

130
130
1

Señora Jefe
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 05-077560-00011-0000
Fecha: 2009-10-30 10:54:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE(YJ) Eva: 379 FASENACIONALJ
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Re.: Expediente No. 05 77.560
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT a nombre de
STRAKAN INTERNATIONAL LIMITED
Código 02 - 01 - 444

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta al Concepto Técnico No. 2544, contenido en su último Oficio proferido dentro del mismo, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Mi representada considera que el señor Examinador no ha tenido en cuenta la completa y detallada respuesta presentada al Concepto Técnico No. 1122.
2. En primer lugar, vale la pena resaltar que no se ha hecho sugerencia alguna sobre que los beneficios de la tecnología transdérmica no se conocieran. De hecho, esto se reconoce en la introducción de la presente solicitud en donde suministramos considerables detalles sobre las ventajas de administrar preparaciones percutáneas de Granisetron y/o Ondansetron (ver páginas 4 - 8 de la descripción).
3. El problema que necesitaba ser resuelto no era "cómo administrar el Granisetron por vía transdérmica" sino "cómo administrar el Granisetron por vía transdérmica sin tener que usar un intensificador de la penetración". No hay duda alguna de que el uso de intensificadores de la penetración no es deseable, sencillamente porque cualquier intensificador de la penetración necesariamente tiene que tener un efecto en la piel con el fin de permitir que la sustancia la atraviese. Sin embargo, el problema

131
131
7

es que, sin un intensificador de la penetración, es generalmente imposible alcanzar niveles suficientes de flujo a través de la piel, incluso cuando se usan parches extremadamente grandes. Por ejemplo, como se ilustra en la página 5 de la presente solicitud, fue necesario usar un parche de 100 cm² para la invención de la revelación japonesa No. 8-34731.

4. Debemos hacer énfasis al señor Examinador en que hay un número extremadamente escaso de compuestos que cruzan naturalmente la piel sin alguna forma de ayuda, y que todos los compuestos reaccionan de forma sumamente diferente. En la introducción de la presente solicitud, identificamos varios documentos del estado de la técnica que describen cómo conseguir que el Granisetron atraviese la piel, y todos ellos requieren el uso de intensificadores de la permeación. Como una alternativa, es necesario usar un reservorio grande pero, aún en este caso, también es necesario usar altas cargas de solvente, y dichos solventes también son irritantes para la piel.
5. Lo que los inventores de la presente solicitud han hecho es identificar el "santo grial" de la tecnología transdérmica, el cual se define como una formulación que entrega niveles fisiológicamente efectivos del medicamento sin tener que proporcionar un parche enorme o de usar intensificadores de la penetración.

Aunque se trata de una meta altamente deseable, la manera de alcanzar dicha meta dista mucho de ser obvia.

6. Con respecto a los documentos citados que, considera el señor Examinador, afectan el requisito de nivel inventivo de la presente solicitud, nos permitimos manifestarle:
 - 6.1 El documento del estado de la técnica más cercano a la presente invención ya se ha examinado y es el WO 98/53815, también conocido como "Effing".

Este documento se relaciona específicamente con el Tropisetron y el Granisetron y ejemplifica los adhesivos de acrilato. Sin embargo,

como se describió exhaustivamente en la respuesta anterior, este documento muy específicamente **se aleja** de la presente invención. A este respecto, sin querer volver a lo anteriormente expuesto, deseamos resaltar específicamente el párrafo final de la página 3 de Effing, que dice que "Preferiblemente, el monómero B está libre de grupos nucleofílicos, en particular aquellos que son capaces de reaccionar con funciones estéricas en el copolímero".

Lo citado va directamente en contra de las enseñanzas de la presente invención, en donde precisamente son estos grupos los que son una característica esencial de la reivindicación principal y, sin la cual, la presente invención sencillamente no funcionaría. La razón para esto está en el Ejemplo 7 de *Effing* que demostró que, usando un adhesivo de la presente invención, más de 10% del Tropisetron se perdió pasadas tan solo cuatro semanas. No sorprende, por lo tanto, que *Effing* haya concluido que los grupos nucleofílicos se debían evitar a toda costa, ya que se trata de una pérdida totalmente inaceptable.

