



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 60275, notificada por edicto desfijado el 22 de noviembre de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 15 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 21 de agosto de 2013, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 09 de abril de 2013). Según la Resolución No. 60275, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio modificado

adjunto, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. a- En general, la SIC insiste en que los documentos WO2004/005281 (D3), libro “Handbook of Pharmaceutical Excipients”¹ (D4) y US2006/0006258 (D5), afectan el nivel inventivo de la composición de las Reivindicaciones 1 y 15.

Según la examinadora, los documentos D3 y D4 se consideran el estado de la técnica más cercano a Reivindicación 1 y sus dependientes (Reivindicaciones 2 a 6), porque D3 divulga una composición en forma de capsulas que comprende un gránulo que comprende un compuesto de fórmula I, como el nilotinib (pág. 23, compuesto 13, pág. 8, línea 4) utilizado como inhibidor de tirosina quinasa para tratar leucemia, el cual puede estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables (como el clorhidrato), hidratos, y un excipiente, tal como un lubricante (pág. 29, párr. 4 y 5; pág. 32, párr. 4, 6; pág.33; pág 34, párr. 3-4; pág. 24, párr.6). Dicho documento, también menciona que se pueden obtener sales ácidas de dicho compuesto, con el HCL y sus hidratos, lo cual hace parte de la rutina del experto que es producir derivados (sales) del compuesto de fórmula (I), y establece que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y la composición de D3 es que **incluye un tensoactivo** y cualquier proporción del **lubricante por debajo del 1%** en peso de la composición.

A pesar de estas diferencias, la SIC afirma que **no se observa un efecto sorprendente**, y agrega que la presente invención se desarrolla obviamente del arte previo, considerando que D4 menciona que el poloxámero 188 se utiliza en formulaciones farmacéuticas en concentraciones de 0,01-5%; y enseña su uso en preparaciones sólidas en donde dicho excipiente actúa como agente humectante, mejorando la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos moderadamente solubles en agua.

Por otro lado, la SIC argumenta que se observa que los resultados de la prueba de disolución (descripción de la solicitud ej. 2, pág. 32, tabla 2) confirman que al incluir un surfactante como el poloxámero 188 en la composición ejemplificada, el principio activo (nilotinib) se puede entregar

¹ Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition.

de manera rápida mediante una forma farmacéutica por vía oral, ya que a los 15 minutos se ha disuelto el 97% de dicho principio activo; la propiedad o función de este tensoactivo para aumentar la solubilidad de una composición que comprenda fármacos moderadamente solubles en agua (D4) ya se conocía en el arte previo. De otro lado, incluir un lubricante en cualquier proporción por debajo del 1% en peso de la composición es conocido, por la persona medianamente versada en la materia, en el handbook de excipientes para el desarrollo de formas sólidas².

Por su parte, la composición de la Reivindicación 15, considerando que sus excipientes, son muy conocidos en la preparación de formas sólidas por la persona versada en la materia y que encontrar proporciones para una formulación es parte de la rutina en el desarrollo de formulaciones, tampoco muestra evidencia de ningún efecto sorprendente acorde con los resultados arrojados en la prueba de disolución (ej. 2, pág. 32, tabla 2), ya que lo confirmado es que la inclusión de un surfactante como el poloxámero 188 permite entregar el nilotinib de una manera rápida, ya que a los 15 minutos se ha disuelto casi la totalidad de dicho principio activo; pero lo anterior era de esperarse, dado que el poloxámero 188 tiene aplicación en composiciones farmacéuticas sólidas (cápsulas) como agente humectante, aumentando la solubilidad y la biodisponibilidad de los principios activos escasamente solubles en agua (D4).

De otra parte, la SIC argumenta que D3 divulga que las composiciones de la Reivindicación 1 se pueden preparar por métodos conocidos en el arte previo, tales como la granulación, entre otros (pág.33, párr.4), además se menciona que se pueden usar vehículos como azúcares y acondicionadores del flujo como los lubricantes (pág.34, párr.4), y establece que la diferencia entre el método reivindicado y el de D3, es que se menciona específicamente que es por granulación húmeda.

