

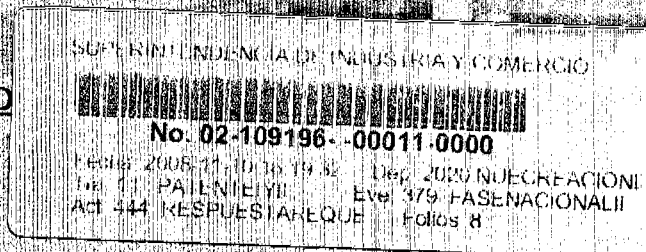
11/11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.



Ref: Expediente No. 02-109.196

Solicitud de patente de invención titulada: "S-METIL-DIHIDRO-ZIPRASIDONA PARA EL TRATAMIENTO LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y OCULARES"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

N. Ref: P2002/000044

RESPUESTA AL OFICIO No. 8687, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 215,

DE FECHA 4 DE JULIO DE 2008.

(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Adicionalmente, me permito modificar la Descripción de la invención, con el fin brindar mayor claridad a la materia de la invención. Para tal efecto, **adjunto un recibo de pago** que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y la Descripción de la invención contienen los siguientes cambios:

2112

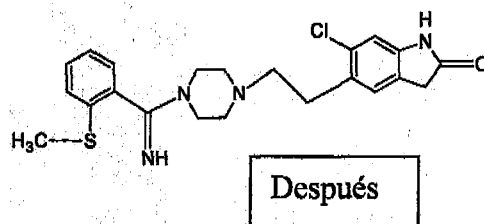
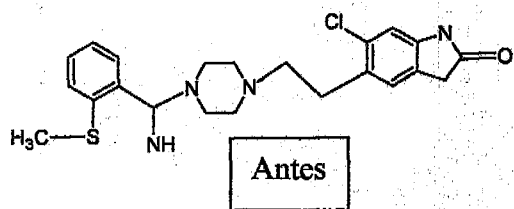
- Se elimina la antigua Reivindicación 6;
- Se corrigen las estructuras de la S-metil-dihidro-ziprasidona y de la ziprasidona en la página 2 de la Descripción. Se incluye un hidrógeno unido al nitrógeno del grupo 1,3-dihidro-indol-2-ona en las dos estructuras y se incorpora un doble enlace entre el grupo NH y el puente metileno en la estructura de la S-metil-dihidro-ziprasidona.

Valga anotar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éste de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

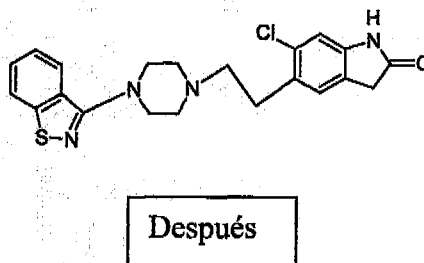
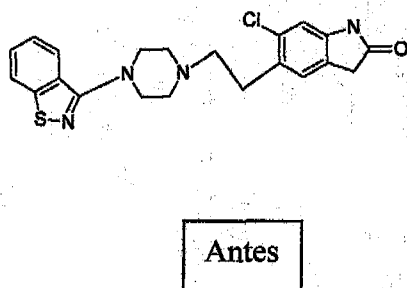
2. a- El Examinador argumenta que la estructura de la S-metil-dihidroziprasidona no es clara puesto que el grupo imino no está presente.

b- Con el fin de superar la anterior objeción, la estructura de la S-metil ziprasidona, al igual que la de la ziprasidona, fueron corregidas en las página 2 del Capítulo Descriptivo. En estas estructuras se incluyó el hidrógeno unido al nitrógeno del grupo 1,3-dihidro-indol-2-ona y se incorporó el doble enlace entre el grupo NH y el puente metileno, para formar el grupo imino, los cuales habían sido omitidos involuntariamente, así:

— S-metil ziprasidona



— ziprasidona



3 113

3. a- El Examinador establece que la Reivindicación 6 se encuentra caracterizada por un método de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 6 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador establece que la Descripción revela métodos de tratamiento, en lugar de composiciones, e indica que el Ejemplo 1 revela un procedimiento de síntesis, pero no la composición farmacéutica reivindicada.

