

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041795-00008-0000

Fecha: 2013-08-21 15:42:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Zaava Ravid
Miguel F. Porras

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas

Re.: Expediente No. 09-041.795

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS
QUE COMPRENDEN NILOTINIB O SU SAL"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2009/000035

RESPUESTA AL OFICIO No. 5981, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 014
DE FECHA 09 DE ABRIL DE 2013
(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 de prórroga 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.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 1, 12, 13 y 21;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4 y 6;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4, 5 y 6 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3, 5, 7, 8 y 9, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 7 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 10 y 11;
- las nuevas Reivindicaciones 8 a 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14 a 20, respectivamente;

- la nueva Reivindicación 15 corresponde a la composición específica ilustrada en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo.

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- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no menciona cuántos ni cuáles son los constituyentes de la composición y sus nombres para determinar el alcance de la invención, utiliza el término “con cuando menos”, y la definición de R en la Fórmula Markush (I) da la posibilidad a un sinnúmero de compuestos;
- la Reivindicación 5 menciona que el tensoactivo puede estar entre 0%-1%, dando la posibilidad de que el tensoactivo esté ausente, mientras que su dependencia, la Reivindicación 4, menciona que se comprende un tensoactivo;
- la Reivindicación 9 contiene las expresiones “de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 donde el monohidrato de lactosa está en una cantidad menor de aproximadamente el 40%...” y “en una cantidad menor de aproximadamente 40%...” a pesar de que en las anteriores reivindicaciones no se mencione el monohidrato de lactosa ni la cantidad del mismo;
- la Reivindicación 21 caracteriza una composición por un método de obtención, más no por sus componentes.

La Examinadora sugiere realizar las limitaciones y correcciones necesarias de tal manera que se proteja apropiadamente la materia soportada en el Capítulo Descriptivo de la presente invención.

b- Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. En primer lugar, se eliminaron las Reivindicaciones 1 y 21, por lo que las objeciones relativas a la falta de concisión y claridad de dichas reivindicaciones se han superado.

Adicionalmente, la nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas Reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, y reclama una composición en forma de cápsula que comprende: i) un gránulo que comprende nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable en una mezcla íntima con

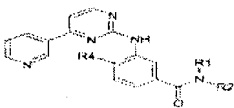
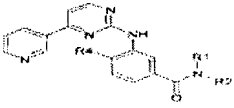
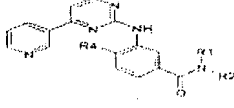
por lo menos un excipiente, ii) un tensoactivo, y iii) un lubricante, con una concetración que no excede el 1% del peso de la composición farmacéutica.

La nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 5) reclama una concentración de tensoactivo de hasta 1%, con lo que considero superada la objeción referente a la claridad de dicha reivindicación.

Ahora bien, la falta de claridad de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 9), se considera superada a la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, pues dicha reivindicación ha sido modificada para indicar que la invención que en ella se reclama es la composición que tiene todos los ingredientes precisados en las nuevas Reivindicaciones 1 a 5 y además, comprende monohidrato de lactosa en una cantidad inferior a 40%.

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 el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- i) La Examinadora afirma que los documentos WO2006/089781 (D1), WO2006/079539 (D2) y WO2004/005281, (D3), afectan la novedad de las Reivindicaciones 1 a 3, pues evidencian que la existencia de composiciones farmacéuticas en forma de cápsula, que comprenden gránulos de nilotinib acompañado de excipientes farmacéuticamente aceptables. Particularmente, la Examinadora realiza la siguiente tabla comparando las características esenciales de las composiciones de las Reivindicaciones 1 a 3, y el arte previo:

Características esenciales	D1	D2	D3
composición farmacéutica en la forma de una capsula la cual comprende:	Capsula que comprende:	Capsula que comprende	Capsula que comprende
un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,	un gránulo que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y	un gránulo que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y	un gránulo que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y
en donde este compuesto terapéutico es una pirimidil-amino-benzamida de la fórmula (I) o un N-oxido o una sal farmacéuticamente aceptable	Un compuesto 	Un compuesto 	Un compuesto 

ii) En relación al nivel inventivo, la Examinadora considera que los documentos WO2004/005281, (D3) y libro “Handbook of Pharmaceutical Excipients”¹ (D4), afectan el nivel inventivo de la composición de las Reivindicaciones 4 a 9.

