



No. 13-043214- -00006-0000

Fecha: 2014-05-27 16:50:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **13.043.214**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE YA SEA ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA O PREDNISOLONA O BETAMETASONA O PROPIONATO DE FLUTICASONA O FLUTICASONA O ANÁLOGO QUÍMICO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LAS ARTICULACIONES"**
Solicitante : FLEXION THERAPEUTICS, INC.
Fecha de solicitud : 04 de Marzo de 2013

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **244** notificado por fijación en lista el 21 de Enero de 2014.

2. Mediante memorial del 08 de Abril de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **244**.

3. Mediante oficio No. **244** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a las excepción de patentabilidad de las reivindicaciones 45 a 50, a la claridad del título, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 11, 34 a 44 y 51 a 56 en vista del documento D1: US20080248122, a la novedad de las reivindicaciones 12 a 33 y 51 a 56 en vista del documento D2: US20040105821, al nivel inventivo de las reivindicaciones 12 a 33 en vista del documento D1: US20080248122, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 12 a 33 y 51 a 56 en vista del documento D2: US20040105821.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones.

El título se ha modificado de la siguiente manera:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE YA SEA ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA O PREDNISOLONA O BETAMETASONA O PROPIONATO DE FLUTICASONA O FLUTICASONA O ANÁLOGO QUÍMICO DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN LAS ARTICULACIONES”

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- El pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que se ha eliminado los términos '*una población de partículas*' y '*una preparación*' y por lo tanto, solo se mantiene la expresión '*una formulación*'.
- Las reivindicaciones 1, 2, 4 a 6, 8, 11 a 13, 15 a 17, 19, 22 a 24, 26 a 28, 30, 33 a 35, 37 a 39, 41 y 44 a 50 han sido eliminadas. De esta forma, se han eliminado las reivindicaciones que repiten materia en reivindicaciones anteriores, fragmentos no claros y resultados esperados.
- Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que se especifica el corticoesteroide clase A que ahora corresponde a prednisolona.
- Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que se especifica el corticoesteroide clase B que ahora corresponde a acetónido de triamcinolona (TCA).
- Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que se especifica el corticoesteroide clase C que ahora corresponde a betametasona.
- Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que se especifica el corticoesteroide clase D que ahora corresponde a propionato de fluticasona o fluticasona.

- Las nuevas reivindicaciones 22 a 27 (originales 51 a 56) han sido modificadas reemplazando la expresión 'método' por 'proceso de obtención para fabricar'.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2 Argumentos a favor de la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud

Con respecto a novedad, el artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis de novedad de una solicitud de patente, se considera que cuando las características técnicas esenciales son idénticas a las características de la materia divulgada en cada documento del estado de la técnica, puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, en cuyo caso se considera que no tiene novedad. Adicionalmente se considerará nueva la invención si se encuentra alguna diferencia o un sólo aspecto que no hubiese sido revelado en el arte previo.

Por otra parte, con respecto a nivel inventivo, el artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“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.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[Señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta la novedad y el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

La nueva reivindicación 1 ahora recita: Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden acetónido de triamcinolona (TCA) o análogo químico o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde el TCA comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40.

Adicionalmente, la reivindicación 2 dependiente indica que las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .

En este sentido los documentos D1 y D2 citados por el señor Examinador no enseñan la combinación específica de rangos y elementos citados en las reivindicaciones actualmente modificadas. En primer lugar, D1 proporciona una larga lista de '*agentes activos*' potenciales en los párrafos [0063] y [0068], pero el único agente activo usado en los ejemplos es la insulina (Ejemplo 1) y una hormona del crecimiento humano recombinante (Ejemplo 2). Por lo tanto, no existe evidencia objetiva en esta referencia que conduciría a una persona del oficio normalmente versada en la materia a seleccionar generalmente un corticosteroide clase B, y menos, en particular acetónido de triamcinolona, de las docenas y docenas de agentes activos potenciales enumerados en el documento D1.

