

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-116475- -00008-0000

Fecha: 2012-04-12 14:08:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

Señor

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 07.116.475

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones de Dasatinib"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, domiciliada en Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000, Estados Unidos de America, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 9816 de fecha 28 de febrero de 2012, notificada por edicto desfijado el 3 de abril de 2012, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 9816 de fecha 28 de febrero de 2012, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones (1 a 5).

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 13 reivindicaciones de las cuales 8 fueron desistidas, quedando finalmente 5 reivindicaciones (1 a 5). En la

Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 5 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 2 de noviembre de 2007 y se le adjudicó el número de radicación 07.116.475.

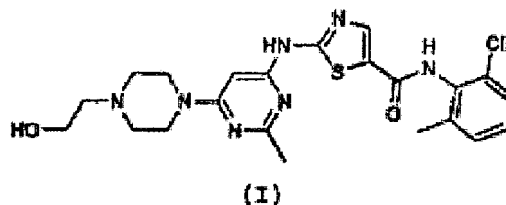
2.3. El día 17 de junio de 2011, ese Despacho emitió una acción oficial fundamentada en el artículo 46 en la cual solicitaba la presentación de 5 documentos que consideró importantes para el estudio de fondo de la presente solicitud. Este requerimiento fue oportunamente atendido el 9 de septiembre de 2011.

2.4. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 17 de junio de 2011, en el cual objetó la amplitud de la reivindicación 1 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 13, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos US 6,596,746 (D1) y “Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos” D2. Este requerimiento fue oportunamente atendido el 13 de septiembre de 2011.

2.5. Por medio de la Resolución 9816 de fecha 28 de febrero de 2012, notificada por edicto desfijado el día 3 de abril de 2012, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 5 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.6. Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos D1 Y D2. Particularmente, el Examinador establece que:

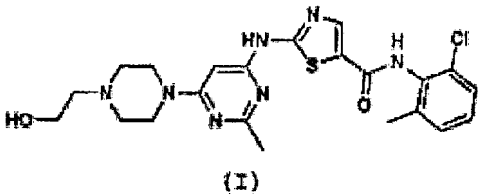
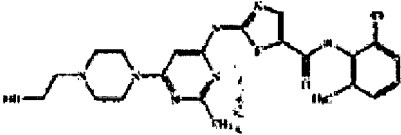
“La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica para administración oral, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), monohidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Y un revestimiento no reactivo donde este revestimiento contiene polietilenglicol como plastificante.

El estado de la técnica más cercano a la solicitud corresponde al documento D1 como quiera que divulga composiciones del compuesto I (columna 213 y 214, No. 455), para administración oral tales como tabletas, cápsulas, polvos o granulados entre otros (ver columna 25, línea 36). Dentro de los excipientes nombrados se encuentran celulosa microcristalinas, lactosa, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y polietilenglicol (PEG) (columna 25 líneas 60-67).

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica para administración oral	Composición farmacéutica para administración oral	Composición farmacéutica para administración oral
Un portador farmacéuticamente aceptable	Contiene un portador farmacéuticamente aceptable entre los que se mencionan: celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lactosa y carboximetilcelulosa sódica	Tiene un portador farmacéuticamente aceptable
Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)  (I) Monohidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.	Cantidad terapéutica de 0.1 a 100mg/Kg por peso (compuesto 455) 	-
Y un revestimiento no reactivo donde este revestimiento contiene polietilenglicol como plastificante	-	Revestimiento no reactivo: cubierta en film

Tal como se observa, la solicitud se diferencia de lo reportado en D1 en que las composiciones de la solicitud comprende un revestimiento no reactivo que contiene polietilenglicol como plastificante.

El efecto técnico que genera tal diferencia es que previene la descomposición del dasatinib a concentraciones variadas y/o a alta temperatura y/o humedad.

De esta manera, el problema técnico objetivo que resuelve la solicitud es ¿cómo modificar las composiciones reveladas en D1 para prevenir la descomposición del dasatinib a concentraciones variadas y/o a altas temperaturas y/o humedad?