b- La Descripción indica claramente que la presente invención también se encuentra dirigida a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una variedad de desórdenes o condiciones (ver página 3, línea 21 a página 4 línea 19). De hecho, la Descripción de la presente invención establece claramente que el compuesto de interés puede ser administrado en combinación con excipientes usuales, adaptado a formas farmacéuticas aceptables, e incluso ilustra algunos de los excipientes y presentaciones farmacéuticas más comunes.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto ahora reclama materia patentable, correspondiente a composiciones farmacéuticas con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5. a- El Examinador establece nuevamente que los documentos CA2252898 (D1) y Prakash et al. (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención. El objeto reivindicado, que es una composición para tratar un trastorno psiquiátrico, que comprende una cantidad de S-metil-dihidroziprasidona o una de sus sales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, se derivaría de los documentos mencionados anteriormente, por cuanto D1 ya había divulgado composiciones para uso parenteral de la sal de mesilato de Ziprasidona junto con un vehículo, y D2 había revelado la existencia del metabolito de Ziprasidona, denominado S-metil-dihidroziprasidona. Adicionalmente, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 5 son muy generales, puesto que no especifican el vehículo incluido en las composiciones reclamadas.

b- i) Llamo nuevamente la atención del Examinador al hecho que D1 en ningún momento contempla formulaciones de S-metil-dihidroziprasidona, en las que el principio activo se encuentra en las proporciones de las composiciones reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Antes de la presente invención, una persona medianamente versada en la materia no podría, a partir de las enseñanzas de D1 o D2, establecer que las composiciones con los agentes

Y 114

activos de interés en las proporciones específicamente reivindicadas, presentaran efectos satisfactorios.

El hecho que el principio activo existiera con anterioridad a la presente invención, no hace obvio o evidente el desarrollo de composiciones de S-metil-dihidroziprasidona en las proporciones reivindicadas; si así fuera, el trabajo experimental de investigación y desarrollo sería innecesario.

El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención. En muchos casos, así como en la presente solicitud, lo que es "obvio intentar" es la variación de todos los parámetros o el ensayar cada una de muchas posibles alternativas, hasta encontrar un resultado prometedor, para el que el estado de la técnica no proveía indicación de cuáles parámetros eran críticos, o no brindaba orientación de cuál de las muchas elecciones posibles sería exitosa.

Adicionalmente, la presente invención tiene por objeto demostrar que el compuesto S-metil-dihidroziprasidona (M9), presenta propiedades ventajosas, que favorecen su uso como medicamento, en comparación con la ziprasidona. De hecho, la S-metil-dihidroziprasidona presenta un nivel en plasma (libre) aproximadamente 100 veces mayor que el de la ziprasidona, a la vez que exhibe una afinidad por los receptores D2 y 5HT2 aproximadamente 100 veces menor que el la ziprasidona.

Parámetro evaluado	Ziprasidona	M9(S-metil-dihidroziprasidona)
Afinidad receptor 5HT2	0,4 nM	24 nM
Afinidad receptor D2	3 nM	260nM
Libre en plasma	0,49 nM	56nM

En este punto, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes establece que en respuesta a las objeciones de patentabilidad, y en particular de nivel inventivo, el solicitante puede aportar información complementaria en forma de argumentos o documentos que ilustren el nivel inventivo de la materia reivindicada.¹ Así las cosas, considero que los anteriores datos, resultan ser evidencia suficiente y aceptable para documentar el nivel inventivo de las composiciones reivindicadas.