La Examinadora argumenta que D3 revela composiciones farmacéuticas en forma de cápsula, que comprenden gránulos de nilotinib en forma de hidratos acompañado de excipientes farmacéuticamente aceptables, incluso enseña que se pueden obtener sales ácidas de nilotinib con HCl y sus hidratos. De otra parte, D4 establece que el poloxámero 188 es un tensoactivo que se utiliza en concentraciones de 0,01% a 5% y actúa como agente humectante, facilitando la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos moderadamente solubles en agua.

Sumado a lo expuesto, la Examinadora señala que los resultados de la prueba de disolución contenida en la página 32 del Capítulo Descriptivo tan solo confirma que al incluir un surfactante, como poloxámero 188, el principio activo (nilotinib) se entrega más rápido, logrando que a los 15 minutos el 97% de dicho ingrediente se haya disuelto.

Basándose en la información anterior, la Examinadora concluye que el problema técnico a resolver es ¿Cómo modificar la composición D3 incluyendo una sal de monohidrato de clorhidrato y un tensoactivo como excipiente? Siendo así, una persona medianamente versada en la materia incluiría en una composición la sal monohidrato de clorhidrato de nilotinib y el tensoactivo divulgado en D4 para llegar al objeto de la solicitud.

De otra parte, la Examinadora indica que los documentos WO2004/005281, (D3) y US2006/0006258 (D5) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 10 a 20, ya que D3 revela la existencia en el estado de la técnica de cápsulas que comprenden gránulos de nilotinib en forma de hidratos acompañado de excipientes farmacéuticamente aceptables y D5 divulga un método de granulación húmeda realizado especialmente para principios activos con baja solubilidad.

La Examinadora concluye que el problema técnico a resolver era ¿Cómo modificar el método de obtención de la composición de D3? y para ello, una persona medianamente versada en la materia habría incluido el método de granulación húmeda divulgado en D5 como método para la obtención de los gránulos de D3 y así llegar al objeto de la Reivindicación 10.

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 nueva Reivindicación 1 corresponde a la combinación de las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4 y 6.

¹ Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition.

D1 enseña combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto derivado de pirimidilaminobenzamida y un inhibidor RAF, para el tratamiento o prevención de enfermedades proliferativas. D2 se relaciona con el uso de compuestos pirimidilaminobenzamida para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación de la actividad quinasa, sin especificar composición farmacéutica alguna.

Por último, D3 divulga pirimidilaminobenzamidas sustituidas para la terapia de enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de protein quinasa. En la página 32 de D3 se menciona que “*pharmaceutical compositions for oral administration also include hard capsules consisting of gelatin, and also soft, sealed capsules consisting of gelatin and a plasticizer. The hard capsules may contain the active ingredient in the form of granules, for example in admixture with fillers, finders, and/or glidants, and optionally stabilizers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquid excipients, to which stabilizers and detergents may also be added.*”. Sin embargo, nada en D3 anticipa explícitamente la materia reclamada en la presente invención.

Así, ninguno de D1, D2 y D3 divulga composiciones farmacéuticas en forma de cápsula que comprende: i) un gránulo que comprende nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable en una mezcla íntima con por lo menos un excipiente, ii) un tensoactivo, y iii) un lubricante, con una concentración que no excede el 1% del peso de la composición farmacéutica, como las de la presente invención.

Habiendo establecido las diferencias entre las composiciones de D1, D2, D3 y la presente invención, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³

En conclusión, la presente invención es novedosa respecto a D1, D2 y D3, pues en dichos documentos se divulgan composiciones distintas de las reclamadas en la presente solicitud, como se explicó anteriormente, por lo que ellas no pueden afectar su novedad.

ii) En relación con el nivel inventivo, es necesario precisar que el documento D3,

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

considerado el más cercano a la invención, no especifica que el ingrediente activo, es decir nilotinib, esté preferiblemente en la forma de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, un tensoactivo en una concentración del 0 al 1% en peso de la composición farmacéutica, y un lubricante, cuya concentración no excede del 1 % en peso de la composición farmacéutica.

