



No. 13-281357- -00002-0000

Fecha: 2014-08-04 16:28:10
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-281.357

Solicitud de Patente de Invención titulada: "MÉTODOS PARA PREPARAR
UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
MONOHIDRATO DE CLORHIDRATO DE NILOTINIB"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000035A

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Rica Guevara
rés Alvarado
C. Calderón
aureo Ayala
E.J. Dangond
Gina Cáceres
bella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel E. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echebuna

RESPUESTA AL OFICIO No. 5490, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 019

DE FECHA 13 DE MAYO DE 2014

(PRIMER 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 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 presentado al momento de radicar la presente solicitud, en el cual se limitó la Reivindicación 1 conforme a la antigua Reivindicación 2, y las demás reivindicaciones y sus dependencias fueron reenumeradas según dicha limitación.

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. Éstas, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador indica que el título no corresponde con el objeto de la solicitud y sugiere modificarlo.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

**“MÉTODOS PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
MONOHIDRATO DE CLORHIDRATO DE NILOTINIB”**

3. a- El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso, pues la Reivindicación 1 comprende los términos “excipiente farmacéuticamente aceptable” y “líquido de granulación”, que no son limitativos y no permiten definir adecuadamente el alcance de la invención.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde se limitó la Reivindicación 1 conforme la antigua Reivindicación 2, de esta manera especificando que el “líquido de granulación” comprende agua.

Ahora bien, respecto al término “excipiente farmacéuticamente aceptable”, me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar la totalidad de un concepto inventivo, sin importar la amplitud de éste. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para proteger la totalidad del invento desarrollado, que en el presente caso corresponde a un proceso novedoso e inventivo para la preparación de una composición farmacéutica, cuyas características esenciales corresponden a los pasos especificados, y no existe la necesidad, ni mucho menos la obligación de adicionar características no esenciales, como los excipientes a utilizar. En el presente caso, es claro para la persona medianamente versada en la materia qué tipo de excipientes pueden utilizarse en el proceso reclamado, por lo que especificar los excipientes utilizados en el proceso reclamado correspondería a una característica no esencial del invento, además de una limitación injusta y arbitraria.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador afirma que los documentos WO2005/075454 (D1) y "The Effect of Poloxamer Viscosity on Liquid-Filling of Solid Dispersions in Hard Gelatin Capsules"¹ (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 divulga un procedimiento para la preparación de cápsulas de [(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]fenil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable, que comprende mezclar un desintegrante, un aglutinante, un lubricante y un derrapante, y finalmente llenar las cápsulas de gelatina dura con dicha mezcla, diferenciándose de la presente invención en el paso b) que no se encuentra divulgado en el arte previo.

No obstante, el Examinador sostiene que no se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, particularmente la obtención de formulaciones más estables de nilotinib, y además D2 divulga distintos procedimientos para la elaboración de cápsulas de principios activos poco solubles en agua, incluyendo la elaboración de un vehículo a partir de monohidrato de α -lactosa al 10% en poloxámero, permitiendo así una dispersión sólida de los activos como un mecanismo para aumentar la solubilidad acuosa y el llenado de las cápsulas.

Finalmente, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia modificaría el procedimiento divulgado en D1 aplicando los conocimientos de D2, y así llegar al objeto de la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como se mencionó en el punto 1 del presente memorial. Así, la presente invención reclama específicamente un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende (a) formar una mezcla en polvo de monohidrato de clorhidrato de nilotinib y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, (b) amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación que comprende agua para formar gránulos húmedos, y (c) secar los gránulos húmedos para formar gránulos, y opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula.

ii) Así, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, me permito realizar el análisis de nivel inventivo, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente

¹ Kattige, A. and Rowley, G. "The Effect of Poloxamer Viscosity on Liquid-Filling of Solid Dispersions in Hard Gelatin Capsules." Drug development and Industrial Pharmacy, Informa Healthcare. 32, pp. 981-990. 2006. ISSN: 0363-9045 print/ 1520-5762. DOI: 10.1080/03639040600559081

de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC² en donde se señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”*” (subrayado fuera de texto)