Con respecto a los copolímeros de PLGA, el documento D1 divulga rangos extremadamente amplios de formulaciones de copolímeros donde la proporción de lacturo:glicoluro es de 100:0 a 0:100 – un rango que realmente cubre el universo entero de posibles proporciones de lacturo:glicoluro. Como se describe en más detalle en la Declaración de Daniel Leblanc ("the Leblanc Declaration") que se encuentra adjunta a este documento, la persona del oficio normalmente versada en la materia sabría que los productos de copolímeros en todo el rango descrito en D1 no es posible formular debido a problemas con la solubilidad de polímeros en los extremos de los radios. Por ejemplo, las formulaciones de copolímeros de liberación de fármaco parental usando polímeros con una proporción de lacturo:glicoluro de 0:100 no puede ser formulado con solventes farmacéuticamente aceptables. El único otro rango más restringido divulgado es 90:10 a 15:85, y el único polímero de PLGA ejemplificado por D1 es el copolímero de PLGA que tiene una proporción de 50:50 (Ejemplo 1, párrafo [0127] de D1).

Basado en las enseñanzas de D1, un técnico medio versado en la materia no tendría motivación para seleccionar el rango específico de proporción lacturo:glicoluro recitado en las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud, es decir, de 80:20 a 60:40. En el párrafo [0115] de D1, se enseña que los copolímeros que tienen una mayor proporción de lacturo:glicoluro se podría esperar que tengan una mayor tasa de liberación como resultado de la rápida degradación:

En general, cuanto mayor es la relación de poli-glicoluro a polilacturo en el polímero, más hidrofílicas los microcápsulas, dando como resultado una hidratación más rápida y una **degradación más rápida**. (Énfasis añadido)

Basándose únicamente en esta enseñanza de D1, la persona versada en la materia habría esperado una formulación de micropartículas de copolímero de PLGA de 50:50 que tiene una tasa de degradación más rápida que las formulaciones de micropartículas de copolímero reivindicadas. Las formulaciones reivindicadas recitan la proporción de lacturo:glicoluro, pero cuando se escribe como la proporción de lacturo:glicoluro, las formulaciones reivindicadas tienen una relación más baja de lacturo a glicoluro, es decir, de 20:80 a 40:60, que la proporción 50:50 de D1. Sin embargo, en contraste con las enseñanzas de D1, los ejemplos de proporcionados en la presente solicitud demuestran que una formulación de micropartículas de copolímero de PLGA 50:50, no exhibió una tasa de liberación más rápida que las formulaciones de micropartículas reivindicadas que tiene una proporción molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40 (Tabla 5, Tabla 10 y Figura 19 de la presente solicitud). En particular, la Figura 19 demuestra que el uso de PLGA 50:50 no mejoró la cinética de liberación del corticosteroide acetónido de triamcinolona (TCA) en comparación con la formulación de PLGA 75:25. Además, las formulaciones de micropartículas que tienen 25% de TCA en PLGA 50:50 de TCA liberado a una tasa más lenta y dio una liberación incompleta en comparación con la cantidad equivalente de TCA incorporado en PLGA 75:25. Por lo tanto, las formulaciones de micropartículas reivindicadas muestran resultados sorprendentes e inesperados que no se podrían haber previsto basados en las enseñanzas de D1. En consecuencia, no existe ninguna razón objetiva u otra motivación para la persona versada en la materia para seleccionar el rango exacto de la proporción molar de lacturo:glicoluro recitado en las reivindicaciones modificadas a partir de los rangos que abarcan todo el universo descritos en D1.

Del mismo modo, D1 proporciona una amplia gama de posibles pesos moleculares de los polímeros en el párrafo [0115], que van desde 1 kD a 1.000 kD. De hecho, D1 enseña que la elección del peso molecular de los polímeros "no está particularmente limitado" en el párrafo [0115]. Basado en las enseñanzas en D1, una persona versada en la materia no tendría ninguna razón objetiva u otra motivación para seleccionar los intervalos de pesos moleculares específicos de copolímeros recitados en las reivindicaciones modificadas.

Adicionalmente, el documento D1 también da a conocer una amplia gama de contenido en peso de principio activo de 50% o menos (por ejemplo, párrafo [0106]), pero basado en esta amplia enseñanza, en general, no hay ninguna razón objetiva u otra evidencia que haría motivar al técnico medio versado en la materia a seleccionar la dosis de carga específica de entre 22% a 28% como se ha indicado en las reivindicaciones modificadas.