Sin embargo, la utilización de revestimientos tipo película (no reactivos) para evitar la descomposición del principio activo, ya había sido divulgada previamente en D2 que se refiere al empleo de revestimientos mediante sustancias filmógenas que a proteger el medicamento de la acción de los agentes externos ya sea durante el almacenamiento (humedad, oxígeno, otros gases) o de acuerdo a la administración. Más específicamente D2 enseña una cobertura que contiene HPMC, dióxido de titanio, polietilenglicol y agua purificada (documento D2 página 411, ejemplo 6; página 195-196). Por otro lado, la inclusión de celulosa microcristalina tanto intragranular como extragranular tampoco se considera inventiva porque una persona normalmente versada en la materia conoce la necesidad de usar dicho auxiliar de formulación en la forma propuesta.

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría esta característica de D2 a las composiciones de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud por lo cual se considera obvia. Por su parte dado que las reivindicaciones dependientes 2-5 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

En consecuencia, la materia reclamada en la presente solicitud carece de nivel inventivo, y por ende, no cumple lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

6.4.1. Sobre la modificación del capítulo reivindicatorio

Como respuesta al oficio No. 09786 de 2011, la solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 149-150) en el cual incluye en la reivindicación 1 que el revestimiento no reactivo contiene polietilenglicol como plastificante y reduce el número de reivindicaciones, pero no incluye las características del portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo a lo establecido en la descripción.

Adicionalmente, se considera que el nuevo capítulo reivindicatorio no amerita un nuevo requerimiento por cuanto al analizar cada una de las reivindicaciones presentadas se encuentra que ninguna hace un aporte inventivo al contenido de la reivindicación independiente, puesto que todos los elementos de la forma farmacéutica reclamada de derivan de forma obvia de lo divulgado en el estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio no supera las objeciones de claridad previamente trasladadas en el desarrollo del trámite, en virtud del artículo 30 de la Decisión 486.

6.4.2. Sobre la objeción de nivel inventivo de la solicitud

La solicitante argumenta que “Como prueba del nivel inventivo de la presente solicitud el solicitante desea allegar copia de la declaración del Dr. Gao la cual incluye pruebas de los resultados inesperados de la presente invención”. “Como se describe en la declaración adjunta del Dr. Gao, se evaluó un recubrimiento que contiene triacetina, que inicialmente se creía que podía ser adecuado para una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I. Sin embargo, se encontró inesperadamente, que el compuesto de fórmula I se degrada cuando el material de revestimiento contiene triacetina como plastificante”. (FI.128).

Sobre el particular, es preciso aclarar que en este caso la declaración enviada por la solicitante lo único que permite concluir es que el recubrimiento de triacetina no fue el más adecuado para proteger el principio activo ante condiciones extremas de temperatura y humedad, por lo tanto fue necesario probar otros recubrimientos

con el fin de encontrar el mejor recubrimiento para proteger el principio activo de la oxidación en condiciones extremas. Como es conocido por una persona de nivel medio versada en la materia y como lo establece el documento D2 y la bibliografía básica utilizada por una persona versada en la materia, la escogencia de la cobertura depende de las características del principio activo y de la función que ha de cumplir, por lo tanto el hecho de escoger la alternativa de recubrimiento más adecuada dentro de una gama de recubrimientos disponibles comercialmente no se considera que requiera de actividad inventiva, pues es una labor rutinaria propia de la etapa de formulación de una composición farmacéutica. Por otro lado es obvio buscar los auxiliares de formulación más adecuados de acuerdo a las características del principio activo, pues precisamente lo lógico es que los auxiliares de formulación sean inocuos y no reaccionen con el principio activo.

La solicitante afirma que "(...) es importante anotar que justamente siguiendo esta lógica se evaluó el recubrimiento con triacetina, el resultado de esta evaluación permitió concluir que dicho recubrimiento no era apto para el producto. Sin embargo contrariando el conocimiento del estado de la técnica se evaluó un recubrimiento con PEG el cual de manera totalmente inesperado si funcionó". "Resulta claro entonces, que lo que se esperaba era que la triacetina funcionara como revestimiento de dicho compuesto. Lo que se encontró fue exactamente lo contrario: la triacetina no funcionó como revestimiento mientras que el PEG si lo hizo. Por lo tanto lo que no se esperaba fue lo que finalmente funcionó. Es claro que lo que no se esperaba no es obvio y al no ser obvio posee nivel inventivo".