Sin embargo, esta diferencia no muestra un efecto sorprendente y resulta de obvia solución, pues en D5 se revela un método de granulación húmeda que utiliza mezclar lactosa monohidrato y PVP en agua, seguido de una etapa de secado de los gránulos, en horno, y tamizado de los mismos (ejs.85 a 87, pág. 11), también menciona un lubricante como el estearato de magnesio en una proporción de 0.5% en peso (párr.90, pág 11), además, el método de granulación anterior se realizó especialmente para principios activos con baja solubilidad (pág.7 y 8, párr. 58, 54 a 56), que es el problema planteado por la presente solicitud, por lo que el proceso de la Reivindicación 7 resulta obvio.

b- En respuesta a mis argumentos, la SIC afirma que la composición de la Reivindicación 1 no reclama ningún excipiente específico sino que los menciona de manera general.

²Estearato de magnesio, Handbook of Pharmaceutical Excipients (5ª edition), pág. 430.

Y que el problema que el solicitante planteo era suministrar composiciones que sean biodisponibles cuando se utilicen oralmente (pág. 2, líneas 4 y 5).

Por otro lado, la comparación del doctor Tsu Han Li, presentada con la respuesta, **muestra mayor biodisponibilidad de la sal clorhidrato monohidrato frente a la forma base del nilotinib** (lo cual no es inesperado), y no una comparación de una composición como la reivindicada con la del arte previo cercano (sin tensoactivo); observándose, que dicha comparación no es la adecuada ya que la reivindicación 1 reclama, indistintamente, tanto la composición de nilotinib en su forma base como en su forma de sal.

Cabe mencionar, que es ampliamente conocido para la persona medianamente versada en la materia el requisito de disolución de una droga para ser absorbida, como es el caso de las cápsulas, y que las características físicas del activo y de la composición pueden tener efecto en la disolución del activo, lo cual puede afectar la velocidad de absorción y los niveles sanguíneos resultantes del activo (biodisponibilidad). Asimismo, es conocido que las características físicas de la droga como por ejemplo la elección de algún tipo de sal del activo (clorhidrato), el uso de la forma hidratada, entre otras, pueden alterar la biodisponibilidad, de manera que muchos de estos factores deben ser conocidos durante el desarrollo de la formulación, mediante pruebas químicas, a fin de que no afecten la biodisponibilidad del activo³.

De manera que con la declaración del doctor Tsu Han Li y con los resultados de la prueba de disolución (descripción de la solicitud ej. 2, pág. 32, tabla 2), el solicitante no demostró ningún efecto sorprendente, por lo tanto la composición reclamada y su método de obtención, no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en el arte previo citado.

3.2 a- En primer lugar, con el ánimo de facilitar la concesión de la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado 21 de agosto de 2013. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las reivindicaciones 2, 3, 6, 7 a 14 y 15;
- se incluyó en la nueva reivindicación 1 la información de las antiguas Reivindicaciones 1 a 3.
- las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 corresponden a las antiguas reivindicaciones 4 y 5;

³ Farmacia Remington, Alfonso R. Gennaro, Tomo I y II, Capítulo 35 y 83, Pág. 885-887, 2234 biodisponibilidad y pruebas de bioequivalencia.

- la nueva Reivindicación 4 precisa que el poloxámero comprendido en la composición es poloxámero 188;
- la nueva reivindicación 5 establece que los componentes son combinados para formar gránulos y secados para formar una mezcla en polvo de gránulos;
- se incluye una nueva reivindicación 6 basada en la antigua reivindicación 15;
- se presenta una SOLICITUD DIVISIONAL dirigida al método para preparar composiciones farmacéuticas de la invención.

