

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0007112

Asunto: Solicitud de patente para: UNA FORMULACIÓN ORAL EN FORMA DE DISPERSIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE (3,5-BIS TRIFLUOROMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-ILPIRIMIDIN-2-IL-AMINO)FENIL]BENZAMIDA (NRC-AN-019) O SUS SALES Y UN AGENTE DE MATRIZ POLIMÉRICO

Solicitante: NATCO PHARMA LIMITED

Fecha de solicitud: 09 de julio de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 10235, notificado por fijación en lista el 19 de septiembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones originales 2 y 3 del Capítulo Reivindicatorio;
- se incluyen dentro de la Reivindicación 1 las características técnicas esenciales del agente de matriz polimérica definidas en las Reivindicaciones originales 6, 7 y 9. Como resultado de dicha inclusión, se eliminan las Reivindicaciones originales 6, 7 y 9 del Capítulo Reivindicatorio;
- las nuevas Reivindicaciones 1-9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1, 4, 5, 8, 10-14;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Se elimina la expresión “*aproximadamente*” de las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 (Reivindicaciones originales 4 y 5);
- Se define en la Reivindicación 1 la relación de 1:0.1 a 1:10 en peso total de la composición del NRC-AN-019 al agente de matriz polimérica, el cual encuentra soporte en el Párrafo 1, Página 6 del Capítulo Descriptivo radicado el 23 de julio de 2019;
- Se ajustan las relaciones de dependencia, de acuerdo con la nueva numeración arriba detallada.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador señala que el título de la presente invención no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en el Capítulo Descriptivo y el Capítulo Reivindicatorio. En respuesta a dicha objeción, la Solicitante ha decidido modificar el título de la invención de tal forma que ahora se lee como:

“UNA FORMULACIÓN ORAL EN FORMA DE DISPERSIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE (3,5-BIS TRIFLUOROMETIL)-N-[4-METIL-3-(4-PIRIDIN-3-ILPIRIMIDIN-2-IL-AMINO)FENIL]BENZAMIDA (NRC-AN-019) O SUS SALES Y UN AGENTE DE MATRIZ POLIMÉRICO”

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la invención.

III. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONSICIÓN

Deseo llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto del cual se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 2 y 3 tal como se detalla en el numeral I del presente memorial, por lo cual considero superada toda objeción de claridad realizada sobre las mismas.

De igual forma, considero superada la objeción de concisión realizada sobre la antigua Reivindicación 6 ya que la misma fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, y su contenido fue incluido en la Reivindicación 1 junto con la definición de polímeros iónicos y no iónicos encontradas en las antiguas Reivindicaciones 7 y 9. Por tanto, dicha objeción no se ve trasladada a la nueva Reivindicación 1.

Deseo también señalar que el término “*aproximadamente*”, objetado por el Examinador en relación con la antigua Reivindicación 4, fue eliminado de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, superando así toda objeción de claridad relacionada.

Con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, la Solicitante ha incluido en la Reivindicación 1 las características técnicas esenciales del agente de matriz polimérico definidos en las antiguas Reivindicaciones 6, 7 y 9, junto con la relación en peso de los componentes de la formulación. De esta forma, la nueva Reivindicación 1 se relaciona más estrechamente con los numerosos ejemplos de dispersiones sólidas presentados en el Capítulo Descriptivo. En particular, los ejemplos 1 a 88 encontrados en las páginas 10-16 del Capítulo Descriptivo demuestran que efectivamente se pueden producir las dispersiones sólidas de la presente invención, en el rango de agentes de matriz polimérica y en las proporciones definidas en la nueva Reivindicación 1. Por consiguiente, la nueva Reivindicación 1 es concisa y encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, superando así toda objeción relacionada.

Finalmente, deseo exponer que difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en relación con la objeción sobre las antiguas Reivindicaciones 11 a 14 (ahora nuevas Reivindicaciones 6 a 9), ya que estas sí proporcionan la información necesaria para producir las dispersiones sólidas reclamadas en la presente invención. Una persona normalmente versada en la materia podría mezclar NRC-AN-019 y un agente de matriz polimérica tal como se reclama en la nueva Reivindicación 6 con el fin de producir la dispersión sólida objetivo. Tal como se menciona anteriormente, la solicitud proporciona

un numero extenso de ejemplos en los que se evidencia la producción de dispersiones solidas de acuerdo con la presente invención. Por tanto, la persona normalmente versada en la materia estaría en completa capacidad de producir las dispersiones solidas de la presente invención, basándose en la información divulgada en la presente solicitud y en las nuevas Reivindicaciones 6 a 9.

