



No. 08-088449- -00009-0000

Fecha: 2012-09-10 16:17:57

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 13

As. 108.101

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **08 088449**– solicitud de patente de invención a favor de **MEDICIS PHARMACEUTICAL CORPORATION**. Título **FORMULACIONES DEL MODIFICADOR DE INMUNORESPUESTA QUE CONTIENEN ÁCIDO OLEICO Y MÉTODOS**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 10232 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 13 de junio de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-49 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

1. Prioridad

En primer lugar dice el señor Examinador que "*La Reivindicación de Prioridad no se acepta porque: Esta solicitud no fue presentada dentro del plazo establecido*". Al respecto, nos permitimos señalar que la presente solicitud **no** reivindica ninguna prioridad, por lo que la fecha de prioridad debe ser la fecha de presentación internacional: 29 de diciembre de 2006.

2. Claridad

Ahora bien, respecto a las objeciones a la forma de reivindicación de los métodos de la presente invención, hemos modificado la antigua reivindicación 32 para aclarar que la estabilización del imiquimod comprende la etapa de "mezclar" los componentes, bajo condiciones específicas de preparación de los mismos. Además, hemos cancelado las antiguas reivindicaciones de método 39-51 para aportar mayor concisión a la solicitud. Sin embargo, notamos respetuosamente que las antiguas reivindicaciones 53-61 no han sido modificadas, puesto que estas dependen de la antigua reivindicación independiente 52 la cual menciona etapas específicas de preparación; considerando que las reivindicaciones dependientes comprenden todas las características de la reivindicación de la cual dependen y que estas definen modalidades particulares de la invención definida en las reivindicaciones independientes, advertimos que no hay razón para objetar las reivindicaciones 53-61 puesto que también están definidas por medio de etapas específicas y las condiciones de las mismas.

Por otra parte, es preciso señalar que todas las reivindicaciones se encuentran debidamente sustentadas en la descripción. Vale la pena recordar que el sustento de una reivindicación se debe evaluar en base a la totalidad de la descripción y no únicamente a los ejemplos, puesto que estos últimos son simplemente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención. El artículo 30 de la Decisión 486 establece lo siguiente al respecto:

Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Es claro entonces que el sustento de las descripciones proviene de la descripción en su totalidad y no de los ejemplos, como sugiere el señor Examinador. Por ejemplo, notamos que las cantidades de imiquimod se encuentran divulgadas en la página 17, párrafo 2, mientras que las cantidades de ácido oleico y su pureza se encuentran divulgados en las páginas 18-19. Así las cosas, todos los porcentajes reivindicados encuentran entero sustento en la descripción, inclusive si no hay un ejemplo con la cantidad revelada en una reivindicación concreta.

Finalmente, hemos retirado todas las etapas que no se relacionan con la preparación de la crema –aquellas relacionadas con el almacenamiento de la misma- siguiendo las sugerencias del señor Examinador. Por lo tanto solicitamos aceptar la nueva reivindicación 40 (antigua reivindicación 52).

3. Nivel Inventivo

Antes de argumentar nivel inventivo y con relación a los argumentos de la oposición, y la respuesta presentada, nos sorprende que el señor examinador siga considerando el documento D2 como una anterioridad válida que afecte el nivel inventivo de la invención teniendo en cuenta su campo técnico el cual es tan alejado al de la invención. Esto se argumentará con más detalle cuando hagamos referencia a D2.

Ahora en cuanto a las objeciones al nivel inventivo de la presente solicitud en vista de los documentos US2003199538 (D1), US20040089855 (D2) y US20020058674 (D3), es preciso mencionar que no existe indicación alguna en dichas anterioridades que permita a un técnico versado en la materia obtener la presente invención de manera obvia.

Como primera medida, consideramos necesario discutir el problema técnico de la presente invención y la solución aportada por la misma, incluyendo los beneficios asociados con la misma.

Tal y como se puede observar en D1, el ácido oleico se ha empleado para solubilizar diversos modificadores de la inmunorespuesta inclusive aquellos altamente insolubles y difíciles de formular. Sin embargo, estas formulaciones sufren de una estabilidad deteriorada lo que constituye un grave problema en el campo farmacéutico ya que la vida útil del producto se disminuye considerablemente.