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 limitación de la materia reivindicada.

b- Considerando el nuevo Capítulo Reivindicatorio, es necesario primero resaltar que la composición reivindicada comprende específicamente monohidrato de clorhidrato de nilotinib, un tensoactivo y un lubricante, donde dicho surfactante está en una concentración de 0 a 1% en peso de dicha composición y la concentración de este lubricante no excede el 1% en peso de la composición farmacéutica.

c- i) Ahora bien, un análisis más detallado de D3 lleva a establecer que si bien es cierto que dicho documento revela composiciones farmacéuticas en forma de cápsula, que comprenden gránulos de nilotinib en forma de hidratos acompañado de excipientes farmacéuticamente aceptables y en la página 34 de D3 se menciona que *" las composiciones farmacéuticas para administración oral también incluyen cápsulas duras que consisten en gelatina, y también cápsulas blandas selladas que consisten en gelatina y un plastificante. Las cápsulas duras pueden contener el ingrediente activo en forma de gránulos, por ejemplo en mezcla con rellenos, aglutinantes, y/o deslizantes, y opcionalmente estabilizadores. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo se disuelve o suspende preferiblemente en excipientes líquidos adecuados, a los cuales también se le pueden agregar estabilizantes y detergentes. "*, ninguna de las enseñanzas de D3 sugiere utilizar el ingrediente activo (nilotinib) preferiblemente como monohidrato de clorhidrato e incluir un tensoactivo y una cantidad de lubricante que no exceda del 1 % en peso de la composición farmacéutica.

Es más, el documento D3, considerado el más cercano a la invención, no reporta ninguna formulación específica a base de nilotinib, la mención a este compuesto se realiza en un contexto donde se hace alusión a un amplio listado de pirimidinilaminobenzamidas, de más de 50 compuestos activos. Siendo así, no hay ninguna motivación para que entre todos los compuestos de D3 una persona versada en la materia decidiera específicamente optar por nilotinib y mezclarlo con

en la forma de monohidrato de clorhidrato de nilotinib con un surfactante en una concentración de 0 a 1% en peso de dicha composición y con un lubricante cuya cantidad no excede el 1% en peso de la composición farmacéutica.

ii) De otra parte, D4 es un libro de texto Farmacia general. **D4 simplemente proporciona enseñanzas generales sobre poloxámeros y poloxámero 188:** *“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.”* No hay enseñanza específica relacionada con composiciones pirimidinilaminobenzamidas, el único aporte de D4 es demostrar que dicho compuesto ya era conocido.

iii) Finalmente, en cuanto a las enseñanzas de D5, éste sólo se refiere a un procedimiento y un dispositivo para la granulación húmeda continua de materiales en polvo, que proporcionan un rendimiento mejorado de granulación y una mejor calidad controlada de los gránulos obtenidos D2, pero de ninguna manera hace alusión al compuesto nilotinib, no tiene en cuenta las características intrínsecas de dicho compuesto y menos hace mención a la posibilidad de mejorar su formulación mediante la adicción de un surfactante en una concentración de 0 a 1% en peso de dicha composición y con un lubricante cuya cantidad no excede el 1% en peso de la composición farmacéutica.

d- Considerando la información anterior, ninguna persona experta en la técnica, siguiendo las enseñanzas del arte previo, habría llegado a la presente invención basada en las enseñanzas de los documentos D3 y/o D4 y/o D5, pues ninguno de estos documentos motiva a una persona experta en la técnica a producir las composiciones farmacéuticas ni los métodos de producción como se divulgan en la presente invención, con la expectativa de obtener resultados sorprendentes e inesperados que se resumen a continuación:

Mejor procesabilidad y mejor perfil de disolución. Como se menciona entre las líneas 24 de la página 27 y la línea 5 de la página 28, que señalan algunos efectos sorprendentes que no fueron tenidos en cuenta por el examinador, *“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, de ninguna manera D3, D4 o D5 aportaba información sobre los beneficios que se podrían alcanzar.

Cápsulas estables. 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.

Supera problemas de biodisponibilidad de nilotinib. 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. Precisamente, se adjunta al presente memorial la Declaración 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 D3) y monohidrato de clorhidrato de nilotinib (ingrediente activo de la presente invención) junto con el tensoactivo y el lubricante, **en la cantidad especificada en la presenta solicitud**, 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 D3, D4 o D5 permitía predecir este efecto sorprendente y mejorado.