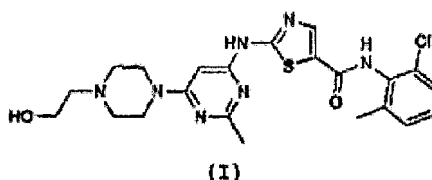
Sobre el particular, es preciso aclarar que no hay ninguna razón para que una persona de nivel medio pensara que el revestimiento con PEG no funcionaría, ya que el mismo documento D1 sugiere al polietilenglicol como excipiente a ser usado en formulaciones del dasatinib (documento D1, columna 26 líneas 4-6), por lo tanto la afirmación de la solicitante no tiene ningún soporte y no puede ser considerada relevante."

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona con una *“composición farmacéutica para administración oral, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), monohidrato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo*



y un revestimiento no reactivo donde este revestimiento contiene polientilenglicol como plastificante”.

Los compuestos de la presente invención superan este problema por medio de la aplicación como recubrimiento no reactivo de PEG el cual de manera inesperada no produce una mayor cantidad de óxidos.

De acuerdo con lo anterior el solicitante desea ratificar que:

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en el documento D1 y combinación con D2.

Como prueba del nivel inventivo de la presente solicitud el solicitante allegó copia de la declaración del Dr. Gao la cual incluye pruebas de los resultados inesperados de la presente invención. El Dr. Gao es un investigador científico, doctorado, con más de 14 años de experiencia en el desarrollo de medicamentos. Su conclusión de resultados inesperados se basa en su conocimiento de las propiedades del compuesto de fórmula I, así como su conocimiento de las propiedades de los recubrimientos farmacéuticos que contienen polietilenglicol como plastificante. Su conocimiento se ve apoyado por el estado de la técnica, como lo demuestran las referencias de Wade y Wasylaschuk que se incluye con su declaración.

Como se describe en la declaración del Dr. Gao, se evaluó un recubrimiento que contiene triacetina, que inicialmente se creía que podía ser adecuado para una composición

farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I. Sin embargo, se encontró, inesperadamente, que el compuesto de fórmula I se degrada cuando el material de revestimiento contiene triacetina como plastificante.

El compuesto de fórmula I, cuando se prepara como fármaco, contiene una pequeña cantidad de N-óxido como impureza. Una vez que el compuesto de fórmula I se transforma en una tableta, la cantidad de N-óxido en la tableta no es significativamente diferente entre los comprimido que contiene triacetina en el revestimiento y la tableta que contiene PEG en el revestimiento

Se encontró, inesperadamente, que el uso de un revestimiento de película que contiene PEG no produce una degradación de N-óxido adicional sobre la cantidad que estaba presente en la formación del compuesto de fórmula I. Los resultados de esta combinación se describen en la declaración del Dr. Gao. Se encontró, inesperadamente, que el uso de una película de revestimiento que contiene PEG produce menos degradación total del compuesto de fórmula I y por lo tanto, ha mejorado la estabilidad química general. De acuerdo con lo anterior, la combinación de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I y el recubrimiento que contiene PEG demuestra propiedades inesperadas.

En relación con su observación en la que se dice que: *“en consecuencia, el experto en la materia, incluiría un revestimiento no reactivo de D2, en las composiciones de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”* A este respecto es importante anotar que justamente siguiendo esta lógica se evaluó el recubrimiento con triacetina, el resultado de esta evaluación permitió concluir que dicho recubrimiento no era apto para el producto. Sin embargo contrariando el conocimiento del estado de la técnica se evaluó un recubrimiento con PEG el cual de manera totalmente inesperado si funcionó.

Resulta claro, entonces, que lo que se esperaba era que la triacetina funcionara como revestimiento del presente compuesto activo y de otro lado que el PEG no funcionara como revestimiento de dicho compuesto. Lo que se encontró fue exactamente lo contrario: la triacetina no funcionó como revestimiento mientras que el PEG si lo hizo. Por lo tanto lo que no se esperaba fue lo que finalmente funcionó. Es claro que lo que no se esperaba no es obvio y al no ser obvio posee nivel inventivo.



De otro lado el solicitante desea hacer las siguientes consideraciones adicionales:

Señala el señor examinador respecto a la evidencia presentada sobre el nivel inventivo de la solicitud, en relación a la utilización del PEG que:

“Sobre el particular, es preciso aclarar que no hay ninguna razón para que una persona de nivel medio pensara que el revestimiento con PEG no funcionaría, ya que el mismo documento D1 sugiere al polietilenglicol como excipiente a ser usado en formulaciones del desatinib, por lo tanto la afirmación de la solicitante no tienen ningún soporte y no puede ser considerada relevante”

Apreciación que no compartimos por dos razones principales:

A) Esta sustentada en una premisa falsa, toda vez que es una extrapolación de una declaración general, es decir, en ninguna parte del documento D1 se lee que el PEG se puede utilizar con Desatinib, esta en una conclusión forzada de la lectura de dicho documento. No existe declaración, ejemplo ni ninguna evidencia que muestre cual sería el comportamiento de estos dos elementos en forma conjunta.