Para remediar estas deficiencias en D1, el examinador ha citado el documento D2. Sin embargo, respetuosamente el solicitante sostiene que la persona versada en la materia que busca producir formulaciones de micropartículas de liberación controlada o sostenida no tendría ninguna razón para incluso volver a las enseñanzas de D2. Como se describe a lo largo de la presente solicitud, las formulaciones de micropartículas de TCA, al administrarlo a una articulación, la liberación de TCA por lo menos durante 14 días a una tasa que no suprime de manera adversa el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA). En contraste, el documento D2 enfatiza repetidamente que las formulaciones descritas en las mismas, liberan preferiblemente una mayoría del agente farmacéutico encapsulado a partir de las micropartículas por 24 horas después de la administración (Resumen, párrafos [0010], [0029], [0044], [0140] y reivindicaciones 2, 3, 19, 20, 31, 34, 41 y 42). En consecuencia, la solicitante insiste que la persona versada en la materia no habría estado motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D2.

Independientemente, la adición de D2 no subsana las deficiencias de D1. En particular, el documento D2 describe también rangos extremadamente amplios de componentes de micropartículas y agentes activos, pero no hay ninguna evidencia objetiva de que llevaría a la persona versada en la materia a los intervalos reivindicados. Por ejemplo, en los párrafos [0064] a [0077], el documento D2 enumera una multitud de materiales de matriz de potenciales, incluyendo PLGA, pero no hay ninguna descripción en la solicitud de un rango adecuado de proporción molar de lacturo:glicoluro en las micropartículas de PLGA. De hecho, los ejemplos incluyen PLGA, pero no revelan el peso molecular o la proporción molar lacturo:glicoluro de los copolímeros utilizados en los mismos. Por lo tanto, no hay razón objetiva para que técnico medio versado en la materia seleccionara los rangos específicos de peso molecular y proporción molar lacturo:glicoluro recitados en las reivindicaciones modificadas.

Del mismo modo, en el párrafo [0138], el documento D2 enseña que el "contenido del agente farmacéutico en las micropartículas está generalmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 70% en peso", y "[e]n modalidades típicas, el agente farmacéutico está presente en una cantidad entre 5 y 50% en peso". No hay ninguna razón objetiva u otra evidencia que pudiera motivar a la persona versada en la materia para seleccionar la dosis de

carga específica de entre el 22% y el 28% como se ha indicado en las reivindicaciones modificadas.

Por lo tanto, las referencias citadas, solas o en combinación, no pueden describir o sugerir los elementos específicos de las formulaciones reivindicadas de TCA. Como tal, no hay ninguna razón objetiva u otra prueba aportada por las enseñanzas de D1 y/o D2 que llevaría a la persona versada en la materia para llegar a la invención reivindicada. En consecuencia, el solicitante manifiesta que las reivindicaciones modificadas son nuevas y no son evidentes en vista de las enseñanzas en las referencias citadas, ya sea de manera individual o en combinación.

Además, amablemente la solicitante señala que las formulaciones de micropartículas de TCA reivindicadas no habrían sido evidentes para la persona versada en la materia en el momento de presentación de la presente solicitud. La combinación específica de elementos e intervalos citados por las reivindicaciones modificadas no son una simple optimización de los rangos. Dado que características tales como tasa de liberación y tasa de degradación dependen en gran medida del agente activo específico utilizado, se seleccionaron estos rangos específicos, ya que proporcionan un perfil de liberación sostenida deseada, es decir, la capacidad de entregar de TCA a niveles terapéuticos sostenidos sin supresión adverso del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) durante al menos 14 días. Las formulaciones de micropartículas con este perfil de liberación deseado se han demostrado en estudios clínicos para proporcionar un efecto analgésico clínicamente significativo, por ejemplo, el alivio del dolor, durante 12 semanas de estudio, y este efecto es una mejora significativa sobre una suspensión inyectable aprobado de TCA (TCA IR). Además, la solicitante presenta una Declaración por Anjali Kumar, Ph.D., FAHA, ("the Kumar Declaration") adjunta a este documento, un inventor de la presente solicitud, que demuestra que las formulaciones de micropartículas de TCA que se encuentran fuera de los rangos reivindicados no presentan este perfil de liberación deseado.

Por ejemplo, la Declaración de Kumar demuestra que se encontraron formulaciones de micropartículas de PLGA utilizando una dosis de carga de TCA fue más baja que el rango reivindicado de 22% a 28%, para exhibir un perfil de liberación lenta con una liberación significativa menos acumulada durante 28 días de la formulación reivindicada, mientras que las formulaciones de micropartículas de PLGA que tienen una dosis de carga de 40% exhibieron un perfil de liberación más rápido, con más del 80% de TCA siendo liberado por 7 días después de la administración.