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Efectivamente, tal como lo establece el Examinador, D1 puede ser considerado el estado de la técnica más cercano a la invención, en tanto éste divulga sales farmacéuticamente aceptables de imatinib, diferentes al mesilato de imatinib, útiles en la preparación de formulaciones sólidas (como tabletas y cápsulas) o líquidas (como soluciones y suspensiones orales), supositorios, y otras formas de dosificación, especialmente, las sales de ascorbato, formato, malonato, oxaloacetato, escuarato y vanilato.

Asimismo, D1 divulga 21 sales y sus métodos de preparación, y particularmente un ejemplo (Ejemplo 22) donde divulga la preparación de unas cápsulas que contienen 100mg de una sal de imatinib, que comprende los pasos de (a) mezclar los componentes (agente activo, Avicel, PVPPXL, Aerosil, y estearato de magnesio) y (b) rellenar una cápsula de gelatina dura con la mezcla mencionada.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la SIC, me permito presentar el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo citado:

Características esenciales	D1
Un método para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende los pasos de:	Un método para hacer una cápsula que comprende:
formar una mezcla en polvo de <u>monohidrato de clorhidrato de nilotinib</u> y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;	mezclar 100mg de una sal de <u>imatinib</u> , 200mg de Avicel, 15mg de PVPPXL, 2mg de Aerosil, y 1.5mg de estearato de magnesio;

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

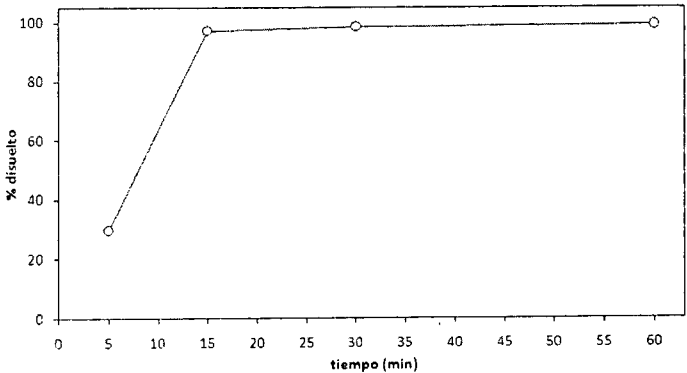
amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación que comprende agua para formar gránulos húmedos; y	No menciona
secar los gránulos húmedos para formar gránulos,	No menciona
opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula	rellenar una cápsula de gelatina dura con la mezcla de los componentes

Evidentemente, y tal como lo indica el Examinador, una diferencia entre D1 y la presente invención consiste en el paso (b), que comprende amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación que comprende agua para formar gránulos húmedos. Sin embargo, el Examinador omite otras diferencias del proceso reclamado, como el tipo de agente activo, que en la presente invención es monohidrato de clorhidrato de nilotinib, mientras que en el arte previo corresponde a una sal de imatinib, que puede relacionarse con las sales tartrato, clorhidrato, citrato, malato, fumarato, succinato, benzoato, bencesulfonato, pamoato, salicilato, vanilato, ciclohexansulfamato, hemiglutarato, malonato, sulfato, adipato, (R)-(-)-mandelato, malato, (D)-(-)-tartrato, o hemiformato, según los Ejemplos 1-21 de D1.

Asimismo, D1 tampoco comprende la etapa de secar los gránulos húmedos para formar gránulos secos, contenidas en el paso (c), ya que, como lo reconoce el Examinador, el arte previo tampoco comprende desarrollar gránulos en un medio líquido, como se indica en el paso (b).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

A diferencia de lo argumentado por el Examinador, la presente invención sí evidencia un efecto técnico atribuido al proceso de la presente invención, en tanto que el Ejemplo 2 del Capítulo Descriptivo muestra el perfil de disolución de las cápsulas desarrolladas, donde el porcentaje disuelto del monohidrato de clorhidrato de nilotinib en un litro de solución de 0.1N de HCl llega a más del 97% en 15 minutos, lo cual no se encuentra divulgado ni sugerido por el arte previo más cercano (D1). A continuación, me permito mostrar de forma gráfica los resultados de disolución del agente activo, obtenidos por la producción de cápsulas a través del método reclamado:



Asimismo, la presente invención proporciona un procedimiento alternativo al conocido en el arte previo, que resulta en la producción de cápsulas de gelatina dura estables que contienen monohidrato de clorhidrato de nilotinib, que presenta una ligera tendencia higroscópica.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

A la luz del arte previo más cercano citado, el problema técnico que resuelve la presente invención se orienta a **“¿cómo proporcionar un procedimiento alternativo a lo revelado en D1 para preparar cápsulas de monohidrato de clorhidrato de nilotinib con un perfil de disolución de más del 97% en 15 minutos?”**.

Vale la pena llamar la atención del Examinador en que el problema técnico no puede definirse simplemente en términos de *“cómo proporcionar un procedimiento alternativo para la elaboración de cápsulas de gelatina de nilotinib o una de sus sales”*³, pues este planteamiento omite completamente el efecto técnico de la invención, relacionado con el hecho que el procedimiento de la invención proporciona un producto de monohidrato de clorhidrato de nilotinib con características específicas de disolución. No puede dejar de considerarse que el nilotinib y sus sales presentan dificultades importantes para poder ser fácilmente formuladas en preparaciones sólidas, especialmente por su poca solubilidad en agua. Igualmente, no puede omitirse el hecho de que esta sal de nilotinib es ligeramente higroscópica, lo que puede afectar la estabilidad de las cápsulas, como procedo a argumentar más adelante.

Al respecto, me permito resaltarle al Examinador que la guía de la SIC establece que la definición del problema técnico debe realizarse de manera objetiva y que esto no implica necesariamente que la solución sea una mejora en relación con el estado de la técnica, sino que también puede corresponder a un remplazo de productos o procedimientos conocidos con efectos similares a los ya conocidos.⁴ Es decir, la presente invención no requiere obligatoriamente presentar algún tipo de propiedad mejorada, sino que puede simplemente corresponder al remplazo de procedimientos conocidos en la técnica para obtener cápsulas con propiedades similares a los ya conocidos en el estado de la técnica.

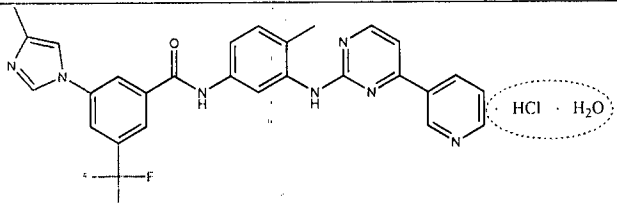
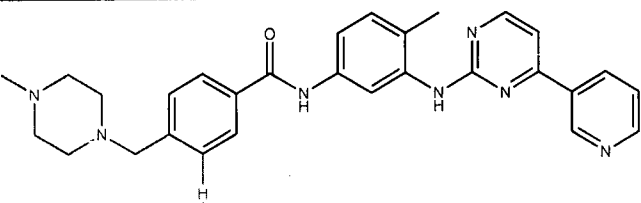
E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

³ Oficio No. 5490, página 4, párrafo 4.

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 133 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

En este punto me permito resaltar que D2 hace referencia a un estudio respecto al uso de poloxámeros para rellenar cápsulas con fase líquida. En este estudio, D2 enseña la fusión de los poloxámeros a una temperatura de 70°C y la adición de lactosa para que ésta quedara en suspensión, seguida del llenado de las cápsulas con esta dispersión manteniendo una temperatura de 70°C. De este estudio se concluyó que algunos poloxámeros son útiles para el llenado en fase líquida de cápsulas de gelatina dura, sin cambiar sus propiedades durante el proceso de llenado. Asimismo, la solución de poloxámero y lactosa se solidifica rápidamente, evitando fugas y obteniendo una mezcla uniforme, y el poloxámero presenta bajas concentraciones de humedad, sin afectar las propiedades mecánicas y dimensiones de la cápsula.

