

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012824- -00015-0000

Fecha: 2013-06-04 16:39:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Medellín
María Clara Múnera

Re: Expediente No. 08-012.824

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMULACIONES LÍQUIDAS QUE CONTIENEN UN AGONISTA DEL RECEPTOR SP1, O UNA SAL FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, PROPILENGLICOL Y OPCIONALMENTE GLICERINA"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2008/000029

RESPUESTA AL OFICIO No. 316, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 004
DE FECHA 22 DE ENERO DE 2013
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 5540 del 23 de febrero de 2013, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 26 y 27 de marzo de 2013, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado de fecha 28 de mayo de 2012.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones originales 2, 3 y 6;

- se modifica la Reivindicación 1, de modo que ahora se limita a una composición concentrada farmacéutica para dilución antes de su administración, que comprende exclusivamente como modulador o agonista del receptor S1P el compuesto 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más de 65% en peso de propilenglicol, y 0 a 35% de glicerina basado en el peso total de la composición. Estas modificaciones encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, Página 19; Página 21, línea 24 a Página 22, línea 2; Página 22, líneas 3 a 6;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 4) se elimina el término “aproximadamente”;
- en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5) se define que el vehículo de la solución farmacéutica se selecciona a partir de “agua, agua rociada, jugos de fruta, soda, colas, limonada y limonada de limoncillo”, y se limita la relación de dilución de la composición a vehículo de 1:1 a 1:10. Estas modificaciones encuentran sustento en el Capítulo Descriptivo, Página 23, línea 19 a 21.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora indica que los términos “aproximadamente” y “a más de” no son concisos, por lo cual sugiere hacer la corrección respectiva.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que se ha eliminado el término “aproximadamente” del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Adicionalmente, se eliminó de la antigua Reivindicación 5 (nueva Reivindicación 3 modificada) la expresión “a más de”, que implicaba el resultado de la dilución del concentrado farmacéutico de la invención.

3. a- La Examinadora argumenta que la patente US20040058894 (D1), WO2004103306 (D2) y US5407665 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora señala que D1 y D2 divulgan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos agonistas selectivos al receptor S1P1/Edg1 activos como inmunosupresores entre los que se encuentra el fingolimod y el ácido 1-[4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil]-azetidín-3-carboxílico.

La Examinadora indica que D1 y D2 difieren de la presente invención en que no especifican ningún contenido de propilenglicol. No obstante, la Examinadora señala que D3 divulga composiciones libres de etanol que comprenden propilenglicol y glicerina, con un sabor mejorado, que pueden emplearse para distintos tipos de fármacos incluidos los antiinflamatorios, pero no menciona el componente activo de interés en la presente invención.

La Examinadora argumenta que incluir propilenglicol en la composición farmacéutica no provee algún efecto inesperado sobre el arte previo. Por lo tanto, concluye que una persona medianamente versada en la materia basada en las formulaciones orales de D1 y/o D2, podría haberlas mejorado por las enseñanzas de D3 para alcanzar fácilmente las composiciones reclamadas.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde la composición reclamada corresponde específicamente a una composición concentrada farmacéutica para dilución antes de su administración, que comprende un modulador o agonista del receptor S1P seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol (FTY720), y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 65 a 99% en peso de propilenglicol, y 0 a 35% de glicerina, basado en el peso total de la composición.

ii) Ahora bien, con respecto a las objeciones de nivel inventivo realizadas por la Examinadora, me permito resaltar lo siguiente:

- En primer lugar, es necesario considerar que el problema a resolver por la presente invención se dirige al desarrollo de una formulación oral de un agonista de receptor de S1P que puede ser fácilmente tragada por niños, o pacientes de edad avanzada con una condición de dificultad para tragar. Sin embargo, las composiciones en forma de soluciones acuosas que comprenden un agonista de receptor de S1P son conocidas por dar lugar a depósitos cristalinos del fármaco poco después de la preparación o durante el almacenamiento.
- Este problema fue resuelto mediante la presente invención al proveer una composición farmacéutica en forma de un concentrado para dilución, que comprende un agonista del receptor S1P seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol y glicerina, en las cantidades

porcentuales indicadas en las Reivindicaciones. De esta manera particular, sorprendentemente se encontró que dicha composición es físicamente estable durante largos períodos de tiempo a temperatura ambiente.

iii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por la Examinadora, D1 se refiere a un método para tratar una anormalidad inmunoregulatoria en un paciente mamífero que comprende la administración de agonistas del receptor S1P1/Edg1. No obstante, D1 describe innumerables compuestos que actúan como agonistas del receptor S1P1/Edg1, no encontrándose sugerencia que motive a considerar el compuesto activo específico de la composición aquí reclamada.