Siendo así, no se entiende por qué razón la Examinadora insiste en afirmar que **"A pesar de estas diferencias, no se observa un efecto sorprendente."** y considera que el problema a es **"Cómo**

modificar la composición de D3 incluyendo un tensoactivo y cualquier proporción del lubricante por debajo del 1% en peso de la composición?".

e- Las afirmaciones de la SIC son una clara evidencia de que la examinadora sin razón alguna y de manera subjetiva, ha ignorado los argumentos del solicitante, en la Resolución aquí recurrida no logra contradecir que la composición reivindicada soluciona los problemas señalados en los párrafos anteriores, ni explica por qué dichas ventajas era esperables, predecibles u obvias.

La Examinadora se limita a guardar silencio sobre ellos o a desconocer su relevancia, pues aun cuando D3 enseñe que los hidratos de nilotinib eran conocidos, nada en D3 o en D4 y D5 hacía suponer, como lo señala la Examinadora, que justo el monohidrato de clorhidrato de nilotinib en combinación con tensoactivo y el lubricante, en una cantidad que no excede el 1%, podría garantizar que la biodisponibilidad de la formulación reivindicada sería 13 veces mayor que la reportada para el compuesto en forma libre, lo que constituye una ventaja no sugerida ni deducible a partir de la información contenido en D3.

Adicionalmente, aunque teóricamente el uso de la forma hidratada puede alterar la biodisponibilidad de un compuesto, nada en D3, D4 o D5 permitía predecir que dicha alteración podría aumentar la biodisponibilidad y menos, que podría alcanzarse una biodisponibilidad 13 veces mayor que la reportada para la forma libre.

Así mismo, nada en D3 llevaba a suponer que incluyendo en la composición una concentración menor del 1% de lubricante, no mayor como es lo usual, se lograría mejor la procesabilidad y contar con un mejor perfil de disolución, incluso si no se utilizar tensoactivo alguno. Como ya se había mencionado, esto tiene un efecto importante al momento de impedir el acceso de agua a los otros excipientes, debido a hidrofobicidad del lubricante, y por lo tanto, también influye positivamente sobre la velocidad de disolución.

Sumado a lo anterior, ninguno de los documentos citados aporta información que llevara inequívocamente a una persona versada en la materia, a que la adición de tal cantidad de lubricante y de tensioactivo podría neutralizar las propiedades higroscópicas del monohidrato de clorhidrato de nilotinib y se pudieran producir cápsulas con mayor estabilidad, es decir, que no se deforman con el tiempo aun después de ser sometidas a un envejecimiento acelerado.

f- Me permito en este punto hacer énfasis en que el Manual Andino de Patentes (MAP) 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

previo⁴.

En vista de los errores del análisis efectuado por esa Superintendencia, es posible establecer que aun cuando la Examinadora acierta en establecer que el documento D3 constituyen el estado de la técnica más cercano, los argumentos expuestos en la Resolución N°60275 permiten establecer que la conclusión de la SIC de **falta de nivel inventivo es el resultado de un examen retrospectivo** (“hindsight” ó “a posteriori”) y de afirmaciones erradas como se demuestra a continuación:

Abordando el método “*Problema-solución*” de la manera definida en el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio⁵, permite reconocer que el problema técnico que en realidad pretende resolver la presente invención **no sólo era “Cómo modificar la composición de D3 incluyendo un tensoactivo y cualquier proporción del lubricante por debajo del 1% en peso de la composición?”**, como afirma la examinadora.

Considerando las numerosas dificultades que se mencionan la Descripción, resulta absolutamente inaceptable que la examinadora considere que el problema técnico se limite a lo anteriormente enunciado, pues **no sólo ignora las múltiples dificultades que representa el producir una formulación a base de nilotinib o, sino que pasa por alto el problema que el solicitante realmente define**, el cual era producir composiciones farmacéuticas, en especial formas de dosificación oral sólidas, de nilotinib, a pesar de las propiedades fisicoquímicas de este compuesto, en especial, su pobre solubilidad en agua y las dificultades para formularlo y suministrarlo (es decir, hacerse biodisponibles cuando se ingieran oralmente).

