



No. 14-134651- -00009-0000

Fecha: 2015-12-04 15:44:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 24

As. 128.313

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **14 134.651**– solicitud de patente de invención a favor de **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**. Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO.**

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución No. 82192 arriba citada niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2010216781	<i>"mTOR kinase inhibitors for oncology indications and diseases associated with the mTOR/PI3K/AKT pathway"</i>	26/Agosto/2010
D3	Raymond C Rowe, Pharmaceutical press. 2009	<i>"Handbook of Pharmaceutical Excipients"</i>	2009

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE 7-(6-(2-HIDROXIPROPAN-2-IL)PIRIDIN-3-IL)-1-((TRANS)-4-METOXICICLOHEXIL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA, UNA FORMA SÓLIDA DE LAS MISMAS Y MÉTODOS DE SU USO"**.

FUNDAMENTOS

Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 82192 toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de nivel inventivo. A continuación, me permito desvirtuar todas y cada una de las afirmaciones de su Despacho en contra del nivel inventivo de la invención y expuestas en la Resolución No. 82192.

De conformidad con las sugerencias y comentarios del señor Examinador, nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de veinticuatro (24) reivindicaciones, las cuales se encuentran completamente soportadas por las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención previamente reclamada.

En relación con dicho nuevo pliego reivindicatorio, llamamos la atención sobre el hecho de que nuevas reivindicaciones 21 a 24 fueron añadidas con el fin de definir de manera más concreta algunas modalidades específicas de la presente invención.

Más en detalle, resaltamos que las nuevas reivindicaciones **independientes** 21 y 23 indican rangos y cantidades concretas para cada uno de los **componentes específicos** de la composición reivindicada, añadiendo también que la misma se encuentra formulada como una **tableta**.

Por su parte, las nuevas reivindicaciones dependientes describen dos modalidades adicionales de la composición de la presente invención, indicando la presencia de excipientes adicionales y su respectiva proporción como parte de la composición.

Debido a que dichas nuevas reivindicaciones se encuentran cobijadas bajo el alcance del anterior pliego reivindicatorio en la medida que no adicionan materia nueva sino **definen de manera explícita modalidades concretas de la invención**, solicitamos sea reconocida su total pertinencia y consecuentemente, concedido el privilegio de patente a esta nueva divulgación. Adicionalmente, teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones independientes 21 y 23 definen la composición de manera muy específica tal como lo requiere su despacho, solicitamos a su despacho considerar la concesión de las mismas en caso de que el examinador encuentre que no hay méritos suficientes para conceder la forma general de la composición definida en la reivindicación 1.

Ahora bien, abordando la defensa de la patentabilidad de la presente invención consideramos oportuno manifestar nuestro desconcierto respecto a la decisión tomada por el señor Examinador ya que pese a haber defendido la patentabilidad de la

misma mediante argumentos y evidencias contundentes en la pasada actuación, permanecen las objeciones en contra de su nivel inventivo.

De la mano con lo anterior, insistimos en que el examen conducido evidencia un enfoque altamente subjetivo en donde el señor Examinador se limita a identificar las características técnicas que supuestamente dan origen a la presente invención en diferentes documentos del estado del arte, cuando en realidad no existe ninguna instrucción o motivación concreta que dirija al versado en la materia a alcanzar, de manera precisa y exacta, la materia que aquí se reivindica.

Por esta razón, presentamos nuevamente nuestro análisis del estado de la técnica definido por los documentos D1 y D2, haciendo especial énfasis en las diferencias existentes entre tales anterioridades y la presente invención, y demostrando de este modo el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de esta última.

En primera instancia, es nuestra intención mencionar que la presente invención constituye una composición farmacéutica que combina los siguientes elementos esenciales:

- (i) 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;
- (ii) ácido esteárico; y
- (iii) monohidrato de lactosa.

Teniendo en cuenta tal caracterización, reiteramos que los documentos D1 y D2 citados como arte previo relacionado con la presente invención fallan en poner a disposición del versado en la materia toda la información necesaria para que este, sin necesidad de acudir a la aplicación de su propia habilidad inventiva, pueda alcanzar de manera exacta y precisa dicha composición.

Tal y como se comentó previamente, nos permitimos exponer que el documento D1 **aleja** al versado en la materia del objeto aquí reivindicado pues en lugar de motivar la elección de dichos componentes, en especial la inclusión de monohidrato de lactosa

como parte del vehículo, esta referencia promueve el desarrollo de una composición que comprende **lactosa**.

En vista de estas enseñanzas, solicitamos respetuosamente sea reconocido que dicha referencia no desvirtúa la patentabilidad de la presente invención pues la misma desconoce –y mucho menos sugiere– el reemplazo de lactosa por **monohidrato de lactosa**, razón por la que consideramos que la misma no fundamenta de manera apropiada la objeción del señor Examinador.

Más aún, es nuestra intención mencionar que tal y como reconoce abiertamente su Despacho, el documento D1 no constituye ninguna motivación para dar lugar al desarrollo de una composición alternativa como la aquí reivindicada, lo cual se aprecia en el siguiente fragmento:

“Por otra parte, tampoco existe evidencia de que las composiciones divulgadas en D1 tuviesen algún inconveniente que conllevara a la necesidad de desarrollar formulaciones alternativas para dar solución a un problema específico.”

Adaptado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015

En nuestra opinión, el hecho de que el documento D1 no exponga ningún inconveniente que promueva el desarrollo de composiciones alternativas a la allí descrita soporta el nivel inventivo de la presente invención ya que demuestra que el versado en la materia no contaba con ninguna razón para modificar o alterar tal anterioridad, prefiriendo entonces **conservar la caracterización descrita en el documento D1 dada su favorabilidad**.

No obstante, consideramos necesario aclarar que el desarrollo de una nueva composición farmacéutica no solamente se ve motivado por la incidencia de problemas de diversa índole con respecto a las formulaciones ya existentes; sino que el mismo corresponde al constante esfuerzo del campo farmacéutico por poner a disposición de la sociedad más y mejores composiciones en pro del beneficio común, lo cual corresponde a una actividad de innovación que por tal razón, debe verse promovida y recompensada por la concesión de privilegios como el que aquí se solicita.

En este sentido, nos permitimos aclarar que el hecho de que el documento D1 ya dé a conocer una composición definida que permita administrar el compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona para el tratamiento de patologías puntuales no significa que no puedan desarrollarse **composiciones alternativas** en torno al mismo agente activo debido a que la necesidad por este tipo de desarrollos se mantiene vigente en el contexto del campo técnico ya mencionado.

Por lo anterior, consideramos que el señor Examinador no puede limitar la patentabilidad de esta invención por el simple hecho de que en el campo técnico ya exista una composición que comprende dicho compuesto 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4- metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona, pues tal enfoque actúa en detrimento de los fines que persigue el sistema de patentes como herramienta de promoción de la innovación.

Asimismo, reiteramos que la presente invención simboliza una **composición estructuralmente diferente** y por ende alternativa a cualquier divulgación del arte previo, más específicamente a la composición descrita por el documento D1, razón por la que la misma se mantiene meritoria del privilegio de patente aquí solicitado.

De acuerdo con lo anterior, concluimos que los comentarios y objeciones del señor Examinador manifestados en dicha Resolución resultan contradictorios y carentes de fundamentos, haciendo evidente la necesidad de cuestionar la decisión de denegar el privilegio de patente a la presente invención.

Consecuentemente, solicitamos a su Despacho reconocer que la composición aquí divulgada no se encuentra motivada, sugerida o anticipada por las divulgaciones del documento D1 en estudio, razón por la que la objeción que cuestiona su nivel inventivo carece completamente de fundamentos.

Ahora bien, teniendo en cuenta la segunda referencia citada por el señor Examinador, el documento D3, insistimos en que esta constituye un texto de referencia general y de consulta habitual en el campo técnico dedicado a la mera descripción y caracterización de diversos excipientes de uso farmacéutico y que por tanto, el mismo

falla en aportar información valiosa al versado en la materia interesado en el desarrollo de la presente invención.

Pese a esto, afirma el señor Examinador que el documento D3 complementa las divulgaciones del ya analizado documento D1, promoviendo el desarrollo de la invención reivindicada dadas las siguientes divulgaciones:

- El monohidrato de lactosa se usa formulaciones farmacéuticas como aglutinante, diluyente o agente de relleno; y
- El ácido esteárico es un excipiente útil en la elaboración de tabletas como agente lubricante en una concentración entre el 1 a 3%.

A pesar de que, en efecto, el documento D3 da a conocer dichos dos aspectos, esta referencia comprende información demasiado amplia y para nada específica respecto a un **elevado número de excipientes** que evidentemente darían lugar a una cantidad infinita de composiciones alternativas alejadas en todo caso de la presente invención.

Ignorando la magnitud y alcance del citado documento D3, el señor Examinador reitera:

“En consecuencia, la persona versada en la materia, enfrentada a la necesidad de proveer una formulación alternativa a la dispuesta en el arte previo, está en la capacidad de sustituir los excipientes por agentes alternativos como los divulgados en D3 con la finalidad de identificar una composición adicional a la propuesta en el arte previo, tal como la de la presente solicitud.”

Adaptado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015

Frente a esta apreciación, afirmamos que si bien es posible que el versado en la materia acuda a dicho documento D3 como parte de sus prácticas habituales en el campo de la investigación y desarrollo farmacéutica, éste no encontraría en dicho texto una instrucción o motivación concreta que derive en el desarrollo puntual de la presente invención.

Dicho de otro modo, el documento D3 falla completamente en motivar o favorecer la elección concreta de **monohidrato de lactosa** como aglutinante, diluyente o agente de relleno, razón por la que el versado en la materia no se vería en ningún momento encaminado al desarrollo de la formulación aquí propuesta.

De hecho, insistimos en que el citado documento D3 da a conocer una gran variedad de excipientes que pueden ser incorporados en una composición como aglutinantes, diluyentes o agentes de relleno, hecho que demuestra con claridad que, al momento de dirigirse a esta referencia con la expectativa de desarrollar la presente invención, el versado en la materia enfrentaría un **sinnúmero de posibilidades**.

De la mano con lo anterior, consideramos que en caso de que dicho versado en la materia buscara modificar la composición divulgada en el documento D1 siguiendo los preceptos del documento D3, éste daría lugar al desarrollo de un **número infinito de composiciones** derivadas de la combinación aleatoria de excipientes, hecho que evidentemente se **aleja** del alcance de la presente invención.

De cualquier modo, consideramos que el documento D3 no representa una referencia válida del estado de la técnica pues no anticipa el desarrollo específico de una composición que comprende el fármaco 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona, razón por la que este falla definitivamente en aproximar al versado en la materia al objeto de la presente invención.

Debido a esto, concluimos que las afirmaciones del señor Examinador carecen de total fundamento pues el documento D3 no proporciona ninguna razón o motivo por el cual la persona normalmente versada en la materia podría:

- (i) seleccionar el excipiente **monohidrato de lactosa** de entre la gran cantidad de excipientes allí divulgados;
- (ii) dar lugar a una composición que comprende dicho excipiente en combinación con el activo 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((*trans*)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazin-2(1*H*)-ona;

- (iii) dar lugar a una composición que comprende también **ácido esteárico**;
- (iv) predecir que el excipiente **monohidrato de lactosa** presentará un comportamiento apropiado como parte de la formulación propuesta; e incluso
- (v) predecir las **ventajas** asociadas con la formulación característica de la presente invención.

Con base en lo anterior, solicitamos respetuosamente sea reconocida la falta de relevancia que representa el citado documento D3 en el análisis de patentabilidad de la presente invención, la cual insistimos cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo a la luz del arte previo en estudio.

De igual manera, solicitamos sea reconocido que, pese a las afirmaciones del señor Examinador, el versado en la materia no contaba con ninguna instrucción concreta que lo incitara a modificar la composición descrita en el documento D1 reemplazando uno de sus excipientes de manera deliberada a fin de alcanzar la materia aquí reivindicada.

Así pues, concluimos que la decisión del señor Examinador carece totalmente de fundamentos puesto que los documentos D1 y D3 no contienen ninguna información de utilidad para el versado en la materia que le permita alcanzar exactamente la composición que aquí se reivindica sin necesidad de aplicar su propia habilidad inventiva.

Por otra parte, habiendo demostrado ya que ninguno de los documentos D1 y D3 anticipa, sugiere o instruye de manera puntual la selección de las características técnicas que dan origen a la presente invención, consideramos pertinente señalar que el señor Examinador recae en un claro error conceptual como se evidencia a continuación:

"Sin embargo, en el caso de la presente solicitud, la formulación reivindicada solo puede considerarse como una composición alternativa, ya que la misma carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente demostrado por la solicitante (...) En

consecuencia, no es posible reconocer nivel inventivo a la composición objeto de la presente solicitud, debido a que el mismo no ha sido evidenciado.”

Adaptado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015

Según revela la anterior afirmación, el señor Examinador asocia la existencia de un efecto técnico inesperado o sorprendente con el cumplimiento del requisito de nivel inventivo, lo cual corresponde a una apreciación incorrecta y por tanto, no representa justificación alguna de la supuesta obviedad de la presente invención.

Como muestra de esta circunstancia, es de notar que el Artículo 14 de la Decisión 486 estipula que la patentabilidad de una invención se establece en función del cumplimiento de los requisitos de **novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**; definiendo el nivel inventivo de la siguiente manera:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Adaptado de la Decisión 486, Artículo 18

De acuerdo con lo anterior, solicitamos sea tenido en cuenta que la existencia de un efecto técnico sorprendente constituye como tal un **indicio adicional de nivel inventivo** (Instructivo de Patentabilidad, Numeral 2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo, página 74) sin que la ausencia de dicho efecto técnico sorprendente no implica necesariamente la ausencia de nivel inventivo.

Asimismo, es nuestra intención ratificar que la presente invención **sí presenta ventajas y efectos técnicos superiores a los conocidos en el arte previo**, lo cual se opone abiertamente a la siguiente afirmación:

“La solicitante no presenta ningún estudio o ensayo técnico que demuestre una mayor estabilidad de las composiciones de la presente solicitud que se derive de la sustitución de la lactosa por monohidrato de lactosa”

Adaptado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015

Contrario a lo indicado por el señor Examinador, solicitamos sea reconocido que el capítulo descriptivo de la presente solicitud demuestra mediante la realización de ensayos y ejemplos ilustrativos de la invención reivindicada que la inclusión de monohidrato de lactosa conlleva ventajas en comparación con la inclusión de lactosa, tal y como refiere el siguiente fragmento:

“El monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316) se utilizó como un diluyente alternativo y se prefirió sobre la lactosa anhidra (Formulación III) por sus propiedades capacidad de flujo.”

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Dicho esto, es pertinente agregar que las propiedades y capacidad de flujo constituyen un atributo muy importante al momento de manipular o manejar grandes cantidades de materiales durante un proceso de manufactura como el que tiene lugar cuando se desarrollan composiciones farmacéuticas como la aquí reivindicada.

Luego entonces, es evidente que el reemplazo de lactosa por el excipiente **monohidrato de lactosa** constituye una **ventaja** dadas las propiedades de flujo superiores alcanzadas mediante el uso de este último excipiente, hecho que consideramos debe ser reconocido como muestra de la **superioridad** de la presente invención en comparación con el arte previo citado.

Dentro de las demás ventajas alcanzadas por la invención –las cuales se encuentran soportadas por lo divulgado en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, como bien se ha demostrado–, nos permitimos enumerar las siguientes:

- **Lubricación mejorada** sin comprometer las propiedades de desintegración y compresibilidad de la composición;
- **Fluidez mejorada**, dado el perfil de flujo logrado por la presente composición;

propiedades que como bien reconocerá cualquier persona normalmente versada en la materia, tienen una influencia trascendental sobre la calidad del producto final alcanzado.

Dicho de otro modo, las **propiedades de lubricación y flujo** alcanzadas por la presente invención son justamente las que posibilitan la preparación de formulaciones para tabletas consistentes y aceptables puesto que en ausencia de tales propiedades, las tabletas pueden sufrir importantes problemas de calidad como por ejemplo **desportilladura, agrietamiento e incluso desmoronamiento**.

En relación con lo dicho, nos permitimos destacar que como parte del desarrollo de la composición reivindicada, se dio lugar a la elaboración de una serie de Formulaciones I a VIII combinando diferentes excipientes a fin de caracterizar el comportamiento farmacotécnico de las mismas. Tras comparar los resultados obtenidos se concluyó lo siguiente:

“Se observó picado cuando se comprimen las formulaciones I a IV. La adición de ácido esteárico en las formulaciones V a VIII mejoró la lubricación sin desintegración por impacto y comprimibilidad. (...) El monohidrato de lactosa, NF (Fast Flo 316) se utilizó como un diluyente alternativo y se prefirió sobre la lactosa anhidra (Formulación III) por sus propiedades capacidad de flujo.”

Adaptado del capítulo descriptivo de la presente solicitud

Tal y como describe el anterior fragmento, las formulaciones I a IV (las cuales carecían de ácido esteárico) presentaron **picado**, resultando entonces en composiciones que **no cumplían con parámetros de calidad**. En contraste, las formulaciones V a VIII, que sí incluían ácido esteárico, manifestaron un mejor comportamiento en cuanto a **lubricación**, siendo igualmente **resistentes a la desintegración por impacto y comprimibilidad**.

En cuanto a la inclusión de monohidrato de lactosa, los ensayos practicados revelaron que las composiciones de acuerdo con la presente invención manifiestan **mejor capacidad de flujo** en comparación con la formulación III, la cual incluía lactosa anhidra en su lugar.

Teniendo en cuenta que dicha formulación III es representativa del arte previo definido por el documento D1, es decir, composiciones que comprenden lactosa como excipiente de elección, concluimos que los anteriores resultados demuestran de

manera contundente que la presente invención es **farmacotécnicamente superior** a los desarrollos existentes en el estado de la técnica, y por tanto, constituye una **mejora** a los mismos.

Dicho esto, solicitamos sea tenido en cuenta que esta **ventaja o superioridad** asociada a la formulación aquí reclamada representa un indicio de nivel inventivo que, como tal, respalda la patentabilidad de la presente invención pues demuestra que la misma constituye un claro **aporte** al campo técnico y su desarrollo no representa un proceso obvio para el versado en la materia.

A la luz de lo anterior, solicitamos respetuosamente sea reconsiderada la posición del señor Examinador admitiendo que la existencia de **efectos técnicos superiores y ventajosos** representa respectivamente indicios adicionales de nivel inventivo, los cuales se encuentran sustentados de manera pertinente por las divulgaciones del capítulo descriptivo y por demás, corroboran la entera patentabilidad de la presente invención.

Igualmente, partiendo de la existencia de estos efectos técnicos ventajosos, solicitamos sea reconocida la **superioridad** de la presente invención en contraste con el arte previo definido por los documentos D1 y D2, hecho que demuestra sin lugar a dudas que la misma es completamente meritoria del privilegio de patente solicitado.

Aclarado lo anterior, consideramos pertinente insistir en que, como es bien sabido en el campo de la investigación y desarrollo farmacéutico, las actividades de formulación y pre-formulación constituyen una etapa crítica y fundamental en la obtención de una nueva composición farmacéutica, en donde cualquier tipo de cambio, por más sutil que éste sea, puede tener un impacto radical sobre el comportamiento final de la formulación en desarrollo.

En conexión con este hecho, es de notar que las modificaciones llevadas a cabo a nivel de una formulación, o más específicamente de sus excipientes, constituyen un acto completamente impredecible puesto que es imposible prever el impacto de cualquier modificación sobre el comportamiento farmacotécnico y biofarmacéutico de una nueva composición, tal que no hay garantía de que el uso de un excipiente particular

resultará inequívocamente en una formulación estable y con mejores o siquiera iguales propiedades que la formulación inicial.

Debido a esto, el desarrollo de una nueva composición farmacéutica se ve acompañado de un análisis exhaustivo de la interacción que surge entre excipientes; entre ingredientes activos; y entre excipientes e ingredientes activos, hecho que se relaciona con la naturaleza inherente de cada uno de los componentes, es decir, sus **propiedades físicas y químicas**, las cuales a pesar de conocerse con anterioridad, pueden generar una infinidad de interacciones o comportamientos, tanto favorables como desfavorables, como parte de una formulación.

Es justamente este hecho el que da lugar a la incertidumbre que rodea el proceso de formulación, el que le otorga un claro nivel de dificultad a esta actividad en concreto y el que, sin lugar a dudas, requiere de la aplicación de la habilidad inventiva del inventor a fin de lograr una formulación exitosa.

Más aún, vale la pena mencionar que habitualmente durante el desarrollo de una nueva composición surgen casos en los que el hecho de modificar uno o varios de los excipientes de una composición concreta da lugar a **problemas de estabilidad y eficacia**, razón por la que insistimos en que el desarrollo de nuevas composiciones no simboliza ninguna actividad obvia o de rutina, sino que constituye un área de constante desafío para el profesional farmacéutico.

Como sustento a estas afirmaciones, en la pasada actuación remitimos y analizamos el estudio llevado a cabo por Bharate *et al.* (Bharate *et al.*, J. Excipients and Food Chem., 1(3):3-26, 2010), el cual concluye que el reemplazo de un excipiente puede afectar de manera significativa la naturaleza química, estabilidad y biodisponibilidad de los principios activos, y en consecuencia, su eficacia terapéutica y seguridad.

Con sorpresa encontramos que nuestra argumentación no fue debidamente analizada por el señor Examinador, quien se limitó a permanecer en su posición de rechazo frente a las muestras evidentes de nivel inventivo en favor de la concesión del privilegio de patente a la presente solicitud, aun cuando sus objeciones y comentarios no cuentan con el debido sustento, tal y como procedemos a exponer.

En primer lugar, nos permitimos aclarar que dicha referencia no fue citada en ningún momento con la intención de:

- (i) sustentar posibles interacciones negativas entre el activo 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona y la lactosa como parte de la formulación descrita en el documento D1;
- (ii) argumentar que el problema técnico objetivo que enfrenta la presente invención corresponde a solucionar eventuales interacciones químicas;
- (iii) demostrar alguna ventaja técnica de la formulación reivindicada frente al arte previo.

Muy por el contrario, la razón que nos motivó a incluir los ejemplos citados en la pasada Respuesta y a analizar las enseñanzas de Bharate *et al.* fue exponer los desafíos a los cuales un investigador se enfrenta durante el proceso de formulación de un nuevo fármaco, haciendo especial énfasis en la incidencia de **incompatibilidades entre excipientes e ingredientes activos** y en la **naturaleza impredecible** de dicho proceso en general.

Concretamente, dichos ejemplos fueron seleccionados específicamente por su pertinencia y relevancia en relación con la materia aquí reivindicada, es decir, porque involucran excipientes como lactosa, monohidrato de lactosa y ácido esteárico, y porque los mismos sirven como muestra de que el versado en la materia no contaba con ninguna instrucción que lo indujera a seleccionar un vehículo compuesto por monohidrato de lactosa y ácido esteárico como excipientes de elección, más aun considerando los **problemas de incompatibilidad e inestabilidad fisicoquímica reportados para dichos excipientes**.

Tomando una posición completamente subjetiva, señala el señor Examinador lo siguiente en contra de las evidencias y argumentación presentadas en la pasada actuación:

"la solicitante no evidencia la formación de la adición aldehído-amina de la lactosa específicamente con el agente 7-(6-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)-1-((trans)-4-metoxiciclohexil)-3,4-dihidropirazino[2,3-b]pirazin-2(1H)-ona objeto de la presente solicitud y tampoco existe evidencia técnica de que la lactosa u otro excipiente utilizado en las composiciones divulgadas en D1 afecten la efectividad del agente activo o lo alteren químicamente como consecuencia de algún tipo de reacción fisicoquímica"

Adaptado de la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015

En este sentido, consideramos que no puede pretender el señor Examinador desvirtuar los argumentos y comentarios emitidos por nuestra cuenta en defensa de la patentabilidad de la presente invención basándose en una supuesta "falta de evidencia técnica" –aún en vista de la validez de los comentarios presentados en torno al anexo Bharate *et al.*–, cuando por su parte se ha limitado a citar documentos como el documento D3, el cual insistimos carece de toda relevancia.

Persiguiendo los mismos fines, y para referencia del señor Examinador encargado del estudio de este memorial, presentamos nuevamente dichos ejemplos, los cuales dan cuenta de casos de incompatibilidades que sustentan la total patentabilidad de la presente invención:

(i) **Lactosa:**

A pesar de ser uno de los excipientes de mayor uso en cualquier cantidad de formas farmacéuticas de administración oral, es conocido que la lactosa es un **disacárido reductor** que dada tal naturaleza, tiende a reaccionar con fármacos provistos de grupos amino, dando lugar a una **adición aldehído-amina** que sigue la secuencia descrita por la reacción de Maillard, la cual deriva en la **glicosilación del compuesto activo** como ilustra el siguiente esquema:

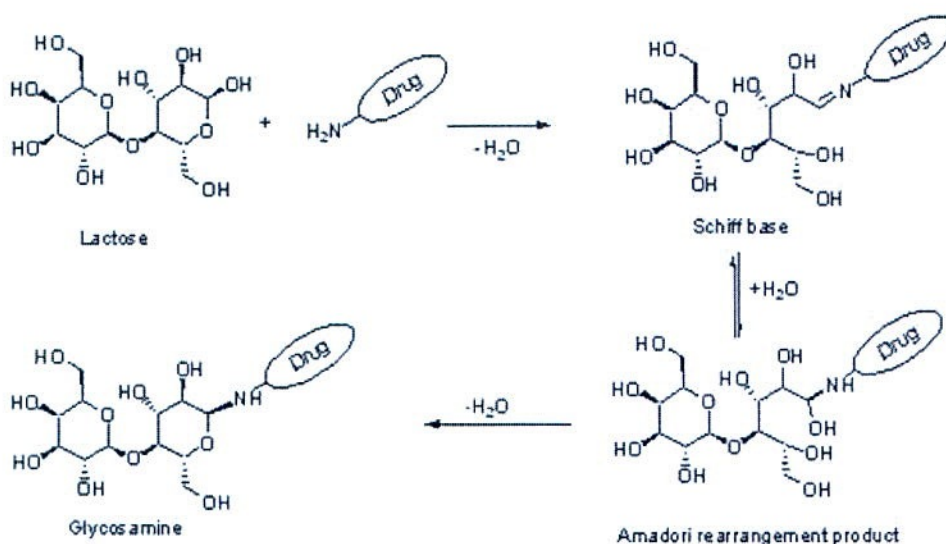


Figura 1. Típica reacción de Maillard entre un fármaco que contiene grupos amino y lactosa.

Adaptada de Anexo 1 – Bharate *et al.*

Tal y como describe el anterior esquema, la reacción de Maillard que tiene lugar entre la lactosa y el fármaco portador de un grupo amino primario inicia con la formación de una base de Schiff, la cual da lugar a la apertura del heterociclo pirano de dicho excipiente. Posteriormente, la base de Schiff formada sufre un rearrreglo de Amadori que concluye en la obtención de un **derivado de glucosamina** producto de la re-ciclación del anillo pirano.

De acuerdo con ello, presentamos dos ejemplos puntuales en donde se observa dicha interacción indeseable entre la lactosa y principios activos cuya estructura incluye grupos amina primarios:

- El fármaco Seproxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, consiste en un análogo del conocido fármaco antidepresivo Fluoxetina que cuenta con un **grupo amino primario** como se ilustra a continuación:

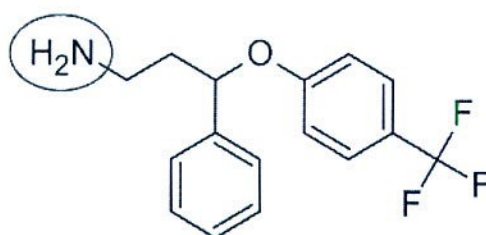


Figura 2. Fórmula estructural del fármaco Sproxetina.

Se encontró que el maleato hemihidratado de Seproxetina demostró una incompatibilidad con lactosa y almidón, formulación empleada en la elaboración de cápsulas de gelatina de este fármaco, correspondiente a la formación del **producto de adición 1-4** entre el fármaco y el ácido maleico facilitada por la humedad libre relacionada con el almidón.

La formación del producto de adición 1-4 fue determinada aún en la presencia de almidón pregelatinizado, a su vez que se identificó la formación del producto de la reacción de Maillard por la interacción del fármaco con la lactosa.

- Amlodipino es un fármaco perteneciente al grupo de las dihidropiridinas que se emplea actualmente en terapéutica como bloqueador de los canales de calcio útil en el tratamiento de la hipertensión arterial. Este fármaco cuenta con un grupo amino primario como se indica a continuación:

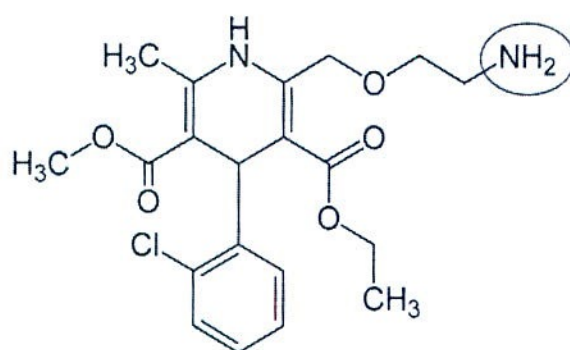


Figura 3. Fórmula estructural del fármaco Amlodipino.