Además, la Declaración de Kumar demuestra que las formulaciones de micropartículas hechas con un copolímero de PLGA que tiene una proporción de lacturo:glicoluro fuera del

rango reivindicado de 80:20 a 60:40 exhiben un número de propiedades no deseables. Por ejemplo, las formulaciones de micropartículas hechas usando un copolímero de PLGA 50:50 de TCA liberado a un ritmo más lento y dio una liberación incompleta en comparación con la cantidad equivalente de TCA incorporado en una micropartícula hecho usando un copolímero de PLGA 75:25 (es decir, dentro de la proporción molar recitada por las reivindicaciones modificadas). Además, las formulaciones de micropartículas hechas de copolímero de PLGA 50:50 también mostraron una fase sustancial log, con poca o ninguna TCA siendo liberado después de 7 días, que continuaron hasta aproximadamente el día 50.

Por último, la Declaración de Kumar demuestra que las formulaciones de micropartículas hechas usando un copolímero de PLGA 75:25 que tiene un peso molecular menor que el intervalo reivindicado de 50 a 54 kDa, se encontró que tenían una tasa más lenta de liberación de TCA y una liberación incompleta de TCA.

Por lo tanto, los intervalos reivindicados son críticos para la producción de formulaciones de micropartículas de TCA que tienen el perfil de liberación deseable cuando el TCA se libera a niveles terapéuticos sostenidos sin supresión adversa del eje HPA durante al menos 14 días. En consecuencia, la solicitante señala que las formulaciones de micropartículas de TCA recitadas por las reivindicaciones modificadas no son evidentes en vista de las referencias citadas y/o el estado de la técnica en el momento de presentación de la presente solicitud. Cualquier sugerencia de que habría sido evidente para producir las formulaciones de micropartículas de TCA que se reclaman es una aplicación inadecuada de la retrospectiva basada en la divulgación del solicitante de la presente solicitud.

De esta forma, se ven superadas las objeciones con respecto a novedad para la presente invención toda vez que es claro que los documentos D1 y D2 no anticipan como un todo las características técnicas esenciales de la formulación objeto de protección tal como se encuentra reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la invención de la presente solicitud de patente es novedosa sobre los documentos del estado de la técnica D1 y D2 citados por el Examinador.

Adicionalmente, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas los documentos D1 y D2 citados toda vez que dichos documentos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la formulación que comprende ya sea acetónido de triamcinolona o prednisolona o betametasona o propionato de fluticasona o fluticasona o análogo químico de los mismos para el tratamiento del dolor en las articulaciones y en consecuencia, una persona

versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado relacionado con encontrar la dosis de carga específica, la proporción molar específica de lacturo:glicoluro, y el peso molecular específico del copolímero, tal como lo hace la presente solicitud. Lo anterior, es aún más evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho para el Examen de nivel inventivo: *"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica"*.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

4.3 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 no resultan anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en

objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 244, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 27 reivindicaciones
- Declaración de Mr. Leblanc
- Declaración de Dr. Kumar

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mm COLO-20037-0841-001-9
SGD\SGD\ID-265909\WPC20037
No. M-2014-265909\SGD

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden acetónido de triamcinolona (TCA) o análogo químico o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde el TCA comprende entre 22% a 28% de las micropartículas y en donde el copolímero de PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 80:20 a 60:40.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 75:25.
4. La formulación de la reivindicación 1, en donde el TCA comprende una dosis de carga total de TCA entre 10 a 50 mg.
5. La formulación de la reivindicación 1, en donde el copolímero de ácido láctico ácido glicólico tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.3 a 0.5 dL/g.
6. La formulación de la reivindicación 1, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol

(PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

7. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden prednisolona o análogo químico o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde la prednisolona comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.
8. La formulación de la reivindicación 7, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
9. La formulación de la reivindicación 7, en donde el copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
10. La formulación de la reivindicación 7, en donde el copolímero de ácido láctico ácido glicólico tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g.
11. La formulación de la reivindicación 7, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.

12. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden betametasona o análogo químico o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde la betametasona comprende entre 15% a 30% de las micropartículas y en donde el copolímero de PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.
13. La formulación de la reivindicación 12, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
14. La formulación de la reivindicación 12, en donde el copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
15. La formulación de la reivindicación 12, en donde el copolímero de ácido láctico ácido glicólico tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g
16. La formulación de la reivindicación 12, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.
17. Una formulación que comprende (a) micropartículas de liberación controlada o sostenida que comprenden propionato de fluticasona o fluticasona o análogo químico o sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos y una matriz de copolímero de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), en donde el propionato de fluticasona o fluticasona comprende entre 8% a 20% de las micropartículas y en donde el copolímero de PLGA tiene las siguientes características: (i) un peso molecular en el rango de aproximadamente 40 a 70 kDa; y (ii) una relación molar de lacturo:glicoluro de 60:40 a 45:55.

18. La formulación de la reivindicación 17, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio de entre 10 μm a 100 μm .
19. La formulación de la reivindicación 17, en donde el copolímero de PLGA tiene una relación molar de ácido láctico: ácido glicólico de 50:50.
20. La formulación de la reivindicación 17, en donde el copolímero de ácido láctico ácido glicólico tiene una viscosidad intrínseca en el rango de 0.35 a 0.5 dL/g.
21. La formulación de la reivindicación 17, en donde las micropartículas comprenden adicionalmente una unidad estructural de polietilenglicol (PEG), en donde la unidad estructural de PEG comprende entre 25% a 0% por ciento en peso de la micropartícula.
22. Un proceso de obtención para fabricar la formulación de la reivindicación 1, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso de evaporación de solvente en donde el TCA se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y la mezcla se trata

para retirar el solvente de la mezcla, produciendo por lo tanto micropartículas.

23. El proceso de obtención de la reivindicación 22, en donde el proceso de evaporación de solvente utiliza un aparato de lecho fluido o de secado por rociado para retirar el solvente y producir micropartículas.
24. El proceso de obtención de la reivindicación 22, en donde el proceso de evaporación de solvente utiliza un disco de centrifugado.
25. Un proceso de obtención para fabricar la formulación de la reivindicación 7, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde la prednisolona se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega a solvente acuoso para producir micropartículas.
26. Un proceso de obtención para fabricar la formulación de la reivindicación 12, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso emulsión de agua en aceite en sólido en donde la betametasona se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y se agrega un solvente acuoso para producir micropartículas.
27. Un proceso de obtención para fabricar la formulación de la reivindicación 17, en donde las micropartículas se fabrican utilizando un proceso de emulsión de agua en aceite en sólido en donde el propionato de fluticasona o fluticasona se dispersa en una solución orgánica de copolímero de ácido

láctico-ácido glicólico y se agrega un solvente acuoso produce micropartículas.

Via EFS
Date of Deposit: February 7, 2014

Attorney Docket No. 41022-501C01US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANT(S):	Neil Bodick et al.	CONFIRMATION NUMBER	4020
SERIAL NUMBER:	13/422,994	EXAMINER:	T. Kassa
FILING DATE:	March 16, 2012	ART UNIT:	1619
TITLE:	CORTICOSTEROIDS FOR THE TREATMENT OF JOINT PAIN		

DECLARATION OF DANIEL LEBLANC UNDER 37 C.F.R. §1.132

I, Daniel Leblanc, declare and state that:

1. I have reviewed the contents and the file history for the above-identified application.
2. I have a bachelor's degree in Chemical Engineering from Syracuse University and a Master's in Technology Management from the University of Pennsylvania School of Engineering and the Wharton School. I have been working in the pharmaceutical industry for 18 years, 14 of which have been working directly on novel drug delivery systems with a focus on PLGA-based drug delivery systems. During this time, I have participated in gaining FDA approval for Nutropin Depot® (micronized particles of recombinant human growth hormone embedded in polylactide-coglycolide microspheres), Risperdal® Consta® (extended-release microsphere formulation of a psychotropic drug), Vivitrol® (microsphere formulation of naltrexone), Exanatide SR, as well as worked on several other PLGA and non-PLGA based systems for parenteral injections as well as pulmonary applications. I have worked with regulatory agencies worldwide on comparability strategies for scale up and development of novel drug delivery systems.
3. I have reviewed the latest Office Action in the above-identified application, USSN 13/422,994 ("the '994 application"). I understand that the pending claims are rejected under 35 U.S.C. § 103(a) for being unpatentable over U.S. Patent Application Publication No. 2008/0248122 by Rashba-Step *et al.* ("Rashba-Step") in combination with U.S. Patent Application Publication No. 2004/0105821 by Bernstein *et al.* ("Bernstein").

