

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 11-43258- -6                                 | FECHA: 2013-02-14 16:59:39                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA  
info@ciclomotor.net

Asunto: Radicación: 11-43258- -6  
Trámite: 11  
Evento: 378  
Actuación: 519  
Oficio: 2901  
Folios: 6

|                                     |                  |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                  |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/GB2009/51309 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 05/10/2009       |            |   |                               |  |

1. Documentos estudiados

|                   |                        |                 |
|-------------------|------------------------|-----------------|
| Descripción:      | Folios 52 a 82         | 07/Abril/2011   |
| Reivindicaciones: | Folios 82 reverso a 84 | 07/Abril/2011   |
|                   | Folios 138 a 140       | 05/Agosto/2011  |
| Prioridad:        | US 61/103.347          | 07/Octubre/2008 |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa

pagada. Se Acepta el capítulo modificado de los folios 138 a 140 (Agosto 05 de 2011) ya que se canceló la tasa correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Título de la solicitud: “FORMULACIÓN FARMACÉUTICA -514”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas para tratar en cáncer con mayor biodisponibilidad y /o estabilidad y/o carga de fármaco, a procesos par preparar esas nuevas composiciones.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación del compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20, A61K 47/32.

#### 4. De la solicitud de patente

##### **Reivindicaciones** (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 no son concisas porque en la composición no se define el polímero que contiene por su estructura o nombre químico sino por un resultado a alcanzar, de manera que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se recuerda que una composición se debe caracterizar por sus componentes y sus proporciones.

En la reivindicación 3 se utiliza el término “al menos”, el cual no es conciso.

#### 5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: octubre 7 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Nº | Documento     | Título                                       | Fecha de Publicación* |
|----|---------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| D1 | US20050059663 | Phthalazinone derivatives                    | Marzo 17 de 2005      |
| D2 | *libro        | Pharmaceutical technology of BASF excipients | Junio 2008            |
| D3 | **Artículo    | Hot-melt extrusion technique: A review       | Febrero de 2004       |

D1<sup>1</sup> divulga el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos y sus composiciones farmacéuticas.

\*D2<sup>2</sup> divulga el copolímero copovidona (Kollidon VA 64) que es utilizado para obtener formas farmacéuticas, como tabletas, por el proceso de extrusión por fusión.

1[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US20050059663&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

[compact=false&PN=US20050059663&ST=advanced&locale=en\\_EP&DB=EPODOC](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US20050059663&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC)

2[http://www.pharmaingredients.basf.com/Documents/Komplett\\_Pharmaceutical\\_Technology\\_.pdf](http://www.pharmaingredients.basf.com/Documents/Komplett_Pharmaceutical_Technology_.pdf), (págs. 20 y 21 y 52 a 55)

**\*\*D3<sup>3</sup>** divulga la aplicación de la técnica de extrusión por fusión en caliente, para la elaboración de forma farmacéuticas sólidas o semisólidas para alcanzar aumentar la velocidad de disolución en drogas poco solubles en agua o modificar la entrega de un fármaco por vía transdérmica (abstract).

**6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)**

**Novedad (Art 16 D486)**

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                | D1                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| una formulación farmacéutica que contiene:                                                                                                | una formulación farmacéutica que contiene                                                                                                 |
| el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos | el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos |
| polímero de matriz                                                                                                                        | polímero de matriz (Hidroxipropilmetilcelulosa)                                                                                           |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña, el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, con actividad como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), sus composiciones que pueden contener polímeros de matriz como la Hidroxipropilmetilcelulosa [Párr.297 (compuesto 267), párr.28, 213, 218-219, 223-224, y 226].

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2–4 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Nivel inventivo (Art18 D486)**

La reivindicación 5 consiste en una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz copovidona.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales       | D1                               | D2                          |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| una formulación farmacéutica que | una formulación farmacéutica que | Formulaciones farmacéuticas |