D4 es un libro de farmacia, que proporciona enseñanzas generales sobre poloxámeros y poloxámero 188, como que *“los poloxámeros son usados como agentes emulsificantes en emulsiones grasas intravenosas, y como agentes solubilizantes y estabilizantes para mantener la claridad de elixires y jarabes. Los poloxámeros también se pueden usar como agentes humectantes; en ungüentos, bases para supositorios, y geles, y como aglutinantes y revestimientos. Poloxámero 188 también se ha utilizado como un agente emulsionante para fluorocarbonos usados como sustitutos artificiales de la sangre y en la preparación de sistemas de dispersión de sólidos.”* Sin embargo, D4 no contiene ninguna enseñanza específica para cualquier composición particular.

Adicionalmente, D5 se refiere a un procedimiento y un dispositivo para granulación húmeda de materiales en polvo, que permite un mayor rendimiento de la granulación y una mejor calidad controlada de los gránulos obtenidos.

Considerando la información anterior, una persona medianamente versada en la técnica, siguiendo las enseñanzas del arte previo, no habría desarrollado la presente invención sobre la base de las enseñanzas de cualquiera de los documentos D3 o D4 o D5. Es decir, ninguno de estos documentos motivaría a dicha persona a producir las composiciones farmacéuticas ni los métodos para la producción de ellos, divulgados en la presente invención, con la expectativa de obtener resultados sorprendentes e inesperados, como los que se mencionan entre las líneas 24 de la página 27 y la línea 5 de la página 28 de la solicitud bajo estudio, donde se indica: *“De una manera sorprendente, se ha encontrado que la inclusión de un tensoactivo durante el proceso de granulación en húmedo da como resultado gránulos que son mejor procesables, y permite hacer una reducción de lubricante. Esta reducción de la concentración de lubricante da como resultado una composición farmacéutica con un mejor perfil de disolución que si no se utilizara tensoactivo alguno.”* Lo último marca una diferencia, pues el uso de un lubricante puede impedir el acceso de agua a los otros excipientes, debido a su hidrofobicidad y por lo tanto reducir la velocidad de solubilización.

Dado que el monohidrato de clorhidrato de nilotinib es ligeramente higroscópico, la persona versada en la materia esperaría que las cápsulas que contienen la composición reivindicada se deforme con el tiempo. Sorprendentemente, la estabilidad física de las cápsulas rellenas de gelatina dura **no se deformaron** sustancialmente durante la inspección visual realizada luego de someter las cápsulas a un proceso de envejecimiento acelerado (es decir, sometiendo las cápsulas a mayores temperaturas y condiciones de humedad relativa).

Adicionalmente, la información de las líneas 8 a 13 del Capítulo Descriptivo menciona que se observaron problemas de adhesión con las cápsulas de la presente invención durante el llenado automático de cápsulas y que de manera sorprendente, se encontró que las cápsulas que contienen monohidrato de lactosa en una cantidad menor del 40% en peso de la composición no presentan dichos problemas de adhesión.

Como la Examinadora reconocerá, ninguno de los documentos D3, D4 y D5 aportan enseñanzas que llevarán a predecir que precisamente la combinación de nilotinib con los excipientes y las cantidades precisadas en la Reivindicación 1, y no con otros del inmenso universo de excipientes mencionados en D4, presentaría los efectos sorprendentes antes mencionados.

Adicionalmente, nada en dichos documentos sugiere que al ser nilotinib un compuesto poco soluble en agua, no sea retenido por largo tiempo en el tracto gastrointestinal y tiene efectos sobre la comida, por lo que es importante que la proporción de disolución sea cuidadosamente controlada. Preciosamente, se adjunta al presente memorial la Declaración Juramentada del Doctor Tsu-Han Lin (Anexo 1), experto en DMPK (Farmacocinética y metabolismo de medicamentos), especialmente el área ADME (Absorción, Distribución, Metabolización y Excreción de medicamentos), quien realizó estudios sobre la biodisponibilidad de nilotinib en perros con las cápsulas de la presente invención.