4. I have reviewed the accompanying amendment and the above-referenced application in conjunction with the cited references. I make this declaration to rebut the Examiner's assertions with which I do not agree. For the reasons discussed below, it is my opinion that the ranges disclosed in Rashba-Step, particularly the range of ratios for poly-lactide to poly-glycolide copolymers, are so broad as to encompass a substantial number of embodiments that are not just inoperable, but are actually impossible to formulate.
5. Rashba-Step discloses extremely broad ranges of copolymer formulations where the ratio of poly-lactide to poly-glycolide is from 100:0 to 0:100 – a range that actually covers the entire universe of possible lactic acid: glycolic acid ratios. However, those skilled in the art would appreciate that copolymer products in the full range described in Rashba-Step are not possible to formulate into injectable, parenteral dosage forms due to problems with the solubility of polymers at the extremes of the ratios. For example, polymers with of poly-lactide to poly-glycolide ratio of 0:100 can only be solubilized in highly fluorinated solvents, rendering parenteral formulations impracticable due to the hazardous with the solvents. Alternate technologies, such as melt extrusion or film casting, while possible for implantable devices, are not suited for injection into the synovium due to the shape and size of the particle. At both extremes of poly-lactide or poly-glycolide in these formulations, challenges would also exist due to the poor solubility of either of these individual components in aqueous solution, keeping the polymer within the body for significantly extended times (upwards of a year in the case of 100% poly-lactide), failing to allow for a desirable sustained release formulation.
6. Rashba-Step and Bernstein focus on formulation of microparticles designed for pulmonary delivery of the drug product, covering intended durations of release of hours to days, while the microparticle formulations claimed in the '994 application target much longer durations of release. Those skilled in the art would know that to achieve orders of magnitude longer release profiles, the techniques and steps elucidated in Rashba-Step and/or Bernstein are not pertinent to the extended release profiles targeted by the corticosteroid microparticle formulations of the '994 application. In addition, the combination of (i) the size of the claimed particles in the '994 application (i.e., 10-70 micron) compared to those disclosed in

20

Rashba-Step and/or Bernstein (i.e., sub 10 micron), (ii) the design of the drug product in the '994 application, namely uniformly dispersed active pharmaceutical ingredient (API) in a solid microparticle, versus the "core and shell" approach described in Rashba-Step and Bernstein, and (iii) the specific range of drug loading dose of the claimed corticosteroid microparticle formulations in the '994 patent (i.e., 22-28%), taken together, all create a unique system in the '994 application as compared to those discussed in Rashba-Step and/or Bernstein, and the broad stroke descriptions provided by these references are not appropriate for use in the claimed formulations of the '994 application.

7. In conclusion, the ranges taught by Rashba-Step are so unreasonably broad that the skilled artisan could not formulate copolymer microparticles at all disclosed ranges given the inherent characteristics of the polymers used, let alone corticosteroid microparticle formulations that exhibit a controlled or sustained-release profile. Accordingly, I believe that the microparticle formulations recited by the amended claims submitted herewith are not obvious in view of the teachings in Rashba-Step.
8. I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. § 1001 and that willful false statements may jeopardize the validity of this application and any patent issuing therefrom.


Daniel Leblanc

Signed this 7th day of February 2014

Via EFS
Date of Deposit: February 7, 2014

Attorney Docket No. 41022-501C01US

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICANT(S):	Neil Bodick et al.	CONFIRMATION NUMBER	4020
SERIAL NUMBER:	13/422,994	EXAMINER:	T. Kassa
FILING DATE:	March 16, 2012	ART UNIT:	1619
TITLE:	CORTICOSTEROIDS FOR THE TREATMENT OF JOINT PAIN		

DECLARATION OF ANJALI KUMAR, Ph.D, FAHA UNDER 37 C.F.R. §1.132

I, Anjali Kumar, Ph.D., FAHA, declare and state that:

1. I have reviewed the contents and the file history for the above-identified application.
2. I am the Vice President, Nonclinical R&D and Scientific Affairs at Flexion Therapeutics, Inc., the assignee of the instant application, and I have been working in the biopharmaceutical industry for over 18 years in all aspects of drug discovery, pharmacology, nonclinical and clinical development, project management and regulatory submissions. I have my Ph.D. from Georgia Institute of Technology in Chemical Engineering (Bioengineering). I am the author of numerous peer-reviewed publications in the biopharmaceutical field, and I have published many articles, presentations, Abstracts and posters in the fields of corticosteroid microparticle formulations and intra-articular inflammation.
3. I have reviewed the latest Office Action in the above-identified application. I understand that the pending claims are rejected under 35 U.S.C. § 103(a) for being unpatentable over U.S. Patent Application Publication No. 2008/0248122 by Rashba-Step *et al.* ("Rashba-Step") in combination with U.S. Patent Application Publication No. 2004/0105821 by Bernstein *et al.* ("Bernstein").
4. I have reviewed the accompanying amendment and the above-referenced application in conjunction with the cited references. I make this declaration to rebut the Examiner's assertions with which I do not agree. For the reasons discussed below, it is my opinion that the claims as presented in the instant response are not rendered obvious in view of

the cited references, and the claimed microparticle formulations provide unexpected advances over the state of the art at the time the instant application was filed.

5. The claimed microparticle formulations fulfill an unmet need in the field of pain and/or inflammation therapies. Optimal injectable treatment of pain and/or inflammation therapies is hindered by the inadequate efficacy (magnitude and/or duration). The claimed microparticle formulations are effective in slowing, arresting, reversing or otherwise inhibiting structural damage to tissues associated with progressive disease with minimal prolonged suppression of the HPA axis and/or other long term side effects of corticosteroid administration.
6. The claimed microparticle formulations address this critical unmet need in pain and/or inflammation therapy. The claimed PLGA copolymer microparticles encapsulate triamcinolone acetonide (TCA), and enable the gradual release of TCA over an extended period of time. These claimed microparticle formulations maintain a therapeutically relevant concentration of TCA for an extended period of time so that increased magnitude and/or duration of efficacy can be achieved.
7. The studies shown in the working examples provided in the instant application demonstrate that the claimed microparticle formulations encapsulate TCA, release active TCA *in vivo* at a desired sustained-release profile, namely sustained therapeutic levels, *e.g.*, in the joint, without adverse suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis for at least 14 days.
8. The claimed microcapsule formulations have a specific set of characteristics – namely, a corticosteroid load dose between 22% to 28% of the microparticles; a PLGA copolymer having (i) a molecular weight in the range of about 40 to 70 kDa; and (ii) a lactide:glycolide molar ratio of 80:20 to 60:40.
9. The working examples demonstrate that microparticle formulations that include combinations of TCA load dose and PLGA characteristics that fall outside of the claimed ranges do not exhibit the desired characteristics such as, for example, TCA release rate, TCA release profile, TCA load efficiency, and/or impact on the HPA axis.

10. Example 4 of the instant application demonstrates that varying the load dose of TCA (% by weight) affects the *in vitro* release profile of the TCA-PLGA microparticle formulation (*see e.g.*, Table 5, Table 8 and Figure 17). Corticosteroid microparticle formulations having a corticosteroid load does that fell outside of the claimed range of 22-28% load dose did not exhibit the desired release profile.
11. In particular, the microparticle formulations that included 10%, 15% or 20% TCA in the PLGA microparticle formulation exhibited a slower release profile, with a significant less cumulative release over 28 days than the claimed formulation, which includes TCA at load dose between 22% to 28% by weight. For example, the 10% TCA-containing PLGA microparticle formulations exhibited less than 20% cumulative release; the 15% TCA-containing PLGA microparticle formulations exhibited less than 30% cumulative release; and the 20% TCA-containing PLGA microparticle formulations exhibited less than 55% cumulative release. In addition, a depot formulation containing 40% TCA by weight exhibited a faster release profile, with greater than 80% of the triamcinolone released by day 7 post-administration.
12. Microparticle formulations having a copolymer ratio of lactic acid to glycolic acid that fell outside of the claimed range of 80:20 to 60:40 did not exhibit the desired release profile. Example 4 provides data demonstrating that varying the ratio of lactic acid to glycolic acid in the PLGA copolymer affects the *in vitro* release profile of the TCA-PLGA microparticle formulation (*see e.g.*, Table 5, Table 10 and Figure 19).
13. In particular, Example 4 provides studies in which the claimed microparticle formulations, which use a lactic acid:glycolic acid ratio of 75:25, were compared to a PLGA copolymer with a lactic acid:glycolic acid ratio of 50:50. Contrary to what would have been expected from the literature and state of the art at the time this application was filed¹, the use of PLGA 50:50 did not improve the release kinetics of the triamcinolone acetonide as compared to the PLGA 75:25, as shown in Figure 19. Moreover,