Para solucionar este problema, la presente invención se dirige a formulaciones farmacéuticas que comprenden 1-(2-metilpropil)-1H imidazo [4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod) y un componente de ácido oleico, y en donde dicho componente de ácido oleico contienen al menos alrededor de 80% por peso de ácido oleico como ácido graso y con un índice de peróxidos de no más de alrededor de 5 miliequivalentes de oxígeno por kilogramo y contiene menos de alrededor de 1% por peso de impurezas polares en o antes de la formulación de dicha crema farmacéutica, así como al método para preparar y estabilizar la formulación. Dicho ácido oleico es comúnmente denominado Ácido Oleico

Súper Refinado NF (*Super Refined oleic acid NF*) (reivindicaciones 19, 39 y 49). Esta combinación ha demostrado una mejora significativa en la estabilidad de la composición, manteniendo un nivel bajo de impurezas en las formulaciones después de periodos extendidos de tiempo y bajo condiciones severas.

Los ejemplos presentados evidencian este efecto. Particularmente, la tabla 2 muestra la evolución de las impurezas en el tiempo para cuatro composiciones; las composiciones A y B contienen ácido oleico de pureza estándar (como aquel de D1) mientras que las composiciones C y D contienen Ácido Oleico Súper Refinado NF (como en la presente invención). Adicionalmente, las composiciones B y D contienen un antioxidante utilizado comúnmente en la industria (BHA), mientras que las composiciones A y C no lo contienen. Por demás, las composiciones A, B, C y D son iguales. Las composiciones se almacenaron bajo condiciones severas: temperatura de 40°C y una humedad relativa de 75%. Los resultados obtenidos¹ se reproducen a continuación:

Tabla 2				
Punto de Tiempo	Impurezas (%p/p)			
	A	B	C	D
<i>Inicial</i> - parte superior	0,09	0,08	0,02	0,03
<i>2 meses</i> - parte superior	0,25	0,32	0,07	0,09
<i>2 meses</i> - fondo	0,33	0,30	0,04	0,15
<i>4 meses</i> - parte superior	0,42	0,76	0,18	0,15
<i>4 meses</i> - fondo	0,46	0,56	0,04	0,29
<i>6 meses</i> - parte superior	0,81	0,30	0,07	0,14
<i>6 meses</i> - fondo	0,49	0,29	0,04	0,07

Se puede observar que la composición A, formulada con ácido oleico de pureza estándar, degrada progresivamente el componente activo imiquimod durante el almacenamiento de la composición. Una solución obvia, como sería por ejemplo añadir un antioxidante a la composición no tiene ningún efecto sobre la estabilidad del imiquimod tal y como se aprecia en la columna B; de hecho esta adición parece ser una desventaja. Contrario a lo

¹ De acuerdo a la publicación PCT

anterior y de acuerdo a la columna C, formular la composición con Ácido Oleico Súper Refinado NF (como en la reivindicación 1 de la presente solicitud) muestra una mejora significativa en la estabilidad de la composición. Finalmente, la columna D demuestra que la adición del antioxidante no produce ningún efecto adicional. En este orden de ideas, se puede concluir que la degradación del imiquimod no está relacionada con la oxidación sino que es un problema directamente atribuible al ácido oleico.

Adicionalmente, notamos que el efecto obtenido por la presente invención es completamente inesperado en vista de las referencias citadas por el señor Examinador.

Por una parte, el documento D1 únicamente menciona el ácido oleico en el párrafo [00148], como una lista de posibles ácidos grasos:

"...Ejemplos no limitantes de tales ácidos grasos incluyen ácido isoesteárico, ácido oleico, y ácidos carboxílicos lineales o ramificados con cadena de 6 a 18 átomos de carbono..."

No hay ninguna otra referencia al ácido oleico, lo que da a entender que este no es un componente fundamental de las composiciones de D1, a diferencia de la presente invención. De hecho, como reconoce el señor Examinador, esta anterioridad no menciona ni sugiere el uso de un ácido oleico de pureza alta, como se requiere en la reivindicación 1. Por tanto, no existe ninguna motivación en el estado de la técnica para incluir dicho componente en las composiciones de D1.