Según dicha Declaración, la comparación de los resultados comparativos entre el comportamiento mostrado por nilotinib libre (empleado en los documentos D1, D2 y D3) y monohidrato de clorhidrato de nilotinib (ingrediente activo de la presente invención) permitió establecer que la biodisponibilidad de la formulación reivindicada es **13 veces mayor que la reportada para el compuesto en forma libre**, lo que constituye una ventaja, pues permite que el paciente ingiera menos medicamento para lograr los niveles deseados en plasma. Como la Examinadora puede establecer, nada en D1, D2, D3, D4 o D5 permitía predecir este efecto sorprendente y mejorado.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando **presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴.

En conclusión, y de acuerdo con los lineamientos citados anteriormente, **nada** en el arte previo (D1, D2, D3, D4 y D5) habría guiado inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a formular la composición aquí reivindicada y mucho menos habría motivado a dicha persona a

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

esperar, con alguna expectativa de éxito, que dichas composiciones presentaran una biodisponibilidad 13 veces mejor que la mostrada por el documento D3, considerado el más cercano en el estado de la técnica, y que la disolución de este compuesto fuera mejor en presencia de un tensoactivo en una concentración de hasta el 1% en peso de la composición farmacéutica y de un lubricante en una cantidad que no excede el 1% en peso de la composición farmacéutica, por lo que su nivel inventivo debe ser reconocido.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ya se ha recibido la comunicación de concesión del privilegio de patente en Estados Unidos (US 8.501.760), concedida el 6 de agosto de 2013.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora 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

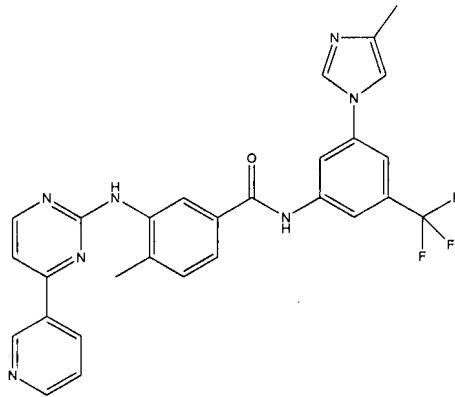
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: Declaración Juramentada del Dr. Tsu-Han Lin presentada durante el trámite de la solicitud de patente en Estados Unidos.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula, la cual comprende:
un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con
cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto
terapéutico es un compuesto pirimidilaminobenzamida de 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-
pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida
(también conocido como nilotinib)



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
donde dicho granulado comprende además un tensoactivo; y
donde dicha composición farmacéutica comprende un lubricante, y la concentración
de este lubricante no excede del 1% en peso de la composición farmacéutica.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho
nilotinib es monohidrato de clorhidrato de nilotinib.
 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho
tensoactivo está en una concentración hasta el 1% en peso de la composición farmacéutica.
 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el
lubricante mencionado es estearato de magnesio.
 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho
tensoactivo es un poloxámero.
 6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a
5, que además comprende monohidrato de lactosa en una cantidad menor de 40% en peso
de la composición.

7. Un método para la preparación de una composición farmacéutica, el cual comprende los pasos de:
- formar una mezcla en polvo de un compuesto terapéutico como se describe en la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- amasar en húmedo y batir la mezcla en polvo con un líquido de granulación para formar gránulos húmedos; y
- secar los gránulos húmedos para formar gránulos, opcionalmente comprende además procesar los gránulos en una cápsula.
8. El método de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde el líquido de granulación comprende agua.
9. El método de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el líquido de granulación está presente en una concentración del 10% al 25% en peso de la mezcla en polvo.
10. El método de acuerdo con la Reivindicación 7, el cual comprende además el paso de tamizar los gránulos.
11. El método de acuerdo con la Reivindicación 7, 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.
12. El método de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la mezcla en polvo mencionada comprende un tensoactivo.
13. El método de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde dicho tensoactivo es un poloxámero.
14. El método de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde dicho poloxámero es el poloxámero 188.
15. Una composición farmacéutica, de la siguiente fórmula,

Ingredientes	Porcentaje por cápsula (w%/w%)
Gránulos	
Monohidrato de clorhidrato de nilotinib	55,2%
Poloxámero 188	0,8%

Lactosa monohidrato	19,6%
Polivinil pirrolidona	4%
Fase Externa	
Lactosa monohidrato	19,4%
Dióxido de silicio coloidal	0,5%
Estearato de magnesio	0,5%
Total	100%

en donde los porcentajes son expresados en peso por peso del peso total de la formulación.
