

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-180119-00008-0000

Fecha: 2013-09-05 15:06:30
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 16

Señor

Director de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **11 180119**

Solicitud de patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**"FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL DE
UN INHIBIDOR DE LA FAMILIA BCL-2 "**

Solicitante: **ABBOTT GMBH & CO.KGI**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No. 10009** notificado por fijación en lista del 11 de junio de 2013, estando dentro del término legal de los sesenta días hábiles, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. El Examinador señala lo siguiente:

- "La reivindicación 1 no es clara porque no define las características específicas de los elementos de la composición, ni la proporción de los mismos"
- "Las reivindicaciones 15 a 17 se refieren a un porcentaje del compuesto de degradación, que es un resultado a alcanzar y no definen la composición, puesto que la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características funcionales de la composición que contribuyen a la obtención de ese efecto."

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- “La reivindicación 22 no es clara porque no define las etapas ni las condiciones específicas del proceso para la preparación de la forma de dosificación oral.”

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- La reivindicación 1 se modificó para especificar que el polímero es un copolímero de N-vinilpirrolidona. Esta modificación está fundamentada en la página 10, líneas 16-34 de la Solicitud Internacional N° PCT/IB2010/001659 (publicada como WO 2010/143074) (página 15, línea 7 a página 16, línea 3 del texto presentado a la Superintendencia de Industria y Comercio). Ver además la Tabla 1.
- La reivindicación 1 se modificó además para especificar que el solubilizante es un solubilizante no iónico seleccionado de la clase de compuestos enumerados. Esta modificación está fundamentada en la página 7, líneas 8-13 de la Solicitud Internacional (página 10, líneas 2-9 del texto presentado a la SIC). Las clases de solubilizantes especificados son generalizaciones de solubilizantes no iónicos con las composiciones divulgadas en la Tabla 1.
- En respuesta al rechazo de la reivindicación 1, se modificó la reivindicación para especificar en mayor detalle los componentes de la dispersión sólida. En particular, el polímero se limitó a copolímeros de N-vinilpirrolidona y el solubilizante se limitó a solubilizantes no iónicos seleccionados de una reducida lista de solubilizantes enumerados en las reivindicaciones. Cada una de las clases de solubilizantes son generalizaciones razonables de los solubilizantes específicos usados en los Ejemplos enumerados en la Tabla 1 y los solubilizantes divulgados desde la línea 14 de la página 7 hasta la línea 30 de la página 8 de la Solicitud Internacional. En vista de estas modificaciones, la forma de dosificación oral definida en la reivindicación 1 se encuentra claramente definida.
- En respuesta al rechazo de las reivindicaciones 15-17 por estar dirigidas a un resultado a alcanzar, se cancelaron dichas reivindicaciones.

CASTELLANOS & CO LTDA**ABOGADOS**

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- La reivindicación 2 se modificó para especificar la clase de solubilizante aniónico. Esta modificación está fundamentada en la página 7, líneas 8-13 de la Solicitud Internacional (página 10, líneas 2-9 del texto presentado a la SIC). Las clases de solubilizantes especificados son generalizaciones de solubilizantes aniónicos de las composiciones divulgadas en la Tabla 1.
- La reivindicación 3 se modificó de manera de que sea independiente y para especificar además que el polímero es el homopolímero de N-vinilpirrolidona. Esta modificación está fundamentada en la página 10, líneas 16-34 de la Solicitud internacional (página 15, línea 7 a página 16, línea 3 del texto presentado a la Superintendencia de Industria y Comercio).
- Se canceló la reivindicación 6 y la reivindicación 7, la cual anteriormente dependía de la reivindicación 6, se modificó para que dependa de la reivindicación 2.
- Se cancelaron las reivindicaciones 10, 15-17 y 19-21.
- La reivindicación 22 (ahora reivindicación 14) se modificó para especificar las condiciones del proceso. Estas modificaciones se encuentran fundamentadas en la página 11, línea 26 hasta la página 12, línea 13 de la Solicitud Internacional (página 17, línea 6 a página 18, línea 8 del texto presentado a la Superintendencia de Industria y Comercio).
- Las nuevas reivindicaciones 15 y 16 están fundamentadas en la página 5, líneas 26-36 de la Solicitud original (página 7, línea 18 a página 8, línea 6 del texto presentado a la Superintendencia de Industria y Comercio).
- La nueva reivindicación 17 está fundamentada en la página 11, línea 37 hasta la página 12, línea 13 de la Solicitud Internacional (página 17, línea 20 a página 18 línea 8 del texto presentado a la Superintendencia de Industria y Comercio).