Por otra parte, toda persona medianamente versada en la materia sabe que cambios en la formulación pueden conducir a efectos mejorados, por ejemplo en su farmacocinética. Por lo

¹ Manual Andino de Patentes Sección 10.7. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004-ISBN:9978-43-855-6

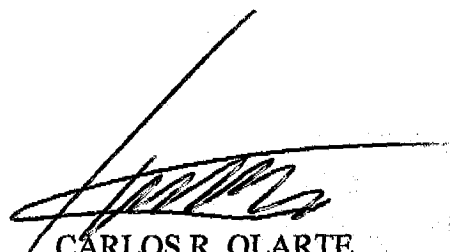
S 115

tanto, a partir de los conocimientos proporcionados por D1 y D2, tanto individualmente como en combinación, es imposible que una persona medianamente versada en la materia hubiera podido llegar exactamente a las composiciones aquí reivindicadas, esperando obtener los niveles de S-metil-dihidroziprasidona en plasma señalados y la afinidad alcanzada por los receptores D2 y 5HT2. Bien explica el Manual Andino de Patentes que el nivel inventivo se debe considerar como el proceso creativo que conlleva a resultados que no pueden deducirse del estado de la técnica en forma evidente.²

Por lo tanto, la presente invención resulta inventiva frente al arte previo citado por el Examinador, dado su carácter imprevisible e inesperado. De mantener su posición, solicito respetuosamente al Examinador que indique los apartes específicos en D1 y/o D2, que hubieran conducido inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar las composiciones de S-metil-dihidroziprasidona en las proporciones reivindicadas, y además señale las indicaciones en D1 o D2, que hubiesen permitido predecir los resultados anteriormente descritos.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la presente solicitud de patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Página 2 de la Descripción con estructuras corregidas.

² Manual Andino de Patentes. Secretaría General de la CAN, OMPI, EPO. 2004. ISBN:9978-43-855-6. Sección 10.1.

6 116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-109196- -00011-0000

Fecha: 2008-11-10 18:19:32 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE:YII Eve: 379 FASENACIONALII
Art: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,108
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81247003	07/11/2008	4,926,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

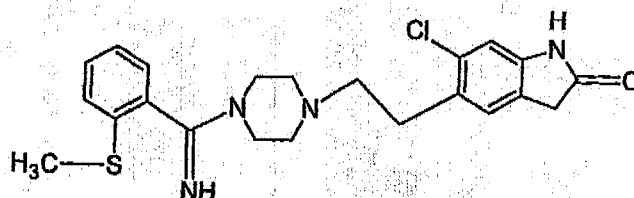
CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(EXAMEN DE FONDO)

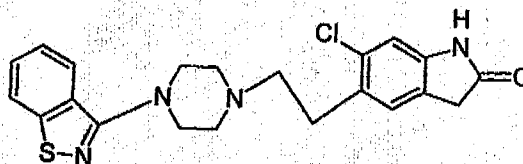
1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y/o oculares caracterizada por que comprende 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-metil]piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde la relación en peso de ingrediente activo:vehículo varía en el intervalo de 1:6 a 2:1.
2. La composición según la Reivindicación 1, donde el compuesto activo 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-metil]piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, se encuentra en una proporción en entre 5%-70% en peso.
3. La composición según la Reivindicación 1 donde la relación en peso de ingrediente activo:vehículo se encuentra de 1:4 a 1:1.
4. La composición según la Reivindicación 1 que se administra por vía oral, parenteral, rectal, intranasal o tópica en dosis diarias entre 0,5 a 500 mg por día; más específicamente en cantidades de 10 mg a 80 mg por Kg de peso corporal/día.
5. La composición según la Reivindicación 1 donde los vehículos se escogen entre el grupo constituido por diluyentes o cargas solidas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos y similares.

trastorno obsesivo compulsivo; síndrome de Tourette; glaucoma; y retinopatía isquémica.