B) No considera las particularidades del caso específico descrito en esta solicitud de patente veamos:

A) Sobre la generalidad de la afirmación hecha

- 1) D1 no se refiere específicamente al Desatinib como afirma el examinador, D1 es un documento general que reivindicó toda la familia de inhibidores de la ciclo protein quinasa, y si se revisa este documento las moléculas incluidas son numerosas, la patente no señala y no es posible inferir de ella las posibles rutas de degradación de cada una de las sustancias allí mencionadas, por lo tanto es totalmente errado concluir que se muestra de manera específica el comportamiento del desatinib, y por lo tanto no se puede concluir que ésta molécula es el objeto de la patente.
- 2) Teniendo en cuenta que la enunciación es de carácter general, las descripciones de los componentes de las posibles formulaciones también son generales y, como se



expresa numerosas veces dentro del texto, corresponden a una lista de excipientes conocidos en el estado del arte. En ningún caso se realizan declaraciones o precisiones sobre las ventajas o desventajas de cada uno, primero por no ser el objeto de la patente y segundo porque es imposible que la misma formulación funcionase para todas las sustancias allí descritas, nótese como cada grupo de excipientes termina con la frase “as those known in the art” es decir, como aquellos conocidos en el estado de la técnica, pretendiendo abarcar todo lo conocido sin detenerse a analizar el efecto particular de cada uno:

[0075] Exemplary compositions for oral administration include suspensions which may contain, for example, microcrystalline cellulose for imparting bulk, alginic acid or sodium alginate as a suspending agent, methylcellulose as a viscosity enhancer, and sweeteners or flavoring agents such as those known in the art; and immediate release tablets which may contain, for example, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, starch, magnesium stearate and/or lactose and/or other excipients, binders, extenders, disintegrants, diluents and lubricants such as those known in the art. The present compounds may also be delivered through the oral cavity by sublingual and/or buccal administration. Molded tablets, compressed tablets or freeze-dried tablets are exemplary forms which may be used. Exemplary compositions include those formulating the present compound(s) with fast dissolving diluents such as mannitol, lactose, sucrose and/or cyclodextrins. Also included in such formulations may be high molecular weight excipients such as celluloses (avicel) or polyethylene glycols (PEG). Such formulations may also include an excipient to aid mucosal adhesion such as hydroxy propyl cellulose (HPC), hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), sodium carboxy methyl cellulose (SCMC), maleic anhydride copolymer (e.g., Gantrez), and agents to control release such as polyacrylic copolymer (e.g., Carbopol 934). Lubricants, glidants, flavors, coloring agents and stabilizers may also be added for ease of fabrication and use.

- 3) Por tanto no se pueden interpretar los ejemplos generales de posibles formulaciones hechas para una familia de sustancias, como una sugerencia para usar un componente en particular.
- 4) Los problemas específicos a resolver con cada molécula solo surgen del análisis de la misma, y esto nos lleva al nivel de detalle de la presente solicitud donde al buscar un portador farmacéuticamente aceptable, se analizaron las posibilidades de un revestimiento no reactivo para una molécula particular (Desatinib).
- 5) Esta aclaración es importante porque al buscar un revestimiento no reactivo debe examinarse específicamente que no lo sea con la estructura específica del Desatinib, como se describió en la solicitud esto implicó considerar dos productos de degradación principales, el éster acetilado y el N-óxido. Lo que nos lleva al segundo argumento señalado.