- 6.2 No puede haber duda alguna de que *Effing* es el estado de la técnica más cercano y que *Effing* muy claramente se aparta del uso de grupos nucleofílicos en adhesivos de acrilato. Lo que *Effing* no apreció fue que el Granisetron y el Tropisetron, pese a haberlos agrupado juntos, en realidad son distintos y lo que los presentes inventores encontraron fue que, algo que no funciona con el Tropisetron en realidad funciona extremadamente bien con el Granisetron. Esto resulta en extremo sorprendente, y proporciona formulaciones muy estables y, aún más sorprendente, conduce a un flujo a través de la piel en niveles que sencillamente no se observan en el estado de la técnica con el Granisetron. De hecho, es tan efectivo que existe un producto aprobado por la FDA.
- 6.3 El documento citado WO 98/37111 se relaciona con un proyecto de investigación para optimizar la administración de estrógenos y/o progesterona, mientras que se inhibe la cristalización del agente en el sistema de administración. No hay ninguna sugerencia sobre que el adhesivo de acrílico que se usa sirve para evitar el uso de

intensificadores de la penetración y, de hecho, en las líneas 26 a 31 de la página 2, se nos dice muy específicamente que un objeto de la invención es asegurar la compatibilidad con intensificadores de la penetración percutánea tanto oleosos como hidrosolubles.

No hay ninguna enseñanza sobre que estos adhesivos sean particularmente útiles para el Granisetrón y, de hecho, como se mencionó arriba, los compuestos que son el blanco de la invención en realidad son estrógenos y progestágenos. En la página 15 del documento se proporciona una lista que simplemente enumera los compuestos que pueden o no ser útiles para administrarlos por su adhesivo, pero se trata tan solo de una lista de selección y no comprende nada más que simples especulaciones.

- 6.4 El documento citado EP 0 484 543 sencillamente se refiere a un emplasto, con un adhesivo acrílico. Como se mencionó arriba, los inventores de la presente solicitud no reivindican el haber inventado la administración transdérmica, sino haber establecido una forma de administrar el Granisetrón sin tener que usar un intensificador de la penetración, lo cual es algo que previamente no era posible hacer, a pesar de lo deseable de dicha solución.
- 6.5 En cuanto al documento citado US 6,156,335, sucede que este documento usa un adhesivo que puede caer dentro del alcance de la reivindicación principal de la presente invención. No se discute que la presente invención se refiere a un compuesto conocido (Granisetrón) o a una clase conocida de adhesivos (adhesivos de acrílico) o a una tecnología conocida (administración transdérmica).

Lo que los inventores de la presente solicitud han hecho es identificar un tipo muy específico de adhesivo, el cual, en el estado más cercano de la técnica específicamente se descarta y el cual, de forma sorprendente, puede entregar no sólo una estabilidad sustancial sino también niveles muy altos de flujo a través de la piel. Nada en el estado de la técnica predice esto.

6.6 En efecto, sólo uno de los elementos del estado de la técnica identificados por el señor Examinador hace apenas mención del Granisetrón, y no existe razón para combinar los restantes documentos del estado de la técnica con *Effing*, porque *Effing* ya identifica el muy específico adhesivo usado en la presente invención, y nos dice que es preferible *no* usar este adhesivo. Nada en el estado de la técnica va más allá de lo que *Effing* ya considera, y específicamente descarta.

Con fundamento en lo anteriormente expuesto el señor Examinador podrá apreciar que los documentos citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Le solicito se sirva agregar este escrito al expediente y otorgar el privilegio solicitado.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
I.P. No. 2979 del C.S.J.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05077560

Clasificación Internacional (IPC): A61K 9/07, 31/439

Concepto Técnico No. 412

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/GB2004/000403

Fecha de Presentación Internacional 5-02-2004

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 4 a 35).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 29 (Folios: 36 a 39), modificadas 1 a 20 (Folios: 113 y 114).

1.3. Rta del Solicitante: Folios: 130 a 134.

1.4. Prioridad: 05 de febrero de 2003, GB 0302662.2.

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto reivindicado en la presente solicitud corresponde a la prioridad.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Granisetron transdérmico".

El objeto de la presente solicitud se refiere a parches transdérmicos comprendiendo granisetron, a usos de los mismos y a métodos para su preparación.

Según la descripción, las náuseas y vómitos son frecuentemente los síntomas más debilitantes y desalentadores de las medicaciones administradas a pacientes con cáncer. Los efectos secundarios de vómito no son solo desagradables debido a la condición, per se, pueden conducir a seria deshidratación y aun mala nutrición.

La quimioterapia citotóxica se piensa que libera serotonina de ciertas células del intestino delgado. La serotonina liberada puede estimular los nervios aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃, estimulando así el reflejo de vómito. De acuerdo con lo anterior, se asume que los medicamentos antagonísticos del receptor 5HT₃, tales como ondansetron, granisetron y tropisetron, ejercen sus efectos al

bloquear serotonina, tanto periféricamente, en terminales nerviosas vagales como centralmente, en la zona de accionamiento del quimiorreceptor.