La S-metil-dihidro-ziprasidona, que tiene la siguiente estructura,



y el nombre químico 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-
10 metilsulfanilfenil)-metil]-piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-
indol-2-ona, es un metabolito activo del fármaco
antipsicótico ziprasidona, que tiene la siguiente estructura



La ziprasidona y los compuestos arilpiperazinil-
(alquileno C₂-C₄)-heterocíclicos relacionados, los
procedimientos para su síntesis y su uso en el tratamiento
20 de trastornos psicóticos del tipo esquizofrénico y para
eliminar o aliviar síntomas tales como la ansiedad,
agitación, agresividad excesiva, tensión y el retraimiento
social o emocional en pacientes psicóticos se citan en la
patente de los Estados Unidos 4.831.031, expedida el 16 de
25 mayo de 1989, la patente de los Estados Unidos 5.206.366,

118/19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 02-109196

Clasificación Internacional (IPC): A61 K 31/496

Concepto Técnico No. 0633

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/IB01/00933

Fecha de Presentación Interna. 28 de Mayo de 2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 27 a 43 y 48 como se radicó inicialmente
Folios: 01

Reivindicaciones: Folios 44 a 47 como se radicó inicialmente
Folios 76 a 79 modificadas
Folios 92 modificadas
Folios 116 modificados

Prioridad: Folios: 01
Junio 02 de 2000, Estados Unidos, 60/209,136
Junio 16 de 2000, Estados Unidos, 60/212,172

Respuesta del solicitante Folios: 89 a 91, Folios: 110 a 114

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 02 de Junio de 2000 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"S- Metil-Dihidro-Ziprasidona para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos y oculares"**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en composiciones farmacéuticas que contienen S- Metil-Dihidro-Ziprasidona y el uso del mismo y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, tales como esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastornos asociados con retraso mental, autismo, conducta, demencia, discinesias inducidas por droga entre otros; y trastornos oculares como glaucoma y retinopatía isquémica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones farmacéuticas útiles para tratamientos psiquiátricos y oculares

119 120

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio enuncia de forma general una composición farmacéutica que contiene S- Metil-Dihidro-Ziprasidona.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61 K 31/496

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

Sólo se encuentra descrito como objeto de la invención "procedimientos" referentes a métodos de tratamiento, según por ejemplo:

- Folio 28, la invención solicitada se refiere a un procedimiento para un trastorno o afección seleccionado de esquizofrenia, trastornos de ansiedad, entre otros.
- Folio 29, este procedimiento se denominará en lo sucesivo "el procedimiento de la invención"

El ejemplo No 1 corresponde a un procedimiento de síntesis y no a composiciones farmacéuticas, por lo tanto no se encuentra descrita la mejor manera conocida para ejecutar o llevar a la práctica la invención referida a composiciones farmacéuticas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 02/06/2000, se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Drug Metabolism and Disposition Vol 25 No 7	"Characterization of the Novel Benzithiazole Ring-Cleaved Products of the Antipsychotic Drug Ziprasidone"	1997
D2	US 5,935,960	Prodrugs of 5-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)ethyl)-6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one	10/08/1999

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Según Folio 112 4b) el solicitante afirma que el capítulo descriptivo también se encuentra dirigido a composiciones farmacéuticas, sin embargo dichas reivindicaciones no se encuentran sustentadas mediante ejemplos y el objeto que se deriva del mismo son los métodos de tratamiento, los cuales no son patentables en Colombia.

Según Folio 112 5b) el solicitante argumenta que el nivel inventivo no puede afectarse pues no se encuentran formulaciones con S-metilziprasidona, en las proporciones del principio activo que pretende proteger, sin embargo se le aclara que lo que no se ha afectado es la novedad. D2 sugiere las composiciones de ziprasidona, sus profármacos y sus sales; siendo el principio activo de la solicitud un análogo de este compuesto, siendo evidente que partir del documento D2 se derivarían de forma obvia las composiciones del compuesto S-metilziprasidona, empleando los mismos excipientes y formas farmacéuticas, previamente divulgadas en D2.

Con respecto a las dosis o cantidades de fármaco, en general las proporciones del son estandarizadas mediante ensayos de laboratorio ya conocidos, siendo deducidas de los mismos, sin presentar por lo tanto habilidad inventiva.

En el Folio 113 el solicitante presenta la comparación de las ventajas técnicas del compuesto frente a ziprasidona, sin embargo no se evidencia las eventuales ventajas técnicas de las composiciones farmacéuticas y cómo supera la tecnología anterior.

