



No. 11-043258- -00007-0000

Fecha: 2013-05-21 16:31:06 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

L. S. D.

Ref.: Expediente No. 11-043.258

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIÓN FARMACÉUTICA - 514"

Solicitante: ASTRAZENECA UK LIMITED

Nuestra Ref.: P2011/000066

RESPUESTA AL OFICIO No. 2901, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 008
DE FECHA 19 DE FEBRERO DE 2013
(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 el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente de fecha 5 de agosto de 2011.

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

- se eliminan las Reivindicaciones 4, 5 y 7 a 9;
- en la Reivindicación 1 se definió el polímero de matriz, se aclaró la relación en peso de agente activo a polímero matriz, y la cantidad porcentual de agente activo presente en la formulación farmacéutica. Estas modificaciones encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, página 6, líneas 27 a 32; página 9, líneas 11 a 13 y ypágina 11, línea 8;

- en la Reivindicación 3 se eliminó la expresión “al menos 90%” y se reemplazó por el intervalo equivalente “del 90 al 100%”;
- se introdujo la nueva Reivindicación 7 donde se especifica la proporción en peso de agente activo:polímero de matriz, y las cantidades porcentuales de los componentes presentes en la formulación farmacéutica. Esta modificación encuentra sustento en el Ejemplo de la Tabla 13;
- en la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 14), se definió el polímero de matriz, y la proporción en peso de 4-[3-(4-ciclopropanecarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-benzil]-2H-ftalazin-1-ona:polímero de matriz.

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.

2. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 no es concisa porque no define el término “polímero” por su estructura o nombre químico, sino por resultados a alcanzar. Por lo tanto, la Examinadora sugiere definir la composición por sus componentes y proporciones.

Finalmente, la Examinadora señala que la Reivindicación 3 tampoco es concisa porque incluye el término “al menos”.

b- Considero superadas las anteriores objeciones en tanto que en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se definió el polímero de matriz como copovidona, la relación de peso de agente activo a polímero de matriz es 1:2 a 1:4, y el agente activo comprende 20 a 30% por peso. Adicionalmente, en la Reivindicación 3 se eliminó la expresión “al menos” y se reemplazó por el intervalo de 90 a 100% (ver Capítulo Descriptivo, página 6, líneas 27 a 32; página 9, líneas 11 a 13; página 11, línea 8; página 14, líneas 26 a 28).

3. a- La Examinadora afirma que la patente US20050059663 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 4, y junto con el libro de texto “Pharmaceutical Technology of BASF Excipients” (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 5 a 15. También señala que el artículo “Hot-melt extrusión Technique: A Review” (D3), afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 14 y 15.

i) Con respecto a la novedad, la Examinadora señala que D1 divulga una formulación farmacéutica que contiene el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos en dispersión sólida con un polímero de matriz que es hidroxipropilmetilcelulosa.

La Examinadora concluye que las características esenciales ya se encontraban divulgadas en D1, dado que este revela la formulación farmacéutica con el mismo principio activo y un polímero de matriz como en la presente invención, por lo que la presente invención no reviste novedad.

ii) Con respecto al nivel inventivo, la Examinadora presenta un cuadro comparando las características estructurales de la formulación de las Reivindicaciones 5 a 13 con la formulación divulgada en D1 y concluye que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que éste último divulga hidroxipropilmetilcelulosa como polímero de matriz y no enseña ejemplo alguno de la composición.

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido las formulaciones de la invención, al incluir el polímero de matriz copovidona de D2 en las composiciones de D1 de manera obvia. Adicionalmente, la Examinadora concluye que no hay evidencia técnica de que con la formulación aquí reclamada se logre algún efecto técnico sorprendente.

De otra parte, la Examinadora presenta un cuadro comparando las características del método para la producción de una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil-2H-ftalazin-1-ona de la Reivindicación 14 con el método divulgado en D1 y concluye que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que este último no divulga las etapas del método de obtención mediante extrusión por fusión.