Se encontró que debido a la presencia de este grupo amino primario, el fármaco Amlodipino es inestable al ser incorporado en un vehículo multicomponente que comprende lactosa, estearato de magnesio y agua, lo cual podría ser fácilmente una composición habitual en el desarrollo farmacéutico. En concreto, el producto de degradación mayoritario fue el **glicósido de besilato de amlodipino**, el cual corresponde a un producto formado mediante la reacción de Maillard entre dicho fármaco y la lactosa.

Con base en estos ejemplos, los cuales son apenas una muestra del sinnúmero de posibles interacciones indeseadas que pueden tener lugar entre un fármaco y la lactosa, afirmamos que el proceso de pre-formulación y formulación no corresponde a una simple selección y combinación de excipientes sino a un proceso inventivo *per se* toda vez que requiere de un análisis cuidadoso de los posibles inconvenientes que puedan presentarse, como en este caso la **formación de derivados de glucosamina**.

(ii) **Monohidrato de lactosa:**

A pesar de representar una de las formas hidratadas de la lactosa, y de presuntamente presentar menos reactividad por tal razón, este excipiente también interactúa de manera negativa con fármacos sensibles a la humedad, **perjudicando la estabilidad** de la forma farmacéutica general. Es de notar que, similar al caso anteriormente expuesto, el monohidrato de lactosa promueve la formación de **derivados de glucosamina** mediante la reacción de Maillard; sin embargo, este excipiente es capaz de reaccionar con aminas primarias, secundarias y terciarias, abarcando entonces un **mayor rango de posibles incompatibilidades**.

Dos de los ejemplos de incompatibilidad entre el monohidrato de lactosa y un ingrediente activo más relevantes corresponden a los siguientes:

- El fármaco Ranitidina se emplea ampliamente en su forma clorhidrato como parte del tratamiento farmacológico de la úlcera gástrica, una condición que actualmente afecta a una gran población. Este fármaco cuenta con una **amina secundaria** como se muestra a continuación:

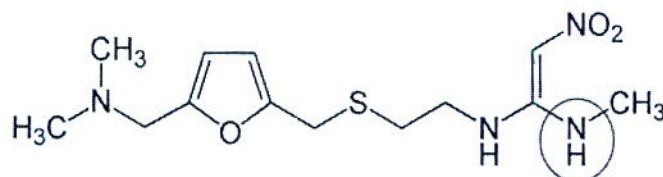


Figura 4. Fórmula estructural del fármaco Ranitidina.

Para determinar la incidencia de posibles interacciones entre este fármaco y el excipiente monohidrato de lactosa, se llevó a cabo un análisis calorimétrico diferencial de barrido (DSC) comparando el comportamiento del excipiente de manera individual versus el comportamiento de una mezcla binaria 1:1 de Ranitidina y el mismo.

El termograma obtenido para el análisis del excipiente reveló un pico de deshidratación a 150°C, seguido de un pico de fusión endotérmica a 222°C. En contraste con ello, el termograma correspondiente al análisis de dicha mezcla binaria mostró un pico mucho más amplio a 150°C, mientras que el pico de fusión a 222°C esperado desapareció completamente.

Este comportamiento confirma la existencia de interacciones entre Ranitidina y monohidrato de lactosa, las cuales evidentemente ponen en riesgo la **estabilidad** de una posible formulación en desarrollo.

- La sal de clorhidrato de Prometazina es conocida por sus efectos antiemético, antihistamínico y sedativo. A diferencia de los casos ya comentados, este fármaco cuenta con una **amina terciaria** como indicamos en la siguiente figura:

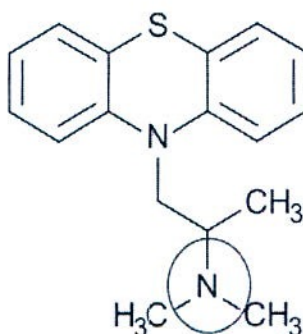


Figura 5. Fórmula estructural del fármaco Prometazina.

A pesar de que las aminas terciarias tienden a ser menos reactivas que las aminas primarias y secundarias –en base a lo cual se esperaría que estas presentaran mayor estabilidad–, los estudios han demostrado que las mismas también sufren degradación en presencia de monohidrato de lactosa.

Más específicamente, el análisis de una mezcla binaria sometida a condiciones de estrés (almacenamiento a 55°C durante un periodo de tres semanas) evidenció la incompatibilidad del monohidrato de lactosa con el fármaco Prometazina a través de manifestaciones como **cambios de color**.

En vista de estos ejemplos, es nuestra intención demostrar que contrario a lo afirmado por el señor Examinador, la elección de monohidrato de lactosa como excipiente a incorporar en la composición de la presente invención no constituye ninguna modificación obvia a partir de las anterioridades disponibles en el estado de la técnica ya que no hay manera de garantizar el éxito del uso de este excipiente, el cual también da lugar a **problemas de inestabilidad e incompatibilidad con una amplia variedad de principios activos**.

(iii) **Ácido esteárico:**

El ácido esteárico es un ácido graso comúnmente empleado como lubricante en la industria farmacéutica. Pese a esto, se han reportado **problemas de incompatibilidad** con sustancias básicas en general, hidróxidos metálicos, agentes oxidantes, y agentes reductores.

El ejemplo más común de incompatibilidad entre el ácido esteárico e ingredientes farmacéuticamente activos corresponde a la interacción que surge entre el mismo y el fármaco Doxilamina, el cual es un antihistamínico H1 conocido por su utilidad como agente sedativo.

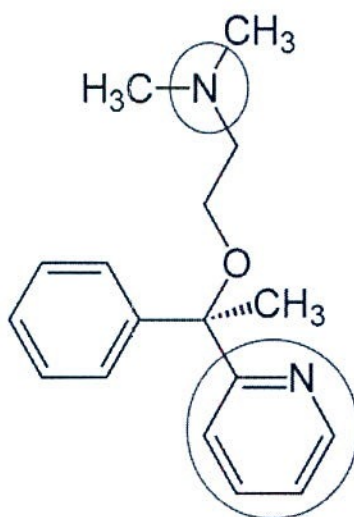


Figura 6. Fórmula estructural del fármaco Doxilamina.

Tal y como se puede apreciar, dicho fármaco tiene una naturaleza básica derivada de la presencia de los grupos amino terciario y piridina, la cual además de ocasionar **incompatibilidades con el ácido esteárico**, da lugar igualmente a problemas de inestabilidad y alteraciones fisicoquímicas en combinación con estearato de magnesio, povidona (PVP) y lactosa.

Por esta razón, insistimos en que las enseñanzas del estado de la técnica no sugieren el desarrollo de la presente invención pues las **mismas no podrían garantizar el éxito de una composición farmacéutica particular**, hecho que es completamente evidente para la persona normalmente versada en las ciencias farmacéuticas y que solicitamos una vez más sea debidamente reconocido por su Despacho.

Desde este enfoque, se hace evidente que no hay ningún motivo por el cual la invención pueda representar una “modificación obvia del estado de la técnica” dada la trascendencia e importancia de cualquier cambio por mínimo que sea sobre la calidad, efectividad y eficacia del producto final, los cuales representan parámetros de cumplimiento obligatorio.

De esta manera, insistimos en que los ejemplos anteriormente expuestos demuestran de manera convincente que la elección de un sistema de excipientes determinado como vehículo para una nueva composición no representa de ninguna manera una actividad obvia o rutinaria, razón por la cual solicitamos sea reconocido que la modificación de excipientes implica la necesaria aplicación de las habilidades inventivas del versado en la materia puesto que la misma puede desencadenar en una composición menos eficaz o inclusive perjudicial para el consumo humano.

En consecuencia, solicitamos sea retirada la deniega el privilegio de patente a la presente invención argumentando una supuesta falta de nivel inventivo pues, como hemos demostrado, su desarrollo constituye un proceso auténtico que involucra de manera necesaria la aplicación de las habilidades inventivas del versado en la materia.

Asimismo, reiteramos que en ausencia de una instrucción puntual que motive el reemplazo del excipiente lactosa por monohidrato de lactosa derivada del arte previo citado, el versado en la materia no contaba con ninguna expectativa de éxito asociada al desarrollo de la presente invención, hecho que solicitamos sea reconocido como muestra contundente de la patentabilidad de la misma.

Así las cosas, insistimos en que en el contexto de la modificación de una formulación farmacéutica, cualquier cambio a nivel de los excipientes, bien sea adición, sustracción o reemplazo de los mismos, representa un cambio apreciable en cuanto al comportamiento farmacotécnico y biofarmacéutico que manifestará tal formulación para eventualmente ejercer un efecto farmacológico.

Por esta razón, consideramos que es completamente inapropiado calificar de obvia la selección del excipiente monohidrato de lactosa que incorpora la presente invención y que la hace diferente del estado de la técnica, ya que como bien sabrá el versado en la materia, la inclusión de un excipiente monohidratado –comparado frente a la lactosa descrita en el documento D1– se relaciona con cambios a nivel físico y químico que, sin lugar a dudas, tienen un impacto valioso sobre el comportamiento y estabilidad de la presente invención.

Siendo así, solicitamos respetuosamente sea reconocido que el proceso de desarrollo que rodea a la presente invención constituye en esencia un proceso en el cual es necesaria la intervención y la aplicación de la habilidad inventiva enfocada en la obtención de una composición estable, segura y eficaz; y que consecuentemente sea reconsiderada la decisión que deniega a la presente invención el privilegio de patente solicitado.

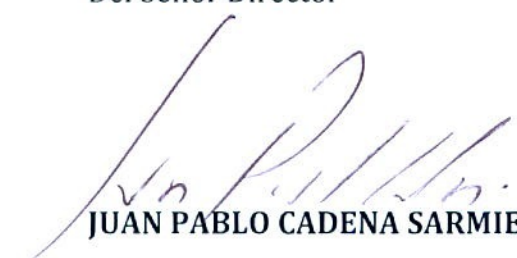
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 82192 del 20 de Octubre de 2015 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41