Evidentemente, el arte previo citado, en su conjunto no habría permitido a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente el procedimiento aquí reclamado, pues, en primer lugar, D1 no divulga cápsulas que comprendan nilotinib o sus sales. Por el contrario, divulga una cápsula que comprende sales de imatinib según los Ejemplos 1-21, que resultan estructuralmente diferentes al monohidrato de clorhidrato de nilotinib de la presente invención:

Presente invención	D1
 Monohidrato de clorhidrato de nilotinib	 imatinib

Asimismo, no existe enseñanza alguna en D2 que guíe a la persona medianamente versada en la materia a remplazar el imatinib de D1 por el monohidrato de clorhidrato de nilotinib de la presente invención, pues D2 en realidad hace referencia a un estudio de llenado de cápsulas de gelatina dura con una suspensión de lactosa en poloxámero líquido; es decir, D2 ni siquiera menciona la producción de cápsulas con ingredientes activos como el nilotinib o imatinib, mucho menos sales solvatadas específicas, como la de la presente invención.

A su vez, D1 tampoco menciona cómo resolver el problema de incluir un ingrediente activo higroscópico en una formulación de cápsula de gelatina sólida sin que ésta se degrade, como es el caso del monohidrato de clorhidrato de nilotinib de la presente invención. Al respecto, D2 enseña explícitamente que un contenido inadecuado de humedad debe evitarse para reducir daños y degradación en la cápsula (véase D2, página 984, sección “Moisture Content Studies”; y página 989, sección “Conclusion”). Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a diseñar cápsulas con compuestos activos no higroscópicos con el fin de no alterar el contenido de humedad óptimo de dicha cápsula, mucho menos a utilizar un proceso de llenado de

cápsulas con gránulos que fueron obtenidos a partir de un medio líquido que comprende agua.

Finalmente, ni D1 ni D2, por separado o en combinación, enseñan de ninguna manera un procedimiento de obtención de cápsulas de monohidrato de clorhidrato de nilotinib que comprendan pasos de obtención de gránulos en un medio líquido, pues las cápsulas de D1 se obtienen por la mezcla en seco de los componentes, y D2 ni siquiera está dirigido a cápsulas que comprenden un agente activo.

Si bien es cierto que D2 enseña otros métodos para el llenado de cápsulas, como lo menciona el Examinador, el método de la presente invención no involucra la suspensión de los ingredientes activos en un poloxámero líquido para llenar las cápsulas, sino a gránulos obtenidos a partir de una suspensión en un líquido que comprende agua.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1 y D2, se vería motivada a obtener cápsulas que comprenden sales de imatinib, preferiblemente no higroscópicas, y realizar una mezcla en seco, con el fin de no degradar las cápsulas de gelatina dura debido a una alteración en la humedad de la forma sólida, o bien se vería motivada a lo sumo a rellenar la cápsula con una suspensión de los componentes en poloxámero líquido, alejándola así de resolver el problema técnico de la presente invención.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un método para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende los pasos de:
 - a. formar una mezcla en polvo de monohidrato de clorhidrato de nilotinib y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 - b. amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación que comprende agua para formar gránulos húmedos; y
 - c. secar los gránulos húmedos para formar gránulos, opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula.
2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el líquido de granulación está presente en una concentración del 10% al 25% en peso de la mezcla en polvo.
3. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual comprende además el paso de tamizar los gránulos.
4. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde los gránulos húmedos se secan hasta un valor de pérdida al secarse menor o igual al dos por ciento en peso de los gránulos húmedos antes de secarse.
5. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la mezcla en polvo mencionada comprende un tensoactivo.
6. El método de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde dicho tensoactivo es un poloxámero.
7. El método de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde dicho poloxámero es el poloxámero 188.
8. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la mezcla en polvo consiste de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, monohidrato de lactosa y polivinil pirrolidona.