3[http://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=HotMelt+Extrusion+Technique:+A+Review+Rina+Chokshi%2C+Hosseini+Zia&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fijpr.sbm.ac.ir%2F%3F\\_action%3DshowPDF%26article%3D290%26\\_ob%3D799880c70748d24fb06fec28351e1577%26fileName%3Dfull\\_text.pdf&ei=F0ldUci\\_ApHo9gSNn4C4BA&usq=AFQjCNGGC6qGmAzJbT-v-eKqGvkljTS4Q&bvm=bv.42452523,d.eWU](http://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=HotMelt+Extrusion+Technique:+A+Review+Rina+Chokshi%2C+Hosseini+Zia&source=web&cd=1&ved=0CDEQFjAA&url=http%3A%2F%2Fijpr.sbm.ac.ir%2F%3F_action%3DshowPDF%26article%3D290%26_ob%3D799880c70748d24fb06fec28351e1577%26fileName%3Dfull_text.pdf&ei=F0ldUci_ApHo9gSNn4C4BA&usq=AFQjCNGGC6qGmAzJbT-v-eKqGvkljTS4Q&bvm=bv.42452523,d.eWU) (págs. 1–14) .

|                                                                                                                                           |                                                                                                                                           |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| contiene                                                                                                                                  | contiene                                                                                                                                  |                             |
| el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos | el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos | No divulga                  |
| polímero de matriz es la copovidona                                                                                                       | Hidroxipropilmetilcelulosa                                                                                                                | Copovidona (Kollidon VA 64) |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, con actividad como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), sus composiciones que pueden contener polímeros de matriz como la Hidroxipropilmetilcelulosa tensioactivo como el lauril sulfato de sodio y los procesos (conocidos en el campo de la farmacia) para obtener dichas composiciones [Párr.297 (compuesto 267), párr.28, 218-219, 223-224, 226 y párr.234].

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que en este último no se enseña un ejemplo de una composición.

A pesar de esta diferencia no se logra un efecto sorprendente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de D1 para obtener otra, como alternativa, con la misma actividad”.

Sin embargo, la utilización de un polímero de matriz como la copovidona para aumentar la estabilidad o propiedades organolépticas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere al uso de excipientes como el polímero copovidona y procedimientos como la extrusión por fusión, para la elaboración de composiciones farmacéuticas (págs. 52 a 55 y 20 a 21).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la copovidona del documento D2 en las composiciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 6 a 13 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 14, se refiere a un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                                             | D1                                                                                                                                                                                    | D3                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona que comprende:                            | método para producir una composición de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona:                                                         | método para producir una composición por extrusión por fusión en caliente, para la elaboración de dispersión sólida que comprende: |
| (i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos con una cantidad deseada de al | Menciona mezclar 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos con polímeros como la Hidroxipropilmetilcelulosa, | Menciona mezclar principios activo con polímeros como la copovidona                                                                |

|                                                                             |                                                                             |         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------|
| menos un polímero de matriz.                                                | (obtención sus composiciones por métodos conocidos en campo de la farmacia) |         |
| (ii) aumentar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y | (obtención sus composiciones por métodos conocidos en campo de la farmacia) | Fundir  |
| (iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.             | (obtención sus composiciones por métodos conocidos en campo de la farmacia) | extruir |

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, con actividad como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), sus composiciones que pueden contener polímeros de matriz como la Hidroxipropilmetilcelulosa, lauril sulfato de sodio y los procesos (conocidos en el campo de la farmacia) para obtener dichas composiciones [Párr.297 (compuesto 267), párr.28, 218-219, 223-224, 226 y párr.234].

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que en este último no se enseña específicamente las etapas del método de obtención de extrusión por fusión.

A pesar de esta diferencia no se logra un efecto sorprendente.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los procesos de obtención divulgados en D1 incluyendo el la de extrusión por fusión, para la obtención de la composición reivindicada”.

Sin embargo, D3 a través de varios estudios, divulga la utilización del proceso de extrusión por fusión para obtener composiciones tal como una dispersión sólida que comprende mezclar el fármaco con un polímero (entre otros copovidona), calentar y extruir (pág.8, pág. 12); también se divulga que se pueden utilizar plastificantes para ayudar a la estabilidad térmica del principio activo (pág. 13 ); así mismo se menciona que con este proceso se supera la pobre solubilidad y como consecuencia aumentar la biodisponibilidad de principios activos que presentan estos problemas (abstract).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las etapas del proceso de extrusión por fusión del documento D3 en los métodos de obtención de las composiciones divulgadas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicación dependiente 15 no menciona características inventivas adicional tampoco se puede considerar inventiva.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Nº | Documento     | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta       |
|----|---------------|----------------------------|----------------------------|
| D1 | US20050059663 | 1-4<br>5-13 y14-15         | Novedad<br>Nivel inventivo |
| D2 | *libro        | 5-13                       | Nivel inventivo            |
| D3 | **Artículo    | 14-15                      | Nivel inventivo            |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-02-19

Elaboró: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo