



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 12-154-969

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIONES SOLIDAS QUE COMPRENDEN
(2R,6S,13AS, 14AR,16AS,Z)-N-
(CICLOPROPILSULFONIL)-6-(5-METIL PIRAZIN-2-
CARBOXAMIDO)-5,16-DIOXO-2-(FENANTRIDIN-6-
ILOXI)- 1,2,3, 5,6,7,8,9,10,11,13A,14,14A,15,16, 16A –
HEXA DECAHIDRO CICLOPROPA [E] PIRROLO [1,2-
A][1,4] DIAZACICLO PENTADECIN-14A-
CARBOXAMIDA."

PUBLICACIÓN: Gaceta 664 de 22 de Marzo de 2013, N° de
publicación 208.

PRIORIDAD: US 61/339,964 DE 10/03/2010.

SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

APODERADO: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

TRÁMITE: Pronunciamiento frente al Recurso de Reposición
contra
la Resolución 49832 del 22 de Agosto de 2014, por
la cual se niega una patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al
pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A. en
el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y dentro de los términos de ley,
me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición contra la Resolución
49832 del 22 de Agosto de 2014 por la cual se niega la solicitud 12-154-969 el
privilegio de patente de invención.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 12-154-969, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El Recurso de Reposición contra la Resolución 49832 del 22 de Agosto de 2014 por la cual se niega a la solicitud 12-154-969 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**COMPOSICIONES SÓLIDAS QUE COMPRENDEN (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(CICLOPROPILSULFONIL)-6-(5-METILPIRAZIN-2-CARBOXAMIDO)-5, 16-DIOXO-2-(FENANTRIDIN-6-ILOXI)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13A,14,14A, 15,16,16A - HEXADECALDROCIDLOPROPA[E] PIRROLO [1,2-A][1,4] DIAZACICLO PENTADECIN-14A-CARBOXAMIDA.**”, afirma que:

2.1. Fundamentos de Derecho.

El recurrente menciona en su memorial de recurso sobre la patentabilidad de composiciones sólidas que comprenden (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13A,14,14A,15,16, 16A - hexadecahidrocidlopropa[E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclopentadecin-14A-carboxamida, basado en la respectiva resolución de negación que:

2.1.1. Cambio de reivindicaciones

El solicitante dice que se han realizado ciertos cambios a las reivindicaciones originales y que ahora estos cumplen con los requisitos de Patentabilidad, sin embargo, a continuación deseamos mencionar los argumentos por las cuales éstas reivindicaciones no son aceptables:

- Claridad:

El nuevo capítulo reivindicatorio incluye características que no le otorgan claridad a la materia reclamada, por ejemplo, el término "*dispersión sólida amorfa*" no indica al lector de dicha reivindicación que significa una composición sólida que comprende una dispersión como la allí indicada, veamos:

1. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende una *dispersión sólida amorfa* que incluye:

(1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13A,14,14A,15,16, 16A - hexadecahidrociclopropa[E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclopentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta;

(2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, el cual es copovidona; y

(3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, el cual es succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.

Por otro lado, en la reivindicación 2 se caracteriza la ***dispersión sólida*** de la reivindicación 1, por ser una "*solución sólida*", así:

2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicha *dispersión sólida* es una *solución sólida*.

se considera que tales expresiones no contribuyen a la claridad y al correcto entendimiento de lo reclamado, porque:

- i) Una dispersión comúnmente es considerada líquida, sin embargo, en este caso se dice que es sólida, lo que en definitiva no es aceptable desde el punto científico, pues incluso los mismo componentes de la invención no

encuentran una buena combinación con dicha forma farmacéutica reclamada, es decir la dispersión.

- ii) Una solución es considerada la mezcla de un soluto y un solvente, en donde el soluto es soluble en dicho solvente. Por lo que el término "solución sólida" no es considerado claro, pues su naturaleza es algo indefinida.

Igualmente, si se acude a la descripción para entender un poco más lo reclamado se observa que los ejemplos 1, 2, 3 y 4 parecen referirse a una tableta y a unos extruidos conteniendo el compuesto en mención, por lo anterior, se considera que el capítulo reivindicatorio es carente de toda claridad y concisión.

- Las modificaciones corresponden sólo a un cambio de forma

-- Reivindicaciones de producto

Vale destacar que el cambio realizado a las reivindicaciones corresponde a un cambio de forma, pues sólo se han eliminado referencias a algunos tensoactivos:

- ~~2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el laurato de propilenglicol.~~
- ~~3. La composición de la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE también comprende succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.~~
- ~~4. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es un polisorbato.~~
- ~~5. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente tensioactivo es el polisorbato 80.~~

No obstante, el alcance inicial de la solicitud denegada se mantiene en el presente capítulo reivindicatorio, pues la reivindicación principal no fue modificada:

Respuesta al examen de fondo	Modificación capítulo reivindicatorio- Recurso de Reposición
1. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende una dispersión sólida amorfa que incluye: (1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9, 10,11, 13A,14,14A,15,16, 16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4] diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, el cual es copovidona; y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, el cual es succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.	1. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende una dispersión sólida amorfa que incluye: (1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9, 10,11, 13A,14,14A,15,16,16A– hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4] diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) un polímero hidrofílico farmacéuticamente aceptable, el cual es copovidona; y (3) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, el cual es succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.
9. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende: (1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11, 13A,14,14A,15,16,16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4] diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) copovidona; y (3) succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.	5. Una composición sólida CARACTERIZADA PORQUE comprende una dispersión sólida amorfa que incluye: (1) entre 1% y 50 % en peso de 2R,6S,13AS, 14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metil pirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-il oxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13A,14, 14A,15,16, 16A-hexadecahidrociclopropa[E] pirrolo [1,2-A][1,4] diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) al menos 30% en peso de copovidona; y (3) al menos 1 % en peso de succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.

Sin embargo, se le incluyeron las proporciones de los componentes a la reivindicación 9, ahora denominada 5, pero al ser la última reivindicación no hay un cambio sustancial en el alcance de la solicitud como tal.

Ahora bien, vale preguntarse si existe sustento para tal rango presentado por el solicitante, pues en los ejemplos 1 a 4 se mencionan algunos puntos de dichos rangos ([1%-50%], [>30%] y [> 1%]), pero tales puntos no dan sustento y/o soporte para la totalidad del rango reclamado, adicional a lo anterior, los puntos revelados por la descripción no son exclusivos de las **dispersiones sólidas amorfas**.

-- Reivindicaciones de proceso

En las reivindicaciones de proceso se restringe el tensoactivo, (ahora reivindicaciones 3 y 4), lo que no tiene ningún efecto sobre la modificación de la amplitud ya denegada por ese Despacho:

Respuesta al examen de fondo	Modificación capítulo reivindicatorio- Recurso de Reposición
7. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende secar el solvente de una solución líquida, donde dicha solución comprende (1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11, 13A,14,14A,15,16, 16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida: o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) copovidona; y (3) el agente activo mencionado	3. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende secar el solvente de una solución líquida, donde dicha solución comprende (1) (2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10, 11, 13A,14,14A,15,16, 16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida: o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) copovidona; y (3) succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.
8. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende solidificar una mezcla fundida, donde dicha mezcla fundida comprende (1) 2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10, 11, 13A,14,14A,15,16, 16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclo pentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) copovidona; y (3) el agente activo mencionado	4. Un proceso para elaborar la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende solidificar una mezcla fundida, donde dicha mezcla fundida comprende (1) 2R,6S,13AS,14AR,16AS,Z)-N-(ciclopropil sulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5, 16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)- 1,2,3,5,6,7,8,9,10,11, 13A,14,14A,15,16, 16A – hexadecahidro ciclopropa [E] pirrolo [1,2-A][1,4]diazaciclopentadecin-14A-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta; (2) copovidona; y (3) succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000.

2.1.2. Nivel inventivo:

Como ya se discutió, el alcance de la solicitud no cambió de ninguna manera sustancial, por lo tanto, las objeciones de nivel inventivo elevadas por ese Despacho son vigentes incluso para el nuevo capítulo reivindicatorio:

- La composición denegada goza de una Biodisponibilidad oral aceptable Inesperada

Según el recurrente la biodisponibilidad de este compuesto es aceptable gracias al

diseño de esta forma farmacéutica, y resalta que es física y químicamente estable:

Nada en las referencias citadas por el Examinador le hubiese dado a una persona versada en la materia, al tiempo de presentarse la presente solicitud, una razonable expectativa de que se puede preparar una composición sólida de la forma amorfa de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazacíclopentadecin-14a-carboxamida (Compuesto I) o sus sales en una forma amorfa, y que además dicha composición tendría una biodisponibilidad oral aceptable. En cambio, es la presente solicitud la que demuestra que tal composición sólida se puede preparar y que posee, en efecto, una biodisponibilidad oral aceptable.

Tal como se discute en el artículo de Argade et al (el cual se acompaña como Anexo I), el uso comercial de la tecnología de dispersión sólida "es muy limitado". Como se puede observar, Argade et al sostiene que la tecnología de dispersión sólida se enfrenta a muchos desafíos, que incluyen la estabilidad física y química. Ver la columna de la izquierda en la página 429 de Argade et al.

Sin embargo, se considera que la estabilidad no ha sido un enfoque tomado desde la prioridad reivindicada, de manera que la argumentación de Argade et al., no puede ser aceptable desde el punto de vista de defensa de nivel inventivo pues la descripción por si misma no defiende tal punto.

En cuanto a que no se divulga exactamente el mismo compuesto, se observa que una persona medianamente versada en la materia habría sido motivada por D1 y D2 a buscar composiciones farmacéuticas incluyendo copovidona y un tensoactivo que incluyeran inhibidores de la proteasa con el fin de buscar nuevas alternativas en el tratamiento de enfermedades como la hepatitis C.

Ahora bien, para este tipo de moléculas es natural tener dificultades en cuanto a la biodisponibilidad pero como se demuestra a continuación, D2 (WO2010017432) ya revelaba tales dificultades y composiciones como las acá reclamadas capaces de superar la baja biodisponibilidad:

*The development of commercially suitable pharmaceutical formulations of Compound I or a solvate thereof necessitates overcoming multiple physicochemical and pharmacokinetic challenges. Notably, Compound I is susceptible to epimerization (to an inactive form of Compound I), oxidation, and hydrolysis. In addition, according to the Biopharmaceutics Classification System, Compound I is a Class IV compound, that is, a compound having low solubility and low permeability. **Consequently, Compound I has relatively low bioavailability. Thus, pharmaceutical formulations of Compound I or a solvate thereof are needed that provide acceptable drug loading, dissolution, stability, and bioavailability for a treatment regimen wherein the number of doses***



administered per day to achieve the desired therapeutic plasma concentration could be reduced. Such formulations would reduce the dose, reduce the cost of goods for the product, and/or reduce the dosing regimen. Such pharmaceutical formulations would also provide greater convenience for patients and hence promote patient compliance thereby reducing the potential for development of drug-resistant HCV strains. These and other objectives are provided by the novel pharmaceutical formulations and processes of the present invention.

Por esta razón, no es posible considerar que el ajuste de la biodisponibilidad de una composición que contiene: compuesto I (inhibidor de la proteasa), copovidona y succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, sea inesperada o sorprendente pues ya D2 anticipaba tal efecto en composiciones similares.

Y como se maneja comúnmente en la práctica de patentes, los efectos de una composición están determinados por sus componentes y sus proporciones dentro de la misma, pues éstas características técnica estructurales (compuestos y proporciones) son las responsables de dotar a una composición con determinada cualidad o defecto.

Ahora bien, como lo menciona ese Despacho, los datos presentados en la descripción relativos a la AUC ya habían sido revelados en el estado de la técnica para el compuesto I y ritonavir, por lo tanto, no pueden considerarse una prueba de la existencia de un supuesto nivel inventivo de la solicitud denegada.

-- D2 y D1 no revelan una composición con exactamente el mismo compuesto de la solicitud denegada

Según el recurrente, la falla de D2 y D1 es NO revelar exactamente el compuesto reclamado:

De acuerdo con el Examinador, el D2 sería considerado el arte previo más cercano. Tal como lo reconoce el Examinador, el D2 no divulga composiciones que comprendan el inhibidor de proteasa de VHC de la presente invención, es decir, el Compuesto I, o su sal en forma amorfa. El hecho de que una formulación determinada funcione con un compuesto en particular, no significa que la misma formulación también funcionará para un compuesto diferente. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no pudo haber predicho que la formulación de (2R,6S,13aS,14aR,16aS,Z)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-ilo)-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-hexadecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazaciclopentadecin-14a-carboxamida o su sal en forma amorfa en una composición sólida como la que se menciona en las presentes reivindicaciones modificadas resultaría en una composición efectiva con una biodisponibilidad oral aceptable.

El D1 no subsana las deficiencias del D2. Los compuestos del D1 son completamente diferentes del compuesto que se menciona en las presentes reivindicaciones, tanto en estructura como en sus propiedades. Por lo tanto, el D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia para que una persona versada en la materia llegue a las composiciones sólidas de las presentes reivindicaciones modificadas.

En este punto deseamos también mencionar que D1 (US20050084529A1) ya revelaba que sus composiciones estaban dirigidas a inhibidores de la proteasa, y que se buscaba proveer composiciones sólidas para tratar la hepatitis, en donde además, divulga que tales principios activos poseen una baja biodisponibilidad, veamos:

A solid pharmaceutical dosage form providing improved oral bioavailability is disclosed for inhibitors of HIV protease. In particular, the dosage form comprises a solid dispersion of at least one HIV **protease inhibitor** and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble polymer and at least one pharmaceutically acceptable surfactant, said pharmaceutically acceptable water-soluble polymer having a Tg of at least about 50° C. Preferably, the pharmaceutically acceptable surfactant has an HLB value of from about 4 to about 10. (resumen)

Así, D1 menciona componentes divulgados por la presente solicitud denegada:

[0083] Copovidone (N-vinyl pyrrolidone/vinyl acetate copolymer 60:40; 78.17 parts by weight) was mixed with ritonavir (4.16 parts by weight), lopinavir (16.67 parts by weight) and colloidal silica (1.0 part by weight). The powdery mixture was then fed into a twin-screw extruder (screw diameter 18 mm) at a rate of 2.0 kg/h and a melt temperature of 133° C. The clear, fully transparent melt was fed to a calender with two counter-rotating rollers having mutually matching cavities on their surfaces. Tablets of 1080 mg were thus obtained. DSC and WAXS analysis did not

reveal any evidence of crystalline drug material in the formulation.

*[0084] The dose-adjusted AUC in dogs was 0.52 µg.h/ml/100 mg for ritonavir and 4.54 µg.h/ml/100 mg for lopinavir. **This example shows that solid solutions of HIV protease inhibitors without added surfactant yield a very poor bioavailability.***

Entonces, vale mencionar que el uso de surfactantes era ya divulgado por D1 para aumentar la biodisponibilidad de este tipo de inhibidores de proteasa. De esta forma, se demuestra que tanto D1 como D2 si sugerían al experto en la materia el diseño de formas farmacéuticas que contienen inhibidores de la proteasa, como en compuesto I, con excipientes (surfactantes y polímeros hidrofílicos) y sus proporciones que son capaces de aumentar la biodisponibilidad del activo. Así mismo, no hay evidencia de un efecto sorprendente o inesperado logrado por las composiciones denegadas frente a las enseñanzas de D1 y D2.

Adicionalmente, el recurrente menciona que Sharma et al. y Feld et al. presentaban: i) que este tipo de composiciones tenían problemas de fabricación, estabilidad y escalonado debido a su naturaleza, y ii) un estudio demuestra la eficacia para una composición denominada ABT-450, que está relacionada con las composiciones reclamadas, frente a tal punto, se desea mencionar que estos aspectos no se salen de lo divulgado dentro de las anterioridades citadas por ese Despacho, ya que D1 y D2 mostraban la dificultad para aumentar la biodisponibilidad de este tipo de inhibidores.

De esta manera una persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de los documentos D2 y D1 sabría que tales inhibidores tendrían problemas de eficacia, y que una surfactante lograría aumentar su biodisponibilidad, haciéndolo más eficiente. Además las propiedades fisicoquímicas de este tipo de compuestos está relacionada con problemas durante la fabricación. Así se concluye que las composiciones denegadas carecen de nivel inventivo.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho ratifique la negación de la solicitud en comento.

11

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.