Adicionalmente, en D1 se enseña que el ingrediente activo puede ser administrado en una gran diversidad de formas, entre ellas, cápsulas, tabletas, gránulos, polvos, o en formas líquidas tales como elixires, jarabes, emulsiones, dispersiones y suspensiones. El ingrediente puede ser administrado parenteralmente, en cremas, en parches, aerosol, entre otros (ver D1, párrafo 84 a 98). Es de notar que D1 provee enseñanzas muy generales sobre diversas formulaciones farmacéuticas que pueden prepararse considerando tales entidades químicas (por lo menos 150 Ejemplos).

Ahora bien, considerando las enseñanzas de las composiciones en forma líquida, D1 sugiere que un aceite, una solución salina, dextrosa acuosa, y soluciones azucaradas relacionadas, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, son vehículos deseables para soluciones parenterales. Las soluciones para este tipo de administración preferiblemente contienen una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes y si es necesario, sustancias tampón, agentes antioxidantes, preservativos, entre otros (ver párrafo 88).

En cuanto a composiciones parenterales (inyectables), D1 divulga una que puede ser preparada al mezclar 1,5% por peso de un ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol. No obstante, D1 enseña que la solución completa su volumen con agua para inyección y se esteriliza (ver D1, párrafo 95).

Así las cosas, a partir de las enseñanzas de D1, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que los agonistas del receptor S1P1/Edg1, podrían ser administrados en cualquier tipo de composición farmacéutica, sin encontrar enseñanza o sugerencia alguna que lo motivara a centrarse en una composición concentrada para dilución como la aquí reclamada.

Además, nada en D1 habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a centrarse específicamente en un agonista del receptor S1P como el 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a predecir que éste pudiera ser estabilizado exclusivamente por adición de las cantidades particulares de propilenglicol y glicerina utilizadas en la presente invención, de manera que la composición farmacéutica concentrada resulte adecuada como formulación oral. Más aún, a partir de las enseñanzas de D1, dicha persona se habría motivado a adicionar componentes que provocan la indeseable cristalización del fármaco, entre los cuales se encuentra el agua.

De otra parte, D2 divulga compuestos en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos particularmente asociados con la transducción de la señal mediada por el receptor EDG, donde de manera similar a D1, tal documento también divulga amplias listas de posibles compuestos activos y generalidades sobre las formas de administración y demás componentes. Es más, D2, se refiere a compuestos que contienen un anillo de oxazol, completamente diferentes al incluido en la presente invención. Incluso, D2 no hace particular referencia a composiciones concentradas para dilución (ver D1, página 14, Ejemplos 1 a 85).

Finalmente, D3 se refiere a composiciones que proporcionan las sensaciones fisiológicas del etanol, que comprende un alcoxi glicol éter, un agente de enfriamiento y un compuesto farmacéutico activo para el cuidado oral, composiciones tales como enjuagues bucales. D3 no divulga o sugiere composiciones cuyo compuesto activo sea 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol.

En particular, me permito resaltar que D3 no proporciona enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a producir las formulaciones de la presente invención, útiles para administrar el agonista del receptor de SP1 a un paciente en necesidad de inmunosupresión. Por el contrario, dicha persona siguiendo las enseñanzas de D3, habría estado necesariamente sesgada a producir formulaciones para el cuidado bucal. De modo que no es posible que una persona medianamente versada en la materia encontrara manera alguna de combinar las enseñanzas de D3 con D1 y/o D2.

Considerando lo anterior, nada en el arte previo habría guiado inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a predecir la composición farmacéutica concentrada usando el ingrediente activo específico y los porcentajes de propilenglicol y glicerina de la composición aquí reclamada, que inesperadamente diera lugar a una formulación farmacéutica estable y funcional.

iv) Ahora bien, con respecto a los efectos técnicos inesperados de la invención reclamada, me permito señalar lo siguiente:

En primer lugar, se encontró que una mezcla de 40% de propilenglicol y agua, 0,3 mg/ml de FTY720 condujo a la formación de depósitos de cristales en forma de aguja del medicamento, después de un mes de almacenamiento a una temperatura de 5°C;

Por otro lado, 1 mg/ml de FTY720 en propilenglicol puro condujo a una solución clara libre de cristales, la cual permanecía en esa misma condición después de dos (2) meses de almacenamiento luego de la preparación, a una temperatura de 5°C y 25°C.;

- tal como se puede observar en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo, la composición farmacéutica concentrada puede mantenerse estable por lo menos seis meses a temperatura ambiente;
- En cuanto a la biodisponibilidad, es razonable afirmar que las composiciones reivindicadas son apropiadas para la entrega. Es necesario tener en cuenta que la formulación comercializada de Gilenya (FTY720) es también una formulación oral incluso sólida (con manitol y estearato de magnesio en cápsulas), de modo que es plausible que también la presente formulación líquida permitirá biodisponibilidad;
- Además, los siguientes datos muestran que el propilenglicol es un ingrediente excepcional, ya que evita la degradación del FTY720 en mezclas que lo comprenden, en contraste con una gran cantidad de otros ingredientes.