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones por claridad y excepción a la patentabilidad que hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro, conciso y la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción.

Excepción a la Patentabilidad

Su Despacho concluyó que el objeto de las reivindicaciones 19 a 21 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486. En respuesta al rechazo de las reivindicaciones 19-21 por estar dirigidas a métodos de tratamientos, se cancelaron dichas reivindicaciones.

Novedad y Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo del objeto de la invención en las reivindicaciones 1 a 18 y 22 a 24. Su Despacho enuncia:

- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la composición de la anterioridad D1 no divulga específicamente el fármaco ABT-263.”
- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgación de D2 consiste en que la formulación de la anterioridad D2 no es un producto de dispersión del fármaco en un polímero.”
- “El efecto que logra el hecho de incluir el fármaco ABT-263 como un producto de dispersión en un polímero y un agente solubilizante es incrementar la biodisponibilidad del fármaco.”
- “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición divulgada en D1 que comprende una mezcla procesada por fusión (producto de dispersión sólida) de: un ingrediente activo con baja solubilidad en agua (Pág. 2 líneas 41-42) definidos como compuestos con una solubilidad en agua (25°C) inferior a 1g en 100mL (Pág. 4, líneas 7-11); un polímero en una proporción entre 40 y 70% p/p, preferiblemente seleccionado de homopolímeros o copolímeros de N-vinil pirrolidona, particularmente un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato (60:40) (Pág. 7, línea 40 a Pág. 8, línea 13); una composición solubilizante que incluye un compuesto derivado de tocoferil que presenta una molécula de polialquilen glicol y un éster de ácido graso de alquilen glicol en una proporción entre 4 y 20% p/p para incrementar la biodisponibilidad de formulaciones de administración oral del fármaco ABT-263.”
- “Sin embargo, una formulación de administración oral del fármaco ABT-263 en la cual se emplea un sistema solubilizante (Pág. 3422, Párr. [004]) para incrementar la biodisponibilidad está divulgada en el documento D2, el cual enseña las propiedades biológicas del compuesto ABT-263, el cual presenta una baja solubilidad en agua y una absorción oral limitada por una tasa de disolución prolongada, por lo que su biodisponibilidad es del 20% en diferentes especies

pero que puede aumentarse hasta el 50% administrada en una formulación de tipo lipofílico (Pág. 3422, Párr. [007]).

En estudios in vivo en modelos de ratones C.B.-17 *scid* inoculados en el flanco con células SCLC y ALL, el compuesto ABT-263 induce una rápida y completa reversión del tumor por tratamiento oral durante 21 días a una dosis de 100 mg/Kg (una vez al día) (Pág. 3424, Párr. [004]) en un vehículo que comprende etanol 10%, polietilen glicol 400 30% y Phosal® (fosfatidil colina en propilen glicol 33-8-42% p/p) (Pág. 3422, Párr. [004]).”

- “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco ABT-263 que presenta baja solubilidad en agua y una absorción oral limitada por una tasa de disolución prolongada revelado en el documento D2 en la composición divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”
- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 22 y el proceso de D1 consiste en que en el proceso de la anterioridad D1 no está divulgado específicamente el fármaco ABT-263.”
- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 22 y la divulgación de D2 consiste en que la anterioridad D2 no enseña un proceso para preparar una forma de dosificación sólida.”
- “El efecto que logra el hecho de incluir el fármaco ABT-263 como fármaco para la preparación de una forma de dosificación sólida en mezcla en un polímero y un agente solubilizante es incrementar la biodisponibilidad del fármaco.”
- “Un proceso para la preparación de una formulación oral de ABT-263 y un sistema solubilizante está divulgada en el documento D2, el cual enseña las propiedades biológicas y farmacocinéticas del compuesto ABT-263, el cual presenta una baja solubilidad en agua y una absorción oral limitada por una tasa de disolución prolongada, por lo que su biodisponibilidad es del 20% en diferentes especies pero que puede aumentarse hasta el 50% administrada en una formulación de tipo lipofílico (Pág. 3422, Párr. [007]).