Como se deduce del contenido de la Resolución impugnada, **ninguno de los efectos que permitieron superar la serie de inconvenientes mencionados en la descripción de la presente solicitud fueron considerados por la Examinadora durante su evaluación del nivel inventivo.**

En este orden de ideas, es evidente que la única razón para considerar que la presente invención no es inventiva, es porque la Examinadora está realizando un análisis retrospectivo, donde a partir de los conocimientos adquiridos al leer la presente solicitud, intenta encontrar en el estado de la técnica fragmentos que demuestren que **teóricamente se podría haber llegado a la invención que aquí se reivindica.**

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

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.5.1, Páginas 131 a 134. Relativo al Método “*problema-solución*” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

Sea esta la oportunidad para recordarle al examinador que el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio señala:

“Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. La examinadora de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

‘Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, la examinadora de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante.”⁶ (Mi énfasis).

Así las cosas, es incorrecta la afirmación de la Examinadora cuando concluye que la presente invención es obvia, pues de ninguna manera el conocer la existencia de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, saber que existe una infinidad de tensoactivos y conocer su función, y tener claro que una fórmula farmacéutica puede incluir lubricantes, resulta información suficiente para establecer que los problemas evidenciados para generar formas sólidas de nilotinib se podrían superar si en la composición se combinaba monohidrato de clorhidrato de nilotinib, un tensioactivo y un lubricante en una concentración inferior a 1%.

Nada en D3 solo o en combinación con D4 o D5, llevaría a una persona versada en la materia a pensar que era mejor hacer la formulación con monohidrato de clorhidrato de nilotinib, pues para D3 se podría utilizar nilotinib, sus sales o sus hidratos, sin discriminación alguna. Si D3, no da luces para seleccionar una entre las múltiples opciones de nilotinib, menos aporta información que

⁶ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.13.6.3 Página 76. Relativo al *Análisis ex post facto o retrospectivo o hindsight* (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

permitiera predecir con una probabilidad razonable de éxito que se podría producir una formulación con monohidrato de clorhidrato de nilotinib, tensoactivo y menos de 1% de lubricante

Adicionalmente, resulta ilógica la posición de la Examinadora cuando argumenta que la forma de dosificación solicitada es obvia porque tiene componentes que ya estaban reportados en el estado de la técnica, cuyas propiedades intrínsecas son conocidas y que habitualmente se emplean para desarrollar tabletas, pues **tal postura llevaría a establecer que ninguna formulación o composición química sería patentable**, ya que la mayoría de las composiciones para las que solicitan patentes están **compuestas por componentes conocidos en el estado de la técnica y sus propiedades intrínsecas han sido identificadas**.

Considerando lo expuesto en el párrafo anterior y aplicándolo al caso que nos ocupa, es un hecho que sin el beneficio de la enseñanza de la presente solicitud, es decir sin haber conocido la información divulgada en la presente solicitud, el experto en la materia que buscara obtener composición que comprende monohidrato de clorhidrato de nilotinib, tensoactivo y menos de 1% de lubricante, puesto que no habría encontrado ninguna motivación en D3, D4 y D5 que le suministrara alguna idea de cómo **superar las propiedades indeseables del nilotinib**, y por lo tanto, resulta absolutamente sorprendente que el formulación de la reivindicación 1, presente la ventaja de tener una biodisponibilidad 13 veces mayor que la forma libre.

g- En conclusión, de acuerdo con la Resolución aquí recurrida, al parecer para la SIC:

- El problema planteado por la examinadora no es el correcto, pues ignora las propiedades indeseables que presenta el nilotinib;
- Realiza un examen post facto o retrospectivo donde sin razón alguna afirma que era obvio adicionar lubricante en una cantidad menor a 1% a una composición de monohidrato de clorhidrato de nilotinib, aun cuando ninguno de los documentos citados se refieren al lubricante;
- No considera los argumentos de la respuesta a la acción oficial, donde se evidencian los múltiples efectos inesperados de la presente invención.

