



No. 13-281357-00005-0000

Fecha: 2015-02-27 16:41:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Cina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Erika Suárez
Carolina Celis
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra

MA

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

Medellín
María C. Múnera
Faldie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla

RESPUESTA AL OFICIO No. 13210, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 042

DE FECHA 21 DE OCTUBRE DE 2014

(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. a- Ante todo, agradezco al Despacho por la emisión de un segundo examen de fondo y la oportunidad presentada para proporcionar argumentos y pruebas adicionales.

b- En el primer examen de fondo (Oficio No. 5490, notificado por fijación en lista No. 019 del 13 de mayo de 2014), el Examinador objetó que la materia reclamada en la presente invención por supuestas fallas de claridad y nivel inventivo a la luz de los documentos WO2005/075454 (D1) y "The Effect of Poloxamer Viscosity on Liquid-Filling of Solid Dispersions in Hard Gelatin Capsules"¹ (D2).

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

En respuesta a dicho examen de fondo, presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 8 reivindicaciones y argumentos a favor de la claridad y nivel inventivo, sosteniendo que una persona medianamente versada en la materia se encuentra en su derecho de reclamar la totalidad de un concepto inventivo, sin importar la amplitud del mismo, y además resaltando que D1 y D2 no brindan las divulgaciones y enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda desarrollar la presente invención de manera obvia y evidente.

2. Ahora bien, 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.

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

- en la Reivindicación 1 se limita el líquido de granulación a agua y los excipientes farmacéuticamente aceptables a poloxámero 188;
- se eliminan las Reivindicaciones 5 a 8.

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.

3. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 no es clara ni concisa ya que usa expresiones como “excipiente farmacéuticamente aceptable” y “líquido de granulación”.

b- i) En primer lugar, respecto a la expresión “un líquido de granulación que comprende agua”, me permito aclarar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado dicho término se reemplazó la expresión por “un líquido de granulación, que es agua”. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de identificar el tipo de líquido de granulación de la presente invención.

De manera similar, el término “excipientes farmacéuticamente aceptables” fue limitado según el alcance de las antiguas Reivindicaciones 5 a 8, de tal manera que ahora dicho excipiente es el poloxámero 188. Así, para la persona medianamente versada en la materia es totalmente claro el excipiente que comprende la presente invención.

ii) No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, 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 y todas las características del líquido de granulación. En el presente caso, es claro para la persona medianamente versada en la materia qué tipo de excipientes y líquido de granulación pueden utilizarse en el proceso reclamado, por lo que especificar estos elementos correspondería a una característica no esencial del invento, además de una limitación injusta y arbitraria. Así, debe entenderse que las limitaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio explicadas con anterioridad corresponden a un esfuerzo para facilitar el trámite de la presente invención, más no a una efectiva falta de claridad.

iii) 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 el Examinador, 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 WO2007/015870 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador sostiene que D1 describe un método para la preparación de cápsulas que comprende Imatinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de (a) la mezcla de un disgregante (PPXL o Crospovidona), un aglutinante (Avicel o celulosa microcristalina), un lubricante (estearato de magnesio) y un agente de deslizamiento (Aerosil o sílice coloidal), y (b) llenar la cápsula de gelatina dura con la mezcla de la etapa a) (Página 13, Ejemplo 22).

El Examinador indica que la diferencia entre la presente invención y D1 es el ingrediente activo utilizado (en la presente invención el uso de monohidrato de clorhidrato de Nilotinib en lugar de Imatinib usado en D1) y la etapa de granulación en húmedo (paso c) en la reivindicación 1. Sin embargo, la presente invención pretende proporcionar un método para la producción de composiciones Nilotinib, y no hay evidencia que demuestre que incluyendo dicha etapa de granulación en húmedo se pueden obtener cápsulas de Nilotinib estables.

El Examinador agrega que D3 señala que el sólido de Forma B de hidrato de clorhidrato de Nilotinib es estable durante los procesos de compresión y en presencia de líquidos de granulación, tales como

agua y etanol (par. 71- 72, los Ejemplos 7-8, Tabla 9), por lo cual una persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a modificar los procedimientos de D1 remplazando el principio activo por el divulgado en D3 e incluir etapas de granulación para llegar al objetivo de la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador 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 es agua, para formar gránulos húmedos, y (c) secar los gránulos húmedos para formar gránulos, y opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula; en donde la mezcla en polvo consiste de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, monohidrato de lactosa y polivinil pirrolidona; y en donde la mezcla en polvo mencionada comprende un tensoactivo que es poloxámero 188.

ii) Así, teniendo en cuenta el arte previo citado por el Examinador, me permito realizar el análisis de nivel inventivo, de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente 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, y tal como lo establece el Examinador, D1 puede ser considerado el estado de la técnica más cercano a la invención, pues divulga un método para la preparación de cápsulas que comprenden Imatinib, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende las etapas de (a) mezclar un disgregante (PPXL o Crospovidona), un aglutinante (Avicel o celulosa microcristalina), un lubricante (estearato de magnesio) y un agente de deslizamiento (Aerosil o sílice

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2012, sección 2.13.5, páginas 131-134 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

coloidal), y (b) llenar la cápsula de gelatina dura con la mezcla de la etapa a) (Página 13, Ejemplo 22).