En estudios in vivo en modelos de ratones C.B.-17 *scid* inoculados en el flanco con células SCLC y ALL, el compuesto ABT-263 induce una rápida y completa reversión del tumor por tratamiento oral durante 21 días a una dosis de 100 mg/Kg (una vez al día) (Pág. 3424, Párr. [004]) formulado en un vehículo que comprende etanol 10%, polietilen glicol 400 30% y Phosal® (fosfatidil colina en propilen glicol 33-8-42% p/p) (Pág. 3422, Párr. [004]).”

- “En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el fármaco ABT-263 que presenta baja solubilidad en agua y una absorción oral limitada disuelto en un sistema solubilizante del documento D2 en el proceso divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

*“**Artículo 18.-** 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”.*

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención de acuerdo a las nuevas reivindicaciones 1 a 19 resulta novedosa y posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados D1 y D2:

- Todas las reivindicaciones modificadas poseen actividad inventiva respecto de las referencias citadas D1 (EP 1880715) y D2 (Tse et al., Cancer Res. 2008, 68 (9), pp 3421-3428). La reivindicación 1 está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica la cual comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende un copolímero de N-vinil pirrolidona, y al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il) ((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato del mismo. La reivindicación 3 requiere que la forma de dosificación comprenda un homopolímero de N-vinil pirrolidona y un solubilizante aniónico seleccionado del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y sulfonatos de alcano secundarios.
- Cabe destacar que la forma de dosificación de la reivindicación 1 comprende una dispersión sólida. En este contexto, la dispersión sólida se puede formar disolviendo primero el compuesto activo ABT-263 en un solvente líquido. Ver la página 11, líneas 28-33 de la Solicitud Internacional. El componente ABT-263, sólo o disuelto en un solvente alcohólico líquido, se combina posteriormente con los excipientes mencionados

y se lo somete a un proceso de fusión-extrusión para preparar la dispersión sólida. Ver el proceso de la reivindicación 22. Después de la preparación del material fundido, al menos una porción del solvente alcohólico se evapora. El material fundido se extruye posteriormente para formar la dispersión sólida.

El solvente líquido puede no evaporarse por completo durante la fase de fusión, de tal manera que una porción del solvente puede permanecer en la forma sólida final. De hecho, la remoción de todo el solvente es, en algunos casos, difícil y/o ineficiente. En consecuencia, la Solicitante, divulgó en la página 9, líneas 18-23 de la Solicitud Internacional (página 13, líneas 18 a 24 del texto presentado a la SIC) que hasta un 10% del solvente puede estar presente **sin** comprometer las propiedades mecánicas del producto de dispersión sólida.

- En vista de lo anterior, la Solicitante reivindicó una dispersión sólida que puede comprender solventes líquidos, acorde con las reivindicaciones 8 a 9, pero que no contiene solventes en concentraciones que comprometen las propiedades mecánicas de la dispersión sólida. Esto contrasta profundamente con la divulgación de, por ejemplo, la Referencia D2, en la cual el ABT-263 se disuelve en una cantidad significativa de componentes líquidos y se administra en forma de dosificación líquida.
- Por otra parte, como se discute en la página 5, líneas 15-17 de la Solicitud Internacional (página 7, líneas 4-6 del texto presentado a la SIC), la forma de dosificación de la presente solicitud se caracteriza por la excelente estabilidad y la alta resistencia frente a la recristalización y a la descomposición del/los ingrediente/s activo/s. Esto contrasta con las formas de dosificación líquidas divulgadas en la Referencia D2, las cuales se prepararon inmediatamente antes de usarse. Ver la página 3, líneas 22-24 de la Solicitud Internacional (pág. 4 líneas 8 a 11 del texto presentado a la SIC).

La forma de dosificación sólida minimiza de forma ventajosa la formación de sulfóxidos a partir del grupo funcional sulfanilo de la estructura del ABT-263 y aumenta la estabilidad en almacenamiento. Ver, por ejemplo, la página 3, líneas 25-33 (página 4, líneas 12-23 del texto presentado a la SIC), donde se señala que “bastante sorprendentemente” la dispersión sólida es en gran medida resistente a la oxidación, así como desde la línea 23 de la página 13 hasta la línea 9 de la página 14 de la Solicitud Internacional (página 20, línea 14 a página 21, línea 6 del texto presentado a la SIC), donde se señala la sensibilidad del ABT-263 a la degradación oxidativa.