Considerando los errores expuestos, resulta preocupante que la SIC aplique los criterios anteriormente señalados, pues contrario a las apreciaciones de la SIC, las invenciones en el campo farmacéutico corresponden a un “arte impredecible”, de tal forma que una persona del oficio normalmente versada en la materia no puede esperar o predecir razonablemente, los efectos mejorados que surgen al combinar monohidrato de clorhidrato de nilotinib, tensoactivo y menos de 1% de lubricante. Dichos efectos no pueden ser predichos a simple vista y sin que exista ninguna enseñanza en las anterioridades que motiven o indique que era mejor emplear monohidrato de

clorhidrato de nilotinib, tensoactivo y menos de 1% de lubricante, para superar todos los inconvenientes asociados a dicho compuesto.

Si la SIC hubiera realizado un análisis acertado de las enseñanzas del arte previo, y de los datos e información demostrando los efectos sorprendentes y mejorados señalados anteriormente, habría concluido que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en dichos documentos la información relevante para desarrollar inequívocamente la formulación aquí reivindicada. Una conclusión contraria, como la que realiza la SIC, sólo evidencia un análisis donde la aplicación de método problema-solución no ha sido correcta, pues se han menospreciado las pruebas que demuestran la existencia de efectos técnicos inesperados, como se señaló anteriormente.

Si la SIC insiste en mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían inequívocamente a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar las formulaciones que se precisan en el capítulo reivindicatorio y esperar que mejore la biodisponibilidad, la procesabilidad, la disolución y la estabilidad de las cápsulas a bse de nilotinib.

3.3. 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.

Aunque 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, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS:

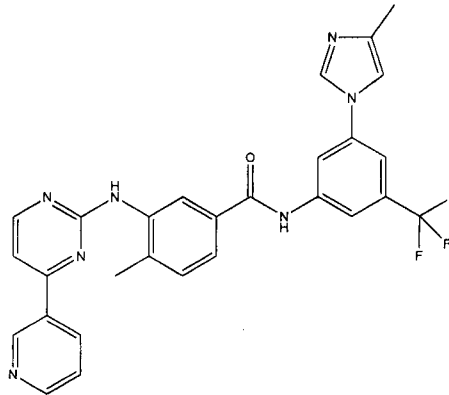
- Nuevo capítulo reivindicatorio.
- Recibo de pago de tasa de modificación voluntaria.
- Solicitud Divisional.
- Recibo de pago de tasa de presentación de solicitud divisional
- Declaración del Doctor Tsu-Han Lin, presentada durante el trámite de la solicitud en Estados Unidos (ANEXO 1).

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Recurso de Reposición)

1. Una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula, la cual comprende:

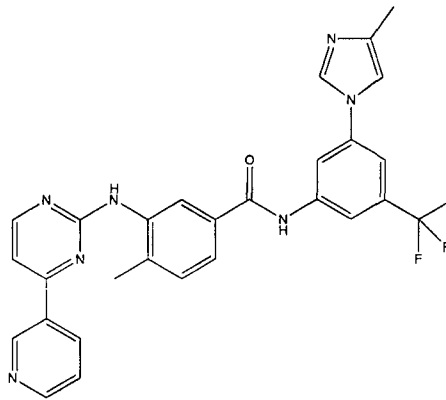
un gránulo que comprende un compuesto terapéutico en una mezcla íntima con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto terapéutico es una sal clorhidrato de 4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida de fórmula:



Como un monohidrato, donde dicho granulado comprende además un tensoactivo y un lubricante, dicho surfactante está en una concentración de 0 a 1% en peso de dicha composición y la concentración de este lubricante no excede el 1% en peso de la composición farmacéutica.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el lubricante mencionado es estearato de magnesio.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho tensoactivo es un poloxámero.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde dicho poloxámero es poloxámero 188.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto terapéutico y excipientes son combinados para formar gránulos, que son además secados para formar una mezcla en polvo de gránulos.
6. Una composición farmacéutica, en la forma de una cápsula, la cual comprende:
55,2% en peso de sal monohidrocloridrato de pirimidilaminobenzamida de 4-metil-3-

[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-N-[5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]benzamida de fórmula:



Como monohidrato; 0,8% en peso de surfactant, 19,6% en peso de un diluyente; 4% en peso de un desintegrante; y una fase externa que además comprende 19,4% en peso de un diluyente, 0,5% en peso de un derrapante; y 0,5% en peso de un lubricante y agua, donde el agua es usada como un líquido de granulación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 111479

Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 1 de 2013 - 13:42:18

Appendix I

CASE PAT034385-US-PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE PCT NATIONAL STAGE APPLICATION OF

Art Unit: 1624

Manley, Paul W. et al.