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;
amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación que es agua para formar gránulos húmedos;	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
en donde el polvo consiste de monohidrato de nilotinib, monohidrato de lactosa y polivinil pirrolidona; y	No menciona
en donde la mezcla del polvo comprende un tensoactivo que es poloxamero 188.	No menciona

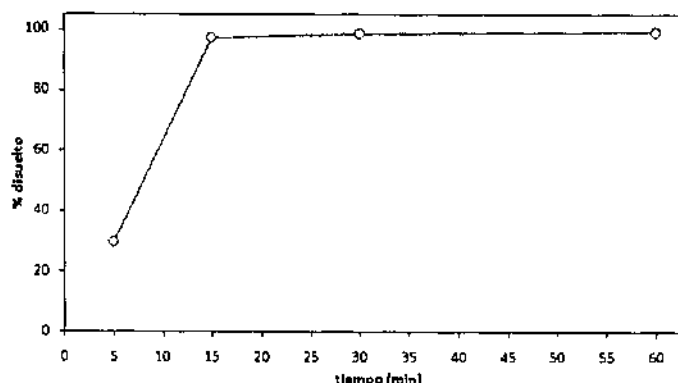
Evidentemente, y tal como lo indica el Examinador, las diferencias entre D1 y la presente invención consisten en el paso (c), que comprende secado de gránulos húmedos para formar gránulos. Asimismo, el tipo de agente activo también representa una diferencia entre el arte previo y la materia aquí reclamada, que en la presente invención es monohidrato de clorhidrato de nilotinib, mientras que en el arte previo corresponde a una sal de imatinib.

Particularmente, el método de la presente invención pretende producir cápsulas de monohidrato de clorhidrato de Nilotinib que comprende las etapas de granulación y secado específicos. Es decir, las cápsulas producidas por el método de la Reivindicación 1 del presente caso se llenan con gránulos, en lugar de un de un llenado con la mezcla de componentes sólidos, como en el método de D1. Además, el Ejemplo 22 de D1 se refiere a un compuesto estructuralmente diferente de monohidrato de clorhidrato de Nilotinib incluido en las composiciones obtenidas por el método reivindicado.

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

Como se describe en la especificación, monohidrato de clorhidrato de Nilotinib es ligeramente higroscópico (página 28), lo que llevaría a la persona medianamente versada en la materia a esperar que las cápsulas que contienen la composición formada por el método reivindicado se deforme con el envejecimiento. Este efecto (es decir, la posibilidad de utilizar granulación húmeda sobre un compuesto higroscópico) resulta sorprendente, toda vez que la persona medianamente versada en la materia sin conocimiento de la presente invención se habría visto motivada a utilizar un método de producción de cápsulas que no involucren agua. Sin embargo, y contrario a las enseñanzas del conocimiento general, en la presente invención fue posible desarrollar cápsulas mediante granulación húmeda sobre un componente higroscópico, sin que éste se afectara significativamente.

Adicionalmente, me permito resaltar una vez más que, 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), como se muestra a continuación:



D. Deducir el problema técnico a solucionar.

A la luz del arte previo más cercano citado, y el análisis anteriormente desarrollado, el problema técnico que resuelve la presente invención se orienta a “¿cómo proporcionar un procedimiento alternativo a D1 para la elaboración de cápsulas de monohidrato de clorhidrato de nilotinib con un mejor perfil de disolución?”.

Vale la pena llamar la atención del Examinador en que el problema técnico no puede definirse simplemente en términos de *“cómo proporcionar un procedimiento para la elaboración de cápsulas*

de gelatina del monohidrato de clorhidrato de nilotinib"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. De manera distinta y alejada a la presente invención, el Examinador enfoca el problema técnico a la obtención de cápsulas de gelatina alternativas, como si la presente invención simplemente pretendiera producir cápsulas de nilotinib sin ninguna característica especial más allá de lo comúnmente conocido en el campo técnico, pues en la presente invención el objetivo es mostrar el proceso de obtención de gránulos para obtener mejores perfiles de disolución, y no la simple mezcla de los componentes sólidos.