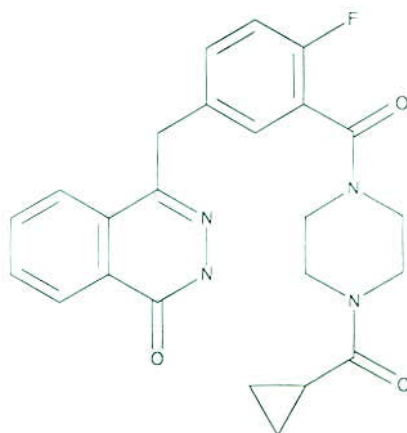
Finalmente, la Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber incluido las etapas del proceso de extrusión por fusión de D3 en los métodos de obtención de D1 de manera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclama una formulación farmacéutica y el método para producir una

dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, con las modificaciones indicadas en el punto 1 del presente memorial.

ii) Ahora bien, respecto a la novedad, es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención¹. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención².

En el presente caso, D1 describe innumerables compuestos que actúan como inhibidores de la enzima poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), entre los cuales se encuentra el compuesto:



4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona, el cual es útil en el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, D1 no divulga explícitamente formulaciones farmacéuticas cuyos componentes sean i) un principio activo que es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos que se encuentra en dispersión sólida en ii) un polímero de matriz que es copovidona, en donde: a) la relación en peso de agente activo:polímero de matriz es de 1:2 a 1:4, b) el agente activo se encuentra entre 20 a 30% en peso, tal como está reclamado en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>).

Así las cosas, y a la luz de las definiciones de novedad señaladas anteriormente, la presente invención es novedosa, pues D1 no divulga explícitamente formulaciones farmacéuticas como las que se reclaman en la Reivindicación 1 como se explicó anteriormente, por lo que no pueden afectar su novedad.

iii) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de las Reivindicaciones 5 a 13 de la presente invención, me permito resaltar lo siguiente:

D1 divulga de manera general, amplias listas de posibles sustituyentes para los compuestos activos derivados de ftalozinona (ver Ejemplos). Adicionalmente, D1 divulga enseñanzas generales sobre posibles formulaciones farmacéuticas que pueden prepararse a partir de los innumerables compuestos derivados de ftalazina.

En particular, la sección que se refiere a las tabletas (párrafo 226), proporciona enseñanzas respecto a opciones convencionales de liberación inmediata. De hecho, D1 simplemente señala que las composiciones pueden incluir adyuvantes, excipientes, diluyentes, rellenos, buffers, estabilizantes, preservantes, lubricantes, entre otros (ver párrafo 219).

Sin embargo, la Examinadora ha definido el problema técnico de la siguiente manera: "cómo modificar las composiciones de D1 para obtener otra como alternativa, con la misma actividad". Sin embargo, este planteamiento no representa la verdadera naturaleza del problema a resolver, y simplifica de forma equivocada un problema que es mucho más complejo.

Tal como en muchas solicitudes de patentes se describen nuevas entidades químicas activas como medicamentos, D1 provee algunas enseñanzas generales sobre formulaciones (párrafo 224). En particular, la sección que se refiere a las tabletas provee enseñanzas respecto a las opciones convencionales de liberación inmediata.

Así, a partir de las enseñanzas de D1 cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que las tabletas convencionales de liberación inmediata podrían ser adecuadas para la formulación del compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Sin embargo, cuando este compuesto comprendido en una formulación convencional fue probado en perros, la exposición fue mucho menor que lo esperado (ver Capítulo Descriptivo, Ejemplo 6, Figura 30).

Los inventores buscaron mejorar la biodisponibilidad de la formulación farmacéutica. En primer lugar, procuraron implementar los métodos más simples que involucran la micronización o la formación de nanosuspensiones, y después, se centraron en las formulaciones lipídicas.