CASTELLANOS & CO LTDA**ABOGADOS**

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- Aún más, es de destacar que la particular combinación de excipientes de la reivindicación 1 proporciona una forma de dosificación de biodisponibilidad aumentada, como se demostró por ejemplo mediante los valores de F en la Tabla 2 del Ejemplo 2. Las formulaciones 10 y 13 demostraron valores de F de 29,6% y 33,7%, respectivamente. Por último, en las técnicas farmacéuticas, la forma física de dosificación en sí misma es una consideración importante, ya que las dispersiones sólidas aseguran un mejor cumplimiento del paciente que las formas de dosificación líquidas divulgadas en la Referencia D2.
- Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica, la cual comprende un producto de dispersión sólida como se define en las reivindicaciones 1 y 3, y que tiene los excipientes específicos mencionados, presenta varias ventajas, no menos importantes para una forma de dispersión sólida, como las de una estabilidad mejorada frente a la oxidación y una biodisponibilidad mejorada. La Solicitante respetuosamente señala que la forma de dosificación por dispersión sólida definida en la reivindicación 1 posee actividad inventiva respecto de la combinación de las referencias citadas, ya que, una persona normalmente versada en la materia no hubiese sido capaz de predecir que la dispersión sólida de la Referencia D1, hubiese sido una forma de dosificación apropiada para el agente activo particular ABT-263 divulgado en la Referencia D2, como se detalla más abajo.
- Volviendo más específicamente a las referencias en sí, la citada Referencia D1 divulga una forma de dosificación farmacéutica de dispersión sólida que, según se afirma, es apropiada para agentes activos poco solubles o insolubles en agua. La Referencia D1 divulga vehículos farmacéuticos que incluyen solubilizantes seleccionados entre TPGS, Span 20 y Tween 20. Los vehículos también comprenden un polímero (por ejemplo, un copolímero de N-vinil pirrolidona y vinil acetato).

Cabe destacar que, aunque la Referencia D1 divulga múltiples clases de activos farmacéuticos en el párrafo [0024], la Referencia D1 **no** divulga el ABT-263, ni la clase farmacéutica general de inhibidores de Bcl-2.

- La citada Referencia D2 divulga al ABT-263 como un inhibidor de la familia de los inhibidores de Bcl-2, más biodisponible oralmente que el ABT-737. La Referencia D2 divulga (página 3422, columna de la derecha) que, debido a su baja solubilidad acuosa, el ABT-263 muestra una absorción oral limitada por la velocidad de disolución prolongada y que la biodisponibilidad luego de la administración oral por sonda fue de aproximadamente un 20% en todos los animales ensayados (ratón, rata, perro y mono). El material suplementario de la Referencia D2 muestra que las soluciones para

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

administración oral por sonda que dieron una biodisponibilidad de alrededor de un 20% contenían combinaciones de solventes de DMSO, Tween 80, propilenglicol (PPG), PEG-400 y solución de D5W. Cabe destacar que todas estas formulaciones son líquidas (es decir, los solventes incluyen DMSO, PEG-400 y PPG, todos los cuales son líquidos, y agua de la solución de D5W, la cual también es líquida).

- La Referencia D2 además divulga una composición líquida para administración por vía oral con una biodisponibilidad significativamente mayor. Esta formulación a base de lípidos contiene 10% etanol, 30% PEG-400 y 60% Phosal 50 PG. El Phosal 50 PG es una solución de cómo mínimo un 50% de lípidos de fosfatidil colina en un solvente de propilenglicol. Debido a que todos los componentes de esta formulación son líquidos, esta formulación es también líquida.

En consecuencia, todas las composiciones divulgadas en la Referencia D2 comprenden líquidos. Cabe señalar que la Referencia D2 no divulga ni sugiere remotamente formas de dosificación que comprendan dispersiones sólidas.