Examiner: Balasubramanian, V

Conf. No.:

INTERNATIONAL APPLICATION NO: PCT/US2006/027878

FILED: July 18, 2006

U.S. APPLICATION NO: 11/995898

35 USC §371 DATE: January 16, 2008

FOR: Salts of 4-Methyl-N-[3-(4-methyl-imidazol-1-yl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-benzamide

Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Sir:

I, Tsu-Han Lin, declare as follows:

1. I received a Ph.D. in Pharmaceutical Science from University of Tokyo, Japan in 1986.
2. I have worked at Novartis Pharmaceuticals Corporation in the area of Drug Metabolism & Pharmacokinetics (DMPK) / Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Section since 2001.
3. Prior to working at Novartis Pharmaceuticals Corporation, I worked in this field at Merck for three years and then Southern Research Institute for 11 years.
4. Based on my education and experience, I consider myself to be an expert in DMPK, especially the ADME area.
5. The following is a summary of the results obtained from experiments that were conducted by me or under my supervision relating to the relative bioavailability in dogs of the free base and monohydrochloride salt of AMN107 (also known as nilotinib):

Animal species/strain/gender	Dog/Beagle/male	
Animal number	3	
Route	Oral gavage	
Formulation	AMN107 free base Suspension in 0.5% HPMC aqueous solution with 0.05% Tween 80	AMN107•HCl monohydrate Suspension in 0.5% HPMC aqueous solution with 0.05% Tween 80
	80	80
Dose (mg/kg, free base equivalent)	20	18
Samples collected	Serial blood at designated timepoints up to 48 h postdose	
Samples analyzed	Serial plasma samples were analyzed for the parent by LC/MS/MS	
C _{max} (ng/mL)	132 ± 72	1530 ± 410
t _{max} (h)	2.0 ± 0.0	1.3 ± 0.6
AUC _{0-48h} (ng•h/mL)	790 ± 247	9300 ± 2780
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	897 ± ^a	9270 ± 2800
Relative bioavailability (%) ^b	7.6	100

^a Only two dogs since one of three dogs had an unreliable terminal slope

^b HCl salt value was normalized to 100%

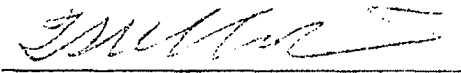
The dog bioavailability of AMN107 as free base or HCl salt was tested at the dose of 20 mg/kg in the dog. The test articles were prepared as suspension form in 0.5% HPMC aqueous solution containing 0.05% Tween 80. The relative bioavailability (%) of the AMN107 free base to the HCl salt form (normalized to 100%) was calculated based on the plasma AMN107 data according to the following equation assuming a proportional relationship between AUC0-48h and dose:

$$Relative\ bioavailability\ (\%) = \frac{AUC_{0-48h,\ free\ base} \times Dose_{HCl\ salt}}{AUC_{0-48h,\ HCl\ salt} \times Dose_{free\ base}}$$

An absorption prediction was performed using GastroPlus™ (ver. 3.2.05, Simulations Plus, Lancaster, CA) using the data of the Caco-2 permeability (7.1x10⁻⁵ cm/min) and physicochemical properties (solubility 0.002 mg/mL at pH6.8 for the free base and 0.14 mg/mL in water for HCl salt). The bioavailability for the HCl salt was approximately 13-fold higher than the free base as indicated by its relative bioavailability calculated from their AUC values. The GastroPlus predicted absorption was in a good agreement with that for the relative bioavailability observed in the dog. However, the later studies with other salts demonstrated that the *in vivo* system is much more complicated and cannot be simply predicted based on only CaCo-2 permeability and the compound solubility.

6. The 13-fold higher oral bioavailability of the hydrochloride salt is an advantage which permits patients to take less drug to achieve comparable plasma levels and could not have been reliably predicted.

7. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001 and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.


Tsu-Han Lin Ph.D.

Date: 06-Feb-2012