Ninguno de los enfoques anteriores más simples ofreció una solución al problema técnico de proporcionar una formulación farmacéutica que cumpla con unos requisitos a nivel farmacocinético y farmacodinámico. Del proceso de investigación y desarrollo, se produjo una formulación a base de Gelucire que fue utilizada en los ensayos de Fase 1 y 2; sin embargo, durante la etapa de escalamiento de la dosis se llegó a la conclusión de que se necesitaría que el paciente tomara **dieciséis (16) cápsulas de tamaño cero (0)** para obtener tales requisitos a nivel farmacocinético y farmacodinámico. Es evidente que para cualquier paciente, y más aún para pacientes que sufren de cáncer (quienes a menudo presentan náuseas) tal gran cantidad de cápsulas tan grandes es absolutamente indeseable.

Por lo tanto, a partir del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud es claro que el problema a resolver no solo corresponde al que planteó la Examinadora, sino que debe incluir la reducción de la carga de la administración de un gran número de cápsulas a pacientes enfermos de cáncer.

Del trabajo de investigación y desarrollo de los inventores se desprende que el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona es un fármaco difícil de formular y muchas de las técnicas convencionales para mejorar su biodisponibilidad no resultaron exitosas.

Ahora bien, D2 no divulga el compuesto activo de la formulación aquí reclamada y, contrario a lo que señala la Examinadora, simplemente presenta enseñanzas generales sobre composiciones farmacéuticas. D2 se centra en los excipientes farmacéuticos producidos por BASF, dichas enseñanzas se refieren principalmente a los métodos en los cuales estos excipientes son empleados para elaborar tabletas y revestimientos de película para composiciones farmacéuticas, incluyendo granulación en húmedo, granulación en seco, extrusión por fusión y compresión directa.

Así, no hay nada en D2 que pudiera motivar a una persona medianamente versada en la materia a favorecer un método sobre otro, y por lo tanto, dicha persona entendería que todas las técnicas son aplicables por igual, sin encontrar motivación alguna para seleccionar una técnica a partir de las cuatro divulgadas.

Teniendo en cuenta que los inventores de la presente solicitud han demostrado en el Capítulo Descriptivo que el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona es un fármaco difícil de formular, y muchas de las técnicas convencionales para mejorar la biodisponibilidad no han tenido éxito, y que no hay nada en D2 que pudiera permitir a la persona medianamente versada en la materia hallar diferencias o ventajas entre las técnicas allí divulgadas, no hay nada en D2 que guíe inequívocamente a dicha persona a considerar los métodos que permitan solucionar el problema objetivo.

Incluso si la persona medianamente versada en la materia llegara a considerar la preparación de dispersiones sólidas, está claro que el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona es un fármaco difícil de formular, y tendría ante sí innumerables polímeros posibles para elegir, tal como puede ser visto a partir del Ejemplo 3 donde incluso la povidona y otros polímeros no proporcionan dispersiones estables.

Así, si la persona medianamente versada en la materia llegara a considerar los métodos de D2, no hay nada en las enseñanzas de este concernientes a los métodos que podrían dar lugar a una reducción en el número de dosis de la formulación farmacéutica.

Por lo tanto, sin el beneficio de la enseñanza de la presente solicitud, la persona medianamente versada en la materia que busca formulaciones alternativas de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona, que es un fármaco difícil de formular, no encontraría motivación alguna en D1 y D2 que permitiera proveer alguna idea de cómo mejorar la biodisponibilidad de este compuesto en particular, y por lo tanto sería completamente sorprendente que la formulación aquí reclamada ofreciera ventajas en el mejoramiento de la biodisponibilidad y ofrezca una formulación que evite que los pacientes enfermos tengan que tomar 16 cápsulas de tamaño cero. Por lo tanto, las Reivindicaciones 1 a 9 solucionan un problema técnico persistente en el mercado, proporcionando una formulación farmacéutica que soluciona un problema técnico de manera óptima respecto a otras soluciones indeseables para los pacientes.

