 46, la Oficina Nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, como es el caso de las solicitudes concedidas en el extranjero.

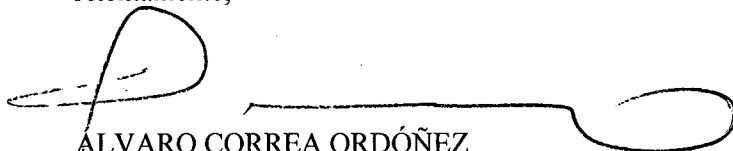
En este sentido, debe tenerse en cuenta que la independencia que posee la *SIC* para juzgar la patentabilidad de una invención, se refiere más a las excepciones de patentabilidad que lógicamente pueden variar o a las causales de nulidad o cancelación, respecto de las cuales cada país puede tener su propio criterio. Sin embargo, tratándose de la apreciación de novedad y nivel inventivo, como el discutido en este caso, los cuales son requisitos *sine qua non* de toda patente, es evidente que los criterios de apreciación no varían mucho de legislación a legislación, y que una apreciación positiva acerca de la existencia de dichos requisitos por parte varias Oficinas de Propiedad Industrial a nivel mundial, sí constituye un indicio más que razonable de que la solicitud es patentable.

Adjuntamos, carátula de las patentes otorgadas en Georgia No.2014 6052, Ucrania No. 104869 y Nueva Zelanda No. 590852 así como las reivindicaciones otorgadas en Nueva Zelanda.

5. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

- Anexos:
- Copia de la carátula de la patente otorgada en Nueva Zelanda y las reivindicaciones otorgadas.
 - Copia de la carátula de la patente otorgada en Georgia
 - Copia de la carátula de la patente otorgada en Ucrania.

(19) საქართველოს
ინტელექტუალური
საკუთრების
ეროვნული ცენტრი
საქპატენტი



(11) GE P 2014 6052 B

(10) AP 2013 12106 A

(51) Int. Cl. (2006)
A 01 N 43/62
A 61 K 31/55

(12) **გამოგონებაზე პატენტის აღწერილობა**

(21) AP 2009 12106

(22) 2009 07 16

(24) 2009 07 16

(31) 61/081,052

(32) 2008 07 16

(33) US

(44) 2013 11 25 №22

(45) 2014 03 10 №5

(85) 2011 02 16

(86) PCT/US 2009/050835, 2009 07 16

(73) რიხტერ გედონ ნირტ. (HU)
დიომროი უტ. 19 - 21, H-1103
ბუდაპეშტი (HU)

(56) 1. EP 2 251 011 (MITSUBISHI
TANABE PHARMA CORPO-
RATION (JP), RICHTER GED-
EON NYRT (HU); 07.11.2010.

(72) რანჯოი სარკარი (IN);
მახენდრა გ. დედხიაი (US);
ენილ შეტრი (IN)

(74) ლილიანა დარახველიძე

(54) **დოპამინის რეცეპტორის ლიგანდების შემცველი
შარმატეპტული კომპოზიციები**

(57) წარმოდგენილია დოპამინის რეცეპტორის ლიგანდების, კერძოდ, კარიპ-
რაზინის შემცველი სტაბილური და დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების
კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს კარიპრაზინს დაახლოებით 1%-ზე ნაკლები
რაოდენობით, ბუფერულ ნივთიერებას და ექსციპიენტს. აღნიშნულ კომპოზი-
ციას იყენებენ შიზოფრენიის, ბიპოლარული დარღვევის და მწვავე მანიის
სამკურნალოდ.

მუხლები: 4 დამოუკიდებელი
21 დამოკიდებული

GE P 2014 6052 B



INTELLECTUAL
PROPERTY
OFFICE

LETTERS PATENT

Number 590852

ELIZABETH THE SECOND, by the Grace of God Queen of New Zealand and Her Other Realms and Territories, Head of the Commonwealth, Defender of the Faith; To all to whom these presents shall come, Greeting:

WHEREAS pursuant to the Patents Act 1953 an application has been made for a patent of an invention for **PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS**

(more particularly described in the complete specification relating to the application)

AND WHEREAS

Richter Gedeon Nyrt., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest X, Hungary

(hereinafter together with his or their successors and assigns or any of them called "the patentee") is entitled to be registered as the proprietor of the patent hereinafter granted:

Address for service: **PHILLIPS ORMONDE FITZPATRICK, PO Box 30941, Lower Hutt 5040, New Zealand**

NOW, THEREFORE, We by these letters patent give and grant to the patentee our special licence, full power, sole privilege, and authority, that the patentee by himself, his agents, or licensees and no others, may subject to the provisions of any statute or regulation for the time being in force make, use, exercise and vend the said invention within New Zealand and its dependencies during a term of twenty years from 16 July 2009 and that the patentee shall have and enjoy the whole profit and advantage from time to time accruing by reason of the said invention during the said term:

AND WE strictly command all our subjects whomsoever within New Zealand and its dependencies that they do not at any time during said term either directly or indirectly make use of or put into practice the said invention, nor in any way imitate the said invention without the consent, licence, or agreement of the patentee in writing under his hand, on pain of incurring such penalties as are prescribed by law and of being answerable to the patentee according to law for his damages thereby occasioned:

PROVIDED ALWAYS:

- (1) That these letters patent shall determine and become void if the patentee does not from time to time pay the renewal fees prescribed by law in respect of the patent:
- (2) That these letters patent are revocable on any of the grounds prescribed by the Patents Act 1953 as grounds for revoking letters patent:
- (3) That nothing in these letters patent shall prevent the granting of licences in the manner in which and for the considerations on which they may by law be granted:
- (4) That these letters patent shall be construed in the most beneficial sense for the advantage of the patentee.