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.

i) Ciertamente, D1 no permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar el proceso reclamado en la presente invención, pues falla en divulgar o siquiera enseñar una etapa de granulación húmeda, ni tampoco da a conocer las propiedades higroscópicas de un ingrediente activo diferente, como Nilotinib, dado que se refiere a composiciones que comprenden Imatinib. D1 también falla en decir que una etapa de granulación húmeda se puede utilizar en dicho compuesto higroscópico y que daría lugar a composiciones estables y con mayor solubilidad, adecuadas para estar en el mercado, tales como las composiciones obtenidas por el método de la invención.

Así, la persona medianamente versada en la materia, con el fin de desarrollar el método de la presente invención, tendría que superar los siguientes obstáculos:

- ¿por qué incluir la etapa de granulación húmeda (pasos de granulación y secado) en el proceso allí divulgado si D1 no la enseña?
- ¿por qué remplazar el paso de mezcla de ingredientes del paso de D1 por una etapa de granulación húmeda?
- ¿por qué llevar a cabo una etapa de granulación húmeda con un ingrediente activo que es higroscópico (lo que puede afectar la estabilidad del producto final)?

Para superar estos obstáculos, es preciso señalar en primer lugar que la Guía de la SIC establece claramente que *"Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar*

³ Oficio No. 13210, página 4, párrafo 4.

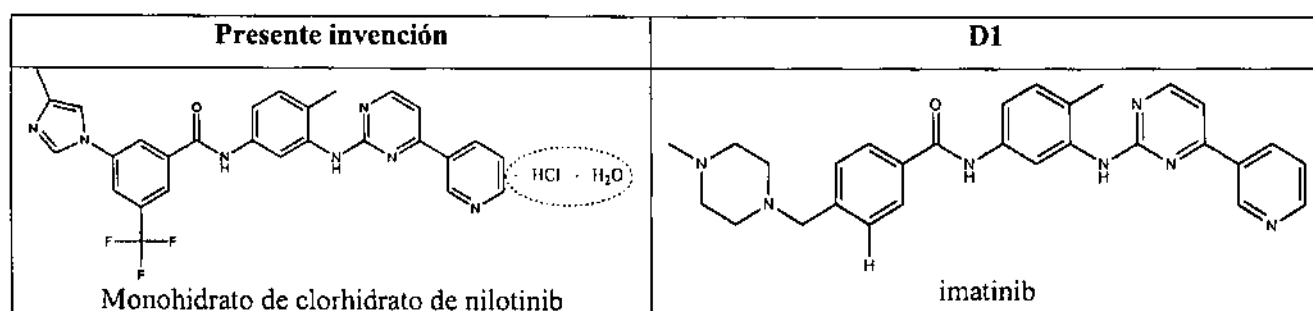
obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema⁴ (mi énfasis).

Por lo tanto, la existencia de un segundo documento debe superar los anteriores obstáculos **de manera** inmediata para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la presente invención y la presente invención carezca de nivel inventivo.

ii) En este punto me permito resaltar que D3 hace referencia a un estudio que señala que el sólido de Forma B de hidrato de clorhidrato de Nilotinib es estable durante los procesos de compresión y en presencia de líquidos de granulación, tales como agua y etanol (par. 71- 72, los Ejemplos 7-8, Tabla 9). No obstante, me permito llamar la atención al Examinador sobre la fecha de publicación de D3, el cual fue publicado el 08 de febrero de 2007, **después de la fecha de prioridad de la presente invención (27 de septiembre de 2006), aceptada por el Examinador tanto en el primero como en el segundo examen de fondo.**

Por consiguiente, y bajo las consideraciones del Artículo 16 de la Decisión 486, que establece que “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público [publicado] 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**” (mi énfasis) este documento no puede ser considerado como arte previo, y ninguna persona versada en la materia tendría acceso a este conocimiento con el fin de reproducir la presente invención.

iii) 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, D3 no puede ser considerado como arte previo válido para afectar la patentabilidad de la presente invención, y, en segundo 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:



A su vez, D1 tampoco menciona cómo resolver el problema de incluir un ingrediente activo

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2, página 130

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. 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, D1 no enseña 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. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia, guiada por las enseñanzas de D1, se habría visto motivada a obtener cápsulas mediante 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

(Segundo 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 es agua, para formar gránulos húmedos; y

c. secar los gránulos húmedos para formar gránulos, opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula;

en donde la mezcla en polvo consiste de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, monohidrato de lactosa y polivinil pirrolidona; y

en donde la mezcla en polvo mencionada comprende un tensoactivo que es poloxámero 188.

2. El método de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el líquido de granulación, que es agua, 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.