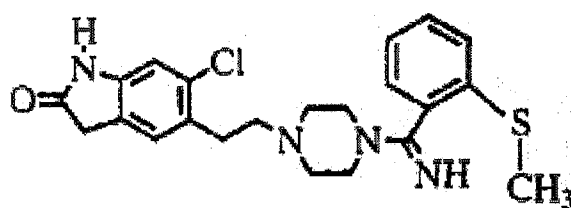
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos y/o oculares caracterizada porque comprende 6-cloro-5-(2-{4-[imino-(2-metilsulfanilfenil)-metil] piperazin-1-il}-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la relación en peso del ingrediente activo:vehículo varía en el intervalo de 1:6 a 2:1

D1 previamente divulgaba el compuesto "**S-metil-dihidro-ziprasidona**" caracterizado por ser un producto obtenido del metabolismo del compuesto **ziprasidona**. (Ver resumen, columna 2, líneas 5-6) Los metabolitos de ziprasidona respectivamente **fueron aislados de orina de rata y bilis** (Ver página 897, línea 1)

El **metabolito M9** ha sido identificado como **S-metil-dihidro-ziprasidona**. (Ver página 898, columna 1, líneas 56-57), cuya estructura se encuentra descrita en la Figuras 4 y 5 de D1: (Ver páginas 898-900)

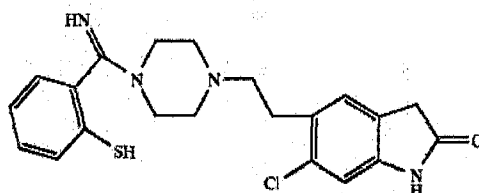


3

S-metil-dihidro-ziprasidona

D2 enseña previamente pro-fármacos de ziprasidona, sus procesos y sus composiciones farmacéuticas. (Ver resumen)

El compuesto referido en D2 posee la siguiente estructura química según la reivindicación 1 (Ver columna 16):



D2

El compuesto de D2 corresponde a la estructura tiol-dihidro-ziprasidona, que es un precursor del compuesto S-metil-dihidro-ziprasidona (Ver D1-Figura 5). El compuesto S-metil-dihidro-ziprasidona posee un metilo en el grupo tiol, siendo por lo tanto éste un compuesto análogo del compuesto I de D2 y de la ziprasidona.

121 122

D2 además enseña los profármacos de ziprasidona los cuales son administrados en soportes o diluentes en una composición farmacéutica, los cuales incluyen soluciones acuosas estériles y varios solventes orgánicos. Las suspensiones acuosas o elixires pueden contener además agentes saborizantes, colorantes, si se desea agentes emulsificantes o agentes suspensores con diluentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y sus combinaciones. (Ver columna 11, líneas 63)

La dosis efectiva para un profármaco de ziprasidona depende de la ruta de administración y otros factores como edad y peso del sujeto, generalmente conocidos (Ver columna 11, líneas 64-67)

Los elementos característicos de la solicitud son los siguientes y su relación con el estado de la técnica es:

Solicitud	D1	D2
S-metil-dihidro-ziprasidona	SI	NO
Vehículo	NO	SI

El solicitante por lo tanto utiliza un compuesto obtenido por procesos biológicos de la naturaleza tales como el metabolismo humano (D1) empleando las composiciones farmacéuticas de los compuestos con el mismo grupo farmacofórico tal como son los profármacos de ziprasidona; en vehículos para usar oral y parenteral (D2).

La solicitud no evidencia el efecto inesperado y superior de las composiciones farmacéuticas de S-metil-dihidro-ziprasidona, en comparación con las previamente divulgadas el estado de la técnica.

El problema técnico planteado en esta solicitud como es "obtener composiciones farmacéuticas útiles para tratamientos psiquiátricos y oculares de S-metil-dihidroziprasidona", sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los documentos D1 y D2; empleando el compuesto de D1 y un vehículo de D2 para obtener composiciones farmacéuticas de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

Por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

5. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 18 (Folios: 116)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 0633	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------	---