- La forma de dosificación de dispersión sólida definida por las reivindicaciones 1 y 3 y las reivindicaciones dependientes de estas, y los procesos para preparar la forma de dosificación de las reivindicación 1 definido en la reivindicación 22 y sus reivindicaciones dependientes, poseen actividad inventiva respecto de las referencias citadas, ya que una persona normalmente versada en la materia no hubiese sido capaz de predecir que la forma de dosificación de dispersión sólida de la Referencia D1 hubiese sido adecuada para el agente activo particular ABT-263 divulgado en la Referencia D2. Debido a que una persona normalmente versada en la materia no podría haber predicho exitosamente que la forma de dosificación de la Referencia D1 hubiese sido apropiada para usar con el ABT-263 y hubiese devenido en las ventajas descritas en la memoria descriptiva, todas las reivindicaciones poseen actividad inventiva respecto de la combinación de referencias citadas.
- Las características fisicoquímicas del principio activo ABT-263 de las presentes reivindicaciones representan obstáculos importantes en la formulación de la dosificación. Aunque la Referencia D1 divulga que los principios activos para usar en dispersiones sólidas divulgadas allí pueden ser insolubles en agua o poco solubles en agua, el ABT-263 no es solamente poco soluble en agua, sino que también se caracteriza por una baja permeabilidad, lo cual representa un desafío adicional en la formulación del ABT-263 en formas de dosificación adecuadas.

Es conocido en el arte que la formulación de composiciones farmacéuticas que comprendan excipientes farmacéuticos adecuados para un compuesto farmacéuticamente activo debe satisfacer ciertos requerimientos.

En particular, es bien reconocido por una persona versada en la materia que la farmacocinética *in vivo* de cualquier fármaco se determina por la absorción global, distribución, metabolismo y eliminación/excreción ("ADME") de la molécula farmacéutica, lo cual está estrechamente relacionado con su estructura química (peso molecular, configuración estereoquímica del esqueleto de la estructura química, tipo y número de grupos funcionales, etc.). La formulación de la unidad de dosificación requiere de la consideración de todos estos factores.

Es además reconocido en el arte que, aún pequeños cambios en la estructura química de un compuesto farmacológico puede llevar a diferencias significativas en su funcionamiento *in vivo*, medida en función de estos factores.

En vista de lo anterior, es difícil de correlacionar la farmacocinética *in vivo* de un compuesto farmacéuticamente activo en una forma de dosificación particular con un compuesto farmacéuticamente activo diferente en la misma forma de dosificación, aún si los compuestos farmacéuticamente activos parecen ser similares.

- En vista de lo anterior, es de destacar que aunque la Referencia D1 divulga los datos de disolución, AUC y biodisponibilidad relativa para Lopinavir y Ritonavir, estos compuestos y el compuesto ABT-263 de las presentes reivindicaciones son significativamente diferentes en estructura e identidad de los grupos funcionales. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia hubiese entendido que los respectivos compuestos difieren sustancialmente en sus características fisicoquímicas, tales como solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad.

Además, una persona normalmente versada en la materia simplemente no podría haber predicho al momento de la invención que un medio vehículo adecuado para fármacos poco solubles en agua tales como Lopinavir y Ritonavir, o aún los otros compuestos poco solubles en agua divulgados en la Referencia D1, también hubiese sido adecuado para el ABT-263, el cual es un compuesto significativamente diferente de cualquiera de

los divulgados en la Referencia D1 y el cual presenta consideraciones únicas para su formulación, ya que se caracteriza por poseer baja solubilidad y baja permeabilidad.

- Es particularmente destacable que los datos de biodisponibilidad de la Referencia D1 presentados en la Tabla 1 revelan resultados marcadamente diferentes a lo largo de varias formulaciones que contienen TPGS y copovidona, los cuales caen dentro de las clases de solubilizantes y polímeros, respectivamente, requeridos por las reivindicaciones. Las biodisponibilidades ampliamente variables que se observan en la Referencia D1 soportan adicionalmente la falta de predictibilidad en aplicar de forma exitosa una forma de dosificación adecuada para un compuesto activo a otro compuesto activo, tal como el reivindicado ABT-263.

Los Solicitantes particularmente señalan el Ejemplo 9 de la Tabla 1 de la Referencia D1, en el cual las biodisponibilidades de Lopinavir y Ritonavir en una forma de dosificación que comprende TPGS y copovidona fueron sólo de 0,005 y 0,005, respectivamente, comparado con una forma de dosificación no especificada comercialmente disponible. La Referencia D1 aquí demuestra por lo tanto que la forma de dosificación que comprende el solubilizante y el polímero de la reivindicación 1 fue 200 veces **menos** efectiva para liberar Lopinavir y Ritonavir comparada con la forma comercial. En vista de lo anterior, la biodisponibilidad demostrada por la Referencia D1 para esta forma de dosificación fue claramente inferior a una forma de dosificación ya disponible.