La siguiente tabla muestra que se encontró mayor descomposición en ensayos con un elevado número de ingredientes, que con el propilenglicol. Los datos que se presentan a continuación se refieren a la degradación de FTY720 a una temperatura de 50°C y humedad relativa de 75% después del número indicado de semanas:

Vehículo	Número de semanas	Porcentaje de degradación del ingrediente activo	Comentarios
Propilenglicol	4	0,3	Muy buena estabilidad
Gelatina	4	2,3	
Aerosil 200 (SiO2 Coloidal)	4	2,9	
Talco	4	2,1	

7

Polietilenglicol 400 (PEG 400)	2	20,5	
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	4	1,9	
Ácido cítrico	2	38,2	
Dodecil sulfato de sodio	4	4,7	
Eudragit EPO (copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo)	4	5,2	
Opadry II 85 (recubrimiento basado en PVA)	2	10,7	
Opadry Red II (recubrimiento basado en PVA)	2	7,1	
PRUV (estearil fumarato de sodio (lubricante))	2	6,8	
Capmul MCM (2,3-dihidroxipropil octanoato)	4	12,9	
Labrafil M 2125 CS (Linoleil-polioxil-6-glicerido NF = Linoleil-macrogol-gliceridos (macrogol = polietilenglicol)	4	28,9	
Aceite de maíz	4	10,8	
MEPC 1 (Cremophor-RH 40 40-45%/aceite de maíz 36%/propilenglicol 9%/etanol abs. 10 %)	2	3,0	
Cremophor RH 40 (polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado = polietilenglicol trihidroxiestearato)	2	15,4	
Lauroglykol 90 (Monolaurato de Propilenglicol)	2	4,0	
MEPC6 (Cremophor-RH 40 40-36%/Capmul MCM 45%/citrato de trietilo 9%/etanol abs. 10 %)	2	12,3	
HPC EXF	2	1,6	
HPMC2910	4	2,0	
Talco	4	2,1	
Aspartame	4	2,4	
Aerosil 200	4	2,9	
Estearato de calcio	2	2,1	
Gelatina	4	2,3	
TiO ₂	4	3,5	
Beta-caprolactama	2	1,1	
Citrato de Trietilo	2	1,1	

Así las cosas es evidente que la composición farmacéutica aquí reclamada presenta un efecto importante y sorprendente, ya que el fármaco que debe ser suministrado en casos de enfermedades crónicas consideradas de largo plazo, permanece estable y se evita estrictamente su degradación, junto con la formación de productos de dicha degradación; lo anterior por ejemplo, evita efectos tóxicos, especialmente genotóxicos.

v) Dado lo anterior, considero necesario resaltar que durante el análisis de patentabilidad, parece ser que el interés de la Examinadora al incluir documentos con enseñanzas tan generales y que de ninguna manera podrían combinarse entre sí, es el de desglosar los elementos característicos de la presente invención y encontrarlos en diferentes apartes aislados de

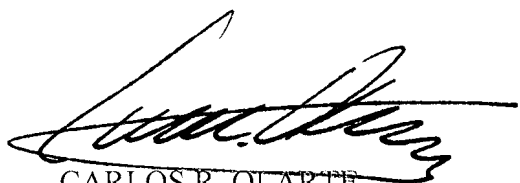
los documentos. Sin embargo, no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar arbitrariamente referencias en el estado del arte que los incluyan, como si se tratara de armar un rompecabezas o una colcha de retazos.

La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la composición particular aquí reclamada sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez aquella se conoce.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando presentan una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ En el presente caso, no solo las características específicas de la composición son inesperadas, sino también los efectos proporcionados por la misma, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

Capítulo Reivindicatorio Modificado

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una composición concentrada farmacéutica para dilución antes de su administración, que comprende un modulador o agonista del receptor S1P seleccionado a partir de 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y más de 65% en peso de propilenglicol, y 0 a 35% de glicerina, basado en el peso total de la composición.
2. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que comprende glicerina y propilenglicol en una relación de 5:95 a 25:75.
3. Una solución farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2 diluida con un vehículo seleccionado a partir de agua, agua rociada, jugos de fruta, soda, colas, limonada y limonada de limoncillo en una relación de 1:1 a 1:10.