Por otra parte, es necesario mencionar que la publicación D2 pertenece a un campo técnico completamente diferente al de la presente invención y al de D1. Mientras que las composiciones reivindicadas tienen **aplicación farmacéutica**, D2 se refiere a **líquidos de aislamiento eléctrico** y dispositivos que los comprenden; no hay ninguna alusión a composiciones farmacéuticas ni mucho menos al compuesto activo imiquimod. Por ejemplo, D2 enseña lo siguiente:

"La purificación del aceite descrito designado aceite RBD [refinado, blanqueado y desodorizado] es necesaria porque los restos de compuestos polares y materiales ácidos permanecen en el aceite, lo que hace que no sea apto como fluido eléctrico" (página 3, párrafo 37, D2)

Es claro entonces que D2 pertenece a un campo técnico completamente diferente y no debería ser empleado en el análisis de patentabilidad, ya que ningún técnico versado en la materia que buscara mejorar una composición farmacéutica de **aplicación dérmica** recurriría a un documento de **fluidos eléctricos**.

En vista de todo lo anterior, la afirmación del señor Examinador según la cual *"No hay efecto técnico inesperado al incluir el ácido oleico de alta pureza a la composición de la reivindicación respecto al estado de la técnica"* es errónea, dado que la combinación propuesta mejora significativamente la estabilidad de la composición, efecto que no se encuentra mencionado o sugerido en D1 o D2 y que por lo tanto es inesperado respecto al estado de la técnica.

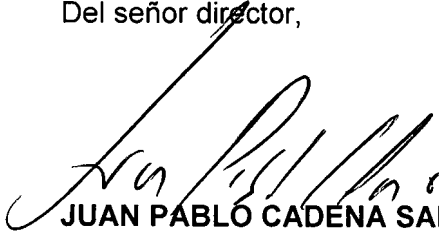
En este orden de ideas, las composiciones reivindicadas no se pueden obtener de manera obvia como una combinación de los documentos del estado de técnica y adicionalmente han demostrado un efecto técnico inesperado, por lo que cumplen satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo.

Ahora en cuanto, a los métodos reivindicados manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis efectuado por el señor Examinador, dado que simplemente se limita a comparar el método de la presente invención con el de D3 y a establecer las diferencias entre los mismos. No hay ningún documento adicional que complemente las enseñanzas de D3 para obtener el método de las reivindicaciones 32 y 40 sin emplear actividad inventiva. De acuerdo al análisis anterior sobre las composiciones reivindicadas, es claro que la adición del ácido oleico súper refinado es una etapa esencial de los métodos y no hay ninguna enseñanza en D3 que permita derivar dicha etapa. Además, el señor Examinador se equivoca nuevamente al afirmar que no existe un efecto técnico inesperado al emplear el ácido oleico de alta pureza, ya la adición de dicho ácido proporciona un efecto de estabilización inesperado, como ya se explicó anteriormente.

En resumen, los métodos de la presente invención no pueden ser derivados a partir de las enseñanzas de D3 y adicionalmente resultan en efectos técnicos inesperados relacionados con la estabilidad de la formulación. Por lo tanto, estos cumplen satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Del señor director,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una crema farmacéutica formulada con 1-(2-metilpropil)-1H imidazo [4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod), dicha crema farmacéutica caracterizada porque comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de imiquimod; y un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, en donde dicho componente de ácido oleico contienen al menos alrededor de 80% por peso de ácido oleico como ácido graso y con un índice de peróxidos de no más de alrededor de 5 miliequivalentes de oxígeno por kilogramo y contiene menos de alrededor de 1% por peso de impurezas polares en o antes de la formulación de dicha crema farmacéutica.
2. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende un antioxidante.
3. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende un antioxidante seleccionado del grupo conformado por tolueno butilado hidroxilo (BHT) y butilhidroxianisol (BHA).
4. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 10% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
5. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
6. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 3% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
7. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 10% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
8. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 15% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.

9. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 30% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
10. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 40% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
11. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 28% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
12. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 25% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
13. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica incluye al menos un ácido graso adicional aparte del ácido oleico.
14. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende ácido isoesteárico.
15. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende menos del 3% por peso de ácido isoesteárico basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
16. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 10% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica y donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 40% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
17. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica y donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 28% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.

18. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica y donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de alrededor de 25% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
19. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde dicho componente de ácido oleico es Ácido Oleico Súper Refinado NF (*Super Refined oleic acid NF*).
20. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende agua.
21. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende un sistema de conservación.
22. La crema farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la crema farmacéutica además comprende un emulsionante.
23. Una crema farmacéutica formulada con 1-(2-metilpropil)-1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod), dicha crema farmacéutica caracterizada porque comprende:
- imiquimod en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica; y
- un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo un componente de ácido oleico, donde dicho componente de ácido oleico contiene al menos alrededor de 80% por peso de ácido oleico como ácido graso y tienen un índice de peróxidos de no más de alrededor de 5 miliequivalentes de oxígeno por kilogramo y contiene menos de alrededor de 1% por peso de impurezas polares en o antes de la formulación de dicha crema farmacéutica, y donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de no más de 30% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
24. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde la crema farmacéutica además comprende un antioxidante.
25. La crema farmacéutica de la reivindicación 24, en donde la crema farmacéutica además comprende un antioxidante seleccionado del grupo conformado por tolueno butilado hidroxilo (BHT) y butilhidroxianisol (BHA).

26. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde la crema farmacéutica incluye al menos un ácido graso adicional aparte del ácido oleico.
27. La crema farmacéutica de la reivindicación 26, en donde el ácido graso adicional es ácido isoesteárico.
28. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 28% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
29. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 25% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
30. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 15% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
31. La crema farmacéutica de la reivindicación 23, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 10% por peso o más basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
32. Un método de estabilización de una formulación farmacéutica que comprende:

mezclar no más de 10% por peso de 1-(2-metilpropil)-1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod) con un componente de ácido oleico,
en donde el componente de ácido oleico contiene al menos alrededor de 80% en peso de ácido oleico como un ácido graso y tiene un índice de peróxidos de no más de alrededor de 5 miliequivalentes de oxígeno por kilogramo y contiene menos de alrededor de 1% en peso de impurezas polares en o antes de la formulación de dicha crema farmacéutica.
33. El método de la reivindicación 32, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de al menos 15% en peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
34. El método de la reivindicación 32, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 30% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.

- 12
35. El método de la reivindicación 32, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 28% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
36. El método de la reivindicación 32, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 25% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
37. El método de la reivindicación 32, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
38. El método de la reivindicación 32, en donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 3% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
39. El método de la reivindicación 32, en donde el componente de ácido oleico es Ácido Oleico Súper Refinado NF (*Super Refined oleic acid NF*).
40. Un método de preparación de una crema farmacéutica formulada con 1-(2-metilpropil)-1H imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina (imiquimod), dicho método comprendiendo:
- a. preparar una composición en fase acuosa para formular la crema farmacéutica, la composición en fase acuosa comprendiendo excipientes farmacéuticamente aceptables;
 - b. preparar una composición en fase oleosa para formular la crema farmacéutica, la composición en fase oleosa comprendiendo imiquimod y un componente de ácido oleico, donde el componente de ácido oleico contiene al menos alrededor de 80% por peso de ácido oleico como ácido graso y tienen un índice de peróxidos de no más de alrededor de 5 miliequivalentes de oxígeno por kilogramo y contiene menos de alrededor de 1% por peso de impurezas polares en o antes de la formulación de dicha crema farmacéutica;
 - c. adicionar dicha composición en fase acuosa a la composición en fase oleosa para formar una emulsión; y
 - d. homogenizar la emulsión para formular la crema farmacéutica.
41. El método de la reivindicación 40, donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 10% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.

42. El método de la reivindicación 40, donde el imiquimod está presente en una cantidad de no más de 5% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
43. El método de la reivindicación 40, en donde imiquimod está presente en una cantidad de no más de 3% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
44. El método de la reivindicación 40, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 30% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
45. El método de la reivindicación 40, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 28% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
46. El método de la reivindicación 40, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 25% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
47. El método de la reivindicación 40, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 15% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
48. El método de la reivindicación 40, en donde el componente de ácido oleico está presente en una cantidad de alrededor de 10% por peso basado en el peso total de dicha crema farmacéutica.
49. El método de la reivindicación 40, en donde dicho componente de ácido oleico es Ácido Oleico Súper Refinado NF (*Super Refined oleic acid NF*).