¹/ For example, the Rashba-Step reference teaches at paragraph [0115] that PLGA formulations having a higher ratio of poly-glycolide to polylactide in the polymer have a faster degradation rate. Thus, the skilled artisan would have expected a 50:50 PLGA copolymer microparticle formulation to have a faster degradation rate than the claimed copolymer microparticle formulations, which have a lower ratio of glycolic acid to lactic acid.

microparticle formulations having 25% TCA in PLGA 50:50 released the corticosteroid at a slower rate and gave an incomplete release as compared to the equivalent amount of TCA incorporated in PLGA 75:25. The PLGA 50:50 formulation also exhibited a substantial lag phase, with little or any TCA is being released after 7 days, which continued to about day 50.

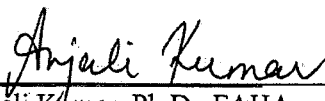
14. Furthermore, microparticle formulations having a lactic acid-glycolic acid copolymer with a molecular weight that fell outside of the claimed range of 40 to 708 kDa did not exhibit the desired release profile. Example 4 also demonstrates that varying the molecular weight of the PLGA used in the 75:25 copolymer formulation affects the *in vitro* release profile of the TCA-PLGA microparticle formulation (*see e.g.*, Table 5, Table 9 and Figure 18).
15. In particular, this example provides studies in which the claimed microparticle formulations, which use 75:25 PLGA with molecular weight of 50-54 kDa, were compared to microparticle formulations made using 75:25 PLGA with a molecular weight of 29kDa. Figure 18 demonstrates that the use of lower molecular weight PLGA (29 kDa) did not improve the release of TCA from the microparticles, and moreover, the rate of TCA release decreased and was incomplete as compared to higher molecular weight PLGA of the claimed microparticle formulations.
16. Thus, it is my opinion that the precise range of TCA load dose and the exact composition (molecular weight and lactide:glycolide molar ratio) of the PLGA polymer recited by the claimed microparticle formulations, is patentable because this specific combination produces sustained-release TCA microparticles formulations that release TCA at sustained therapeutic levels, for example, in the joint, without adverse suppression of the HPA axis for at least 14 days to at least 90 days following injection into a joint.
17. As such, the claimed microparticle formulations provide unexpected advances over the state of the art by exhibiting a desirable sustained-release profile, namely a sustained-release profile where TCA is released over a period of time of at least 14 days. These microparticles fulfill an unmet need in the field of pain and/or inflammation therapies by

increasing the amount of time a subject is exposed to TCA without having to increase the dosage of TCA administered.

18. Finally, without acquiescing to the Examiner's rejections, I submit, as a skilled artisan in the field of microparticles and microparticle formulations, that even if a certain combination of microparticle characteristics (*e.g.*, the lactide:glycolide molar ratio of the microparticle copolymers, the copolymer molecular weight, the load percentage of the biological molecule, the inherent viscosity of the microparticle and so on) were deemed to be "obvious to try," one could not reasonably predict that any specific combination would successfully produce microparticles that exhibit the desired release profile, load efficiency, and/or clinical efficacy. Moreover, the skilled artisan would not be able to reasonably predict whether microparticles having that specific combination of characteristics could be successfully reduced to practice by one of ordinary skill in the art. The ability to identify an optimal set of microparticle characteristics in conjunction with the appropriate manufacturing procedure for producing the desired microparticle formulation is not a mere optimization of ranges. The claimed microparticles in this application have been shown to successfully and reproducibly exhibit the desired release kinetics, high load efficiency and high clinical efficacy, where other previous microparticle formulations have failed.
19. In conclusion, the cited references, Rashba-Step and Bernstein, alone or in combination, do not disclose or suggest microparticle formulations that have the specific combination of corticosteroid, *e.g.*, TCA, load dose and PLGA characteristics and that exhibit a sustained-release profile where the corticosteroid is released at sustained therapeutic levels, *e.g.*, in the joint, without adverse suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis for at least 14 days. Accordingly, I believe that the microparticle formulations recited by the amended claims submitted herewith are not obvious in view of the teachings in Rashba-Step and/or Bernstein.

U.S.S.N.: 13/422,994
Bodick et al.

20. I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. § 1001 and that willful false statements may jeopardize the validity of this application and any patent issuing therefrom.



Anjali Kumar, Ph.D., FAHA

Signed this 7th day of February 2014

25904260v.1