Los otros ejemplos de la Referencia D1 divulgan una biodisponibilidad ampliamente variable en comparación con la forma disponible comercialmente. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia simplemente no podría haber predicho la adecuación de la forma de dosificación de la Referencia D1 para el ABT-263, dada la variabilidad demostrada en la biodisponibilidad de la forma de dosificación de la Referencia D1.

- A diferencia de las Referencias D1 y D2, la Solicitante descubrió y divulgó que el ABT-263 preparado en una dispersión sólida que comprende los solubilizantes y polímeros mencionados da como resultado una forma de dosificación que tiene una biodisponibilidad mejorada y una estabilidad mejorada frente a la oxidación. La Solicitante señala que sus resultados no hubiesen sido predecibles en vista de las divulgaciones de las Referencias D1 y D2, particularmente, dado que los datos de biodisponibilidad de la Referencia D1 son ampliamente variables.

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

En consecuencia, la Solicitante respetuosamente señala que las reivindicaciones poseen actividad inventiva y requiere que se retire el rechazo.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 16 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** de C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.
Tel.: 7560770

Bogotá D.C.
MCA/
P2368
MEMORIAL RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES:

1. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende un copolímero de N-vinil pirrolidona, y al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable además comprende un solubilizante aniónico seleccionado del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y sulfonatos de alcano secundarios.
3. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende un homopolímero de N-vinil pirrolidona, al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en sulfatos de alquilo, alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y sulfonatos de alcano secundarios.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un grupo polialquilenglicol, ésteres de sorbitan ácido graso y ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de alfa tocoferil

polietilenglicol succinato, monolaurato de sorbitan y polioxietilen monolaurato de sorbitan.

6. La forma de dosificación de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de sorbitan ácido graso, ésteres de polioxietilen sorbitan ácido graso y alfa tocoferil polietilenglicol succinato; y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio.
7. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene un solvente no volátil para el principio farmacéuticamente activo, en donde dicho solvente es líquido a temperatura ambiente.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE dicho solvente no volátil es propilenglicol.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo.
10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en la base libre, la sal de sodio y la sal de diclorhidrato de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida, y combinaciones de los mismos.
11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE contiene al menos un aditivo que se elige de reguladores de flujo, desintegrantes, agentes espesantes y lubricantes.
12. La forma de dosificación de la reivindicación 1 CARACTERIZADA PORQUE el producto de dispersión sólida comprende entre 0,5 y 40% en peso del principio farmacéuticamente activo, entre 40 y 97,5% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, entre 2 y 20% en peso de dicho al menos un solubilizante, y entre 0 y 15% en peso de aditivos.

13. La forma de dosificación de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el producto de dispersión sólida es una mezcla procesada por fusión, solidificada.
14. Un proceso para preparar una forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:
 - (a) preparar una mezcla fundida homogénea del principio farmacéuticamente activo o una sal, hidrato o solvato del mismo, el al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende el copolímero de N-vinil pirrolidona y el al menos un solubilizante no iónico seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, donde la mezcla fundida tiene una temperatura de fusión en el rango de entre 70°C y 250°C y la mezcla fundida se homogeniza por mezcla y
 - (b) permitir que la mezcla fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.
15. El proceso de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE además comprende moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida en una tableta.
16. El proceso de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE además comprende moler dicho producto de dispersión sólida y usar como relleno dicho producto de dispersión sólida para una cubierta de cápsula.
17. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende un copolímero de N-vinil pirrolidona, y al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma, y en donde la dispersión sólida comprende entre 0,5% y 40% en peso de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-

4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, entre 40% y 97,5% en peso del polímero farmacéuticamente aceptable, y entre 2% y 20% en peso del solubilizante no iónico.

18. Una forma de dosificación farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto de dispersión sólida que comprende un principio farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que comprende un copolímero de N-vinil pirrolidona, y al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ésteres de poliol ácido graso, ésteres de poliol ácido graso polialcoxilados, éteres de alcohol graso polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, en donde dicho principio farmacéuticamente activo es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma, y en donde la dispersión sólida comprende entre 1% y 25% en peso de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il) metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida, entre 50% y 94% en peso del polímero farmacéuticamente aceptable, y entre 5% y 20% en peso del solubilizante no iónico.
19. El proceso de la reivindicación 14 CARACTERIZADO PORQUE la mezcla fundida se mezcla en un extrusor.