iv) En cuanto al nivel inventivo del método (Reivindicación 10, antigua Reivindicación 14), me permito señalar lo siguiente:

Nuevamente, la Examinadora plantea el problema técnico objetivo de la siguiente manera: “cómo modificar los procesos de obtención divulgados en D1 incluyendo el de la extrusión por fusión, para la obtención de la composición reivindicada”, sin embargo, este planteamiento tampoco representa la verdadera naturaleza del problema a resolver y se basa en un análisis en retrospectiva a la luz de la divulgación y las enseñanzas de la composición farmacéutica y el método aquí reclamados. De hecho, la Examinadora claramente señala que *“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 por extrusión por fusión”*³.

Como ya se mencionó, el documento D1 al igual que muchas solicitudes de patentes farmacéuticas, enseñan compuestos nuevos e inventivos. Como es común en el arte previo, D1 enseña que los compuestos pueden ser formulados en productos farmacéuticos. Por lo tanto, hay muchas metodologías generales mencionadas en D1 y muchos excipientes.

No hay enseñanza alguna en D1 dirigida a dispersiones sólidas, y ciertamente, ninguna específicamente dirigida a dispersiones sólidas que impliquen el compuesto 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona como claramente lo reconoció la Examinadora.

Dado lo anterior, vale la pena preguntarse ¿cuál de las enseñanzas de D1 podría motivar a una persona medianamente versada en la materia a buscar D3, un documento que también contiene enseñanzas generales, en torno a la tecnología de extrusión y un conjunto aleatorio de excipientes? De hecho, durante el análisis de una solicitud de patente, el Examinador debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

³ Oficio No. 2901, notificado por Fijación en Lista no. 008 de fecha 19 de febrero de 2013, página 5, segundo párrafo.

Pareciera entonces que el interés de la Examinadora al incluir documentos tan generales en el análisis de patentabilidad, es el de desglosar los elementos característicos de la presente invención y encontrarlos en diferentes secciones de los documentos, como si de armar un rompecabezas se tratara. Sin embargo, no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar una colcha de retazos se tratara. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la formulación y al método que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.⁴ En el presente caso, no solo la formulación farmacéutica y el método de elaboración son inesperados, sino también los efectos logrados por los mismos, lo cual es una clara evidencia de nivel inventivo.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida en 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, el polímero de matriz es copovidona que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, donde la proporción en peso de agente activo:polímero de matriz es de 1:2 a 1:4, y el agente activo se encuentra entre 20 a 30% en peso.
2. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el principio activo está en forma amorfa estable.
3. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 2, en la que del 90 al 100% del principio activo está en forma amorfa.
4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en la que la copovidona es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una proporción en masa de 6:4.
5. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida incluye un tensioactivo y/o un plastificante.
6. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 5, en la que el tensioactivo se selecciona entre: dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio); docusato sódico; cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio; ácido láurico; éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, polisorbatos 20, 40, 60 y 80; derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo Cremophor RH40TM; estearatos de polioxietileno y poloxámeros.
7. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que la relación en peso de agente activo:polímero de matriz es 1:2.3 y la cantidad de agente activo es 25% en peso, y además comprende 1.8% en peso de dióxido de silicio coloidal, 57.5% en peso de manitol y 1% en peso de estearil fumarato de sodio.
8. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida se prepara por evaporación del solvente o extrusión en fusión.

9. Una formulación de acuerdo con la Reivindicación 8, en la que la dispersión sólida se prepara por extrusión en fusión.

10. Un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

(i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz es copovidona que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, y en la que la proporción en peso de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluoro-bencil]-2H-ftalazin-1-ona:polímero de matriz es de 1:2 a 1:4;

(ii) incrementar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y

(iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.

11. El método de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde en el paso (iii) la masa fundida es extruida en uno o más moldes.