IN WITNESS whereof We have caused these letters patent to be signed and sealed on 2 July 2013 with effect from 16 July 2009.



Mandy McDonald

Mandy McDonald
Commissioner of Patents, Trade Marks, and Designs



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104869

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 01837	(72) Винахідник(и):	Саркар Ранаджой (US), Дедхія Махендра Г. (US), Чхеттрі Аніл (US)
(22) Дата подання заявки:	16.07.2009	(73) Власник(и):	РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2014	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/081,052	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2006/0229297 A1, 12.10.2006 US 2007/0099931 A1, 03.05.2007 US 2007/0244093 A1, 18.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.07.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2012, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2014, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2009/050835, 16.07.2009		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРА ДОФАМІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується фармацевтичної композиції у твердій оральній лікарській формі, що містить транс-1{4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексил}-3,3-диметилсечовину або її фармацевтично прийнятну сіль та забуферювальний агент, бажано карбонат натрію, або ексипієнт, вибраний з прежелатинізованого крохмалю та безводного кальцію фосфату двозаміщеного, та відрізняється тим, що містить менш ніж приблизно 1 % (маса/маса) транс-4-[2-[4-(2,3-дихлорфеніл)-піперазин-1-іл]-етил]-циклогексиламіну або його фармацевтично прийнятної солі.

UA 104869 C2

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

1. A pharmaceutical formulation in a solid oral dosage form comprising trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a buffering agent or an excipient having low water activity, and wherein the formulation comprises less than about 1 % w/w trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A pharmaceutical formulation according to claim 1, wherein said buffering agent or excipient is pregelatinized starch and dicalcium phosphate dehydrate.
3. A pharmaceutical formulation according to claim 1 or claim 2, wherein the formulation comprises from about 0.05 to about 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the formulation provides an *in vivo* plasma profile comprising:
 - (i) a mean C_{max} of less than about 26.3 ng/mL,
 - (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and
 - (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.
4. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 0.1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:
 - (i) a mean C_{max} of less than about 0.2 ng/mL,
 - (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 2 ng.hr/mL and
 - (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.
5. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 0.25 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.5 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 5 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

5 6. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 0.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 0.9 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 10 ng.hr/mL and
- 10 (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

7. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- 15 (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 1.8 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 20 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

20 8. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 1.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 2.7 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 30 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

25

9. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 2 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 3.5 ng/mL,
- 5 (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 40 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

10. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 2.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 4.4 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 50 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

15 11. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 3 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 5.3 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 60 ng.hr/mL and
- 20 (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

12. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 4.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- 25 (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 7.9 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 90 ng.hr/mL and
- (iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

13. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- 5 (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 8.8 ng/mL,
(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 100 ng.hr/mL and
(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

14. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 6 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 10.5 ng/mL,
(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 120 ng.hr/mL and
(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

15

15. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 7.5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 13.2 ng/mL,
20 (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 150 ng.hr/mL and
(iii) a mean $T_{\max}$ of about 3 or more hours.

16. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 9 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean $C_{\max}$ of less than about 15.8 ng/mL,
(ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 180 ng.hr/mL and

(iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

17. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 12.5 mg
trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or
5 a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 21.9 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 250 ng.hr/mL and
- (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

18. The formulation of claim 3, wherein the formulation comprises about 15 mg
trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or
a pharmaceutically acceptable salt thereof, and provides an *in vivo* plasma profile comprising:

- (i) a mean C_{max} of less than about 26.3 ng/mL,
- (ii) a mean $AUC_{0-\infty}$ of more than about 300 ng.hr/mL and
- 15 (iii) a mean T_{max} of about 3 or more hours.

19. The formulation according to any one of claims 1, 2 or 3, wherein the
formulation comprises trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride.

20

20. A pharmaceutical formulation comprising:

- (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-
dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 5 % and about 95 % of lactose monohydrate,
- 25 (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,

- (f) between 0 % and about 15 % of hydroxypropyl cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

21. A pharmaceutical formulation comprising:

- 5 (a) between about 0.5 % and about 15 % of trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea hydrochloride,
- (b) between about 0.1 % and about 20 % of sodium carbonate,
- (c) between 0 % and about 10 % of talc,
- (d) between 0 % and about 5 % of colloidal silicon dioxide,
- 10 (e) between 0 % and about 15 % of sodium starch glycolate,
- (f) between about 5 % and about 95 % of microcrystalline cellulose, and
- (g) between about 0.1 % and about 3 % of magnesium stearate.

22. The pharmaceutical formulation according to claim 20 or claim 21, wherein the
15 formulation comprises less than about 1 % w/w trans-4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl-amine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 3, wherein
the formulation releases trans-1 {4-[2-[4-(2,3-dichlorophenyl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
20 cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, at a rate of more
than about 80 % within about the first 60 minutes following administration of the formulation
to a patient in need thereof.

24. A use of a pharmaceutical formulation according to claim 1 in the preparation
25 of a medicament for the treatment of a condition that requires modulation of a dopamine
receptor.

25. The use of claim 24, wherein the condition is schizophrenia.

26. The use of claim 24, wherein the condition is bipolar disorder.

5 27. The use of claim 24, wherein the disorder is acute mania.

28. A pharmaceutical formulation according to claim 1, substantially as
hereinbefore described with reference to any of the Examples.

10