Los antieméticos antagonísticos del receptor 5HT₃ se administran actualmente de manera intravenosa, oral o rectal. La administración intravenosa puede realizarse solamente bajo supervisión médica y causa incomodidad del paciente significativa, tal como rojez y quemadura en el sitio de inyección. Los problemas se agravan en medicina pediátrica, pertenecientes al desagrado de los niños por las agujas y siempre existen preocupaciones con respecto a las lesiones por adhesión de la aguja.

Reivindicaciones 1 a 20 (folios: 113 y 114): Un parche adhesivo apropiado para la administración en donde el adhesivo es un adhesivo acrílico que contiene moléculas no ácidas de hidroxilo, con una cantidad fisiológicamente efectiva de granisetron cargada en el adhesivo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad del sistema de suministro de medicamento no oral capaz de mantener los niveles de plasma constantes de agentes antieméticos durante periodos extendidos de tiempo.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en un parche adhesivo apropiado para administración transdérmica de granisetron.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 9/07, 31/439..

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

5. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 5-02-2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 98/53815	Transdermal drug delivery device for the delivery of tropisetron or granisetron	3 de diciembre de 1998
D2	WO 98/37111	Transdermal pressure sensitive adhesive drug delivery system and pressure sensitive adhesive used therein	27 de agosto de 1998
D3	EP 0484543	Plaster	13 de mayo de 1992
D4	US 6156335	Preparation with an acrylic-based, adhesive copolymeric matrix for the transdermal delivery of estradiol	5 de diciembre de 2000

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Un parche adhesivo apropiado para la administración transdérmica de granisetron, en donde el adhesivo es un adhesivo acrilico que contiene moléculas no ácidas de hidroxilo, con una cantidad fisiológicamente efectiva de granisetron cargada en el adhesivo.

La anterioridad WO 98/53815 (folios: 84 a 88) menciona una forma de liberación transdérmica de tropisetron o granisetron, que comprende una capa adhesiva compuesta por copolímeros de uno o más monómeros A y uno o más monómeros B, entre los cuales están el acrilato de 2-hidroxietilo (HEA) y mono acrilatos de poli(alquilenóxido)-alquil-éter. En este documento se observa la preparación del parche adhesivo cuyo principio activo es el tropisetron.

El documento WO 98/37111 (folios: 89 a 93) menciona formas transdérmicas para liberación de fármacos como por ejemplo antieméticos; el sistema de liberación transdérmico comprende al menos un monómero A que consiste de un éster de ácido acrilico o metacrilico, un monómero B y una unidad polimérica C.

La anterioridad EP 0484543 (folios: 115 a 119) menciona una preparación transdérmica para administrar fármacos y que tiene un adhesivo acrilico como por ejemplo el metacrilato de 2-hexilo, y otros acrilatos relacionados. Este documento es del año 1992 y ya mostraba las ventajas de las formas transdérmicas para administración de fármacos.

El documento US 6156335 (folios: 120 a 123) se relaciona con un parche transdérmico para administración de 17 β -estradiol. Este parche es de matriz y tiene adhesivo acrilico conformado por la copolimerización de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, ácido acrilico, acetato de vinilo y acrilato de hidroxietilo. En este documento también se explican las desventajas de emplear intensificadores de absorción (irritación en la piel, efectos colaterales, etc.).

Estos documentos revelan la existencia y amplio uso de formas transdérmicas tipo parches transdérmicos que emplean como adhesivo un polímero derivado de ácido acrilico como por ejemplo metacrilatos y acrilatos de hidroxipropilo, hidroxietilo e hidroximetilo, para la liberación de antieméticos tipo granisetron o fármacos que también son antagonistas de 5HT₃ como el tropisetron. También se evidencia el uso de parches transdérmicos de matriz. También estos documentos sugieren que los parches transdérmicos son de liberación sostenida para fármacos que requieran que se liberen durante periodos largos o tratamiento a largo plazo.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad del sistema de suministro de medicamento no oral capaz de mantener los niveles de plasma constantes de agentes antieméticos durante periodos extendidos de tiempo, se había resuelto previamente mediante parches o preparaciones transdérmicas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que los componentes de los parches transdérmicos reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La(s) reivindicación(es) 1 a 20 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los parches transdérmicos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios(as) para una

persona versada en la materia.

Además, puesto que D1, D2, D3 y D4 divulgaban previamente parches transdérmicos (folios: 84 a 93, 115 a 123), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud parches transdérmicos de granisetrón; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos documentos. Por lo cual el objeto reivindicado carece de Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 98/53815	1 a 20	Nivel Inventivo
D2	WO 98/37111	1 a 20	Nivel Inventivo
D3	EP 0484543	1 a 20	Nivel Inventivo
D4	US 6156335	1 a 20	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante argumenta lo siguiente respecto del documento WO 98/53815: "... este documento muy específicamente se aleja de la presente invención... deseamos resaltar específicamente el párrafo final de la página 3 de *Effing*... son estos grupos los que son una característica esencial de la reivindicación principal..." (Folios: 131 y 132).

La reivindicación 1 de la presente solicitud dice lo siguiente: "Un parche adhesivo apropiado para la administración transdérmica de granisetrón, en donde el adhesivo es un adhesivo acrílico que contiene moléculas no ácidas de hidroxilo, con una cantidad fisiológicamente efectiva de granisetrón cargada en el adhesivo" lo cual indica que el adhesivo del parche para administración transdérmica puede ser cualquiera que contenga moléculas no ácidas de hidroxilo; entre estas moléculas puede estar el acrilato de 2-hidroxietilo que es citado en el documento WO 98/53815; aun cuando en este documento se diga que preferiblemente el monómero B esté libre de grupos nucleofílicos, en particular aquellos que son capaces de reaccionar con la función éster en el copolímero, de todas maneras en dicha anterioridad ya se hacía mención de la utilización de moléculas no ácidas de hidroxilo tipo acrilato de 2-hidroxietilo como adhesivo de un parche para administración transdérmica de granisetrón.

En cuanto a los documentos WO 98/37111 y EP 0484543, el señor solicitante dice lo siguiente: "... No hay ninguna sugerencia sobre que el adhesivo de acrílico que se usa sirve para evitar el uso de intensificadores de la penetración... El documento citado EP 0484543... se refiere a un emplasto, con un adhesivo acrílico" (Folios: 132 y 133).

En el documento WO 98/37111 hace mención de un sistema de liberación transdérmico que comprende al menos un monómero A que consiste de un éster de ácido acrílico o metacrílico, un monómero B y una unidad polimérica C. Por el hecho que no diga que sirve para evitar el uso de intensificadores de penetración, no significa que estos acrilatos no cumplan con lo que dice el señor solicitante. La

presente solicitud está reclamando un parche transdérmico del antiemético granisetron, cuyo adhesivo consiste en un derivado acrílico que contiene moléculas no ácidas de hidroxilo; en el documento WO 98/37111 se menciona un parche de liberación de fármaco, que cumplen con estas dos características de la reivindicación 1, por lo cual este documento sí le sugiere a una persona medianamente versada en la materia el objeto que está reivindicando la solicitud de patente en estudio.

En cuanto al documento EP 0484543, se reitera que esta anterioridad hace alusión a una preparación transdérmica para administrar fármacos y que tiene un adhesivo acrílico como por ejemplo el metacrilato de 2-hexilo, lo cual también le sugiere a una persona medianamente versada en la materia el parche transdérmico de la presente solicitud.

Finalmente, el señor solicitante se refiere al documento US 6156335, argumentando lo siguiente: "... este documento usa un adhesivo que puede caer dentro del alcance de la reivindicación principal de la presente invención... Lo que los inventores de la presente solicitud han hecho es identificar un tipo muy específico de adhesivo..." (Folios: 133 y 134).

Tal como se explicó anteriormente, el documento US 6156335 hace referencia a parches transdérmicos que tienen un adhesivo acrílico conformado por la copolimerización de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, ácido acrílico, acetato de vinilo y acrilato de hidroxietilo. Si se observa la reivindicación 1 de la presente solicitud no se especifica el tipo de adhesivo acrílico que emplea el parche que se reclama, sino que simplemente se dice que contiene moléculas no ácidas de hidroxilo, por lo que se trata de cualquier adhesivo que cumpla con esta característica. De otro lado, en la reivindicación 8 de la presente solicitud se menciona el acrilato de 2-etilhexilo, pero como se puede apreciar en lo encontrado en el estado del arte, es un adhesivo ampliamente utilizado en la fabricación de parches de liberación de fármacos, y es obvio que va a cumplir las funciones que cita el señor solicitante.

De igual manera, este documento US 6156335 también explica las desventajas de emplear intensificadores de absorción por sus efectos secundarios, lo cual le sugiere a una persona medianamente versada en la materia la no utilización de tales compuestos en la fabricación de parches transdérmicos.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 20 (folios: 113 y 114).

Bogotá, D.C., 25 de enero de 2010.

CONCEPTO TÉCNICO No. 412

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202005