B) Consideraciones particulares del Desatinib que el examinador pretende ignorar

- 1) Como se mencionó arriba, los productos de degradación que se pretenden controlar para el desatinib eran el éster acetilado y el N-Oxido.
- 2) Con esto en mente es claro que la elección del recubrimiento no reactivo no debería favorecer la formación de ésteres, ni tampoco la formación de óxidos.
- 3) Es claro, entonces, que un componente como la triacetina debería ser un componente de elección pues, incluso, reacciona con agentes oxidantes lo que podría representar una protección adicional a la molécula.
- 4) En particular señala el examinador “no hay ninguna razón para que una persona de nivel medio pensara que el revestimiento con PEG no funcionaría”, lo cual no concuerda con el conocimiento general que cualquier persona media tendría con base en elementos como:
 - a. El “Handboook of pharmaceutical excipients” documento básico de referencia en desarrollo farmacéutico que señala que el PEG favorece procesos oxidativos

12 Incompatibilities

The chemical reactivity of polyethylene glycols is mainly confined to the two terminal hydroxyl groups, which can be either esterified or etherified. However, all grades can exhibit some oxidizing activity owing to the presence of peroxide impurities and secondary products formed by autoxidation.

- b. Numerosos artículos de referencia internacional, y para solo señalar uno de los presentados en la solicitud :“Evaluation of hydroperoxides in common pharmaceutical excipients”
- c. La literatura general sobre estabilidad de medicamentos como por ejemplo el “stability of drugs and dosage forms” en su página 135 señala “... *la exclusión de factores adversos a la estabilidad del medicamento pueden ayudar a su estabilización....*”



2.3.5. Addition of Stabilizers Such as Antioxidants and Stabilization through the Use of Packaging

In the previous sections, positive methods for stabilizing pharmaceuticals, involving modification of the molecular structure or the microscopic environment in which the drug is formulated, have been described. On the other hand, the exclusion of some factors adversely affecting drug stability can also lead to the stabilization of pharmaceuticals. Because oxygen, light, and moisture often enhance drug degradation as described earlier, various methods for excluding these factors have been considered as means of stabilizing pharmaceuticals.

Often, the effect of oxygen can be eliminated by the addition of antioxidants. Oxidation of lovastatin in aqueous solution is inhibited by antioxidants such as α -tocopherol and butylated hydroxyanisole (BHA), as shown in Table 9.³³ Similarly, the inhibition of the oxidation of cholecalciferol by α -tocopherol and ascorbic acid³⁴ and the inhibition of the oxidation of NSC-629243 (an *O*-alkyl-*N*-aryl thiocarbamate; see Scheme 49) by thioglycolic acid³⁵ have been reported. The ability to inhibit oxidative photodegradation of benzaldehyde has been utilized as a measure of the antioxidant effects of polyhydric phenols.³⁶ Pharmaceuticals are often stabilized by the utilization of packaging containing an antioxidant.³⁷ For example, the photooxidation of cyanidanol in the solid state was inhibited by lowering the concentration of oxygen with the use of an oxygen absorbent, as illustrated in Figure 132.³⁸

- 5) Por tanto al contrario de lo que afirma el examinador, todos los elementos conocidos señalan que se debería evitar la inclusión del PEG en la formulación por favorecer los procesos oxidativos, o si fuese necesario incluirlo, esperar que los resultados del PEG deberían ser mas pobres que los resultados de una sustancia como la triacetina.
- 6) Por tanto, lo que se resalta en la solicitud es un resultado totalmente inesperado e imposible de predecir, como es que el que el recubrimiento de PEG, agente oxidante, no generase la formación de N-oxido, en una proporción mayor que, por ejemplo, la triacetina.

En resumen, ninguna persona con conocimiento medio en la materia asumiría que obtendría mejores resultados con el PEG, y por tanto, se denota un esfuerzo inventivo al ir en contra de las enseñanzas establecidas en el estado de la técnica.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.



4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,

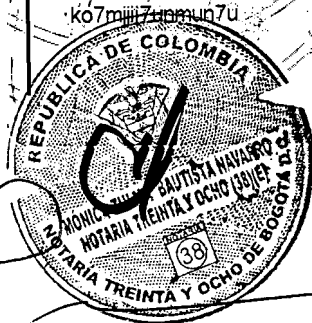

 ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
 C.C.No.79.143.366 de Usaquén
 T.P.20.281

PRESENTACIÓN PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO, FIRMA Y HUELLA

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fue presentado personalmente por:

CORREA ORDÓÑEZ ALVARO JOSE
 quien exhibió la: **C.C. 79143366**
 y Tarjeta Profesional No. **20281**
 y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.
 (Art. 68 Dec. 960/70 concordante con Art 4 Dec. 1681/96)
 Bogotá D.C. 12/04/2012

 A2



MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO
 NOTARIA 38 (E) DE BOGOTÁ, D.C.