En conclusión, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 18 de diciembre de 2015.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2012/120328	<i>“Formulation comprising phenylaminopyrimidine derivative as active agent”</i>	13 de septiembre de 2012
D2	Art. 1 ¹	<i>“Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions”</i>	03 de julio de 2000

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las enseñanzas de D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la materia reclamada en la Reivindicación 1. En respuesta a lo anterior, aclaro que difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en vista de los argumentos presentados a continuación:

¹ C. Leuner, J. Dressman. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (2000) 47-60

Por un lado, D1 define formulaciones líquidas auto emulsionantes que comprenden NRC-AN-019 (D1, Página 1, líneas 5 y 6). Este tipo de formulaciones se conocen en el estado de la técnica como Sistemas de Administración de Fármacos Auto Emulsionantes (SEDDS – por sus siglas en inglés). Adicionalmente, las formulaciones de D1 pueden comprender un agente espesante polimérico (D1, Página 20, líneas 16 a 24).

Por otro lado, D2 corresponde a un artículo de revisión general en el cual se describen dispersiones solidas de compuestos farmacéuticos, en los cuales no se hace ninguna mención al NRC-AN-019.

Tal como lo indica el Examinador, el arte previo citado no divulga ninguna dispersión solida que comprende NRC-AN-019 de acuerdo con la presente invención, y por tanto la misma reviste de novedad.

En cuanto a nivel inventivo, deseo llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto en el cual ahora se define en la Reivindicación 1 una formulación farmacéutica en forma de dispersión sólida que comprende NRC-AN-019 y un grupo definido de agentes de matriz polimérica, en una relación en peso de 1:0.1 a 1:10. La formulación en forma de dispersión solida de acuerdo con la presente invención tiene asociadas numerosas ventajas, en particular:

- (a) la dispersión sólida permite alcanzar la biodisponibilidad objetivo de NRC-AN-019 usando una forma de dosificación de tamaño sustancialmente reducido;
- (b) la dispersión sólida permite evitar problemas de palatabilidad (sabor) y cumplir con requerimientos del paciente, no observados en las conocidas formulaciones SEDDS; y
- (c) las dispersiones solidas son muy estables.

Estas ventajas se describen en detalle a continuación:

(a) Biodisponibilidad y carga de pastillas

NRC-NC-019 es un compuesto útil en el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML). Los pacientes que deben someterse a tratamientos contra cáncer tales como CML, generalmente deben tomar un gran numero de medicamentos diferentes de manera diaria. Esto significa que el paciente debe ingerir un gran

numero de diferentes tabletas, cápsulas y otras formas de dosis, en donde múltiples formas de dosis a menudo deben tomarse al mismo tiempo. Lo anterior conlleva a una compleja “carga de pastillas” sobre el paciente.

Así entonces, se hace deseable en tratamientos terapéuticos simplificar dicha carga de pastillas. Lo anterior es posible mediante la reducción del número de dosis orales requeridas y/o mediante la reducción del tamaño de la dosis oral administrada al paciente. Se ha encontrado que las dispersiones solidas de la presente invención ventajosamente permiten reducir la carga de pastillas.

En relación con la biodisponibilidad, la Solicitante proporciona el reporte experimental E1 aquí adjunto en el cual se confirma que la dispersión solida reclamada puede ser efectivamente utilizada para obtener una biodisponibilidad de NRC-AN-019 comparable a las obtenidas mediante las conocidas formulaciones SEDDS. La sección 1 del reporte E1 demuestra que es posible obtener una biodisponibilidad de NRC-AN-019 empleando una dispersión sólida, al menos tan buena como las obtenidas empleando una formulación SEDDS. De hecho, el promedio total del área bajo la curva (AUC) para las dispersiones solidas de la presente invención es mayor a aquel obtenido en formulaciones SEDDS (4916.7 ng.hr/mL vs 4425.8 ng.hr/mL).

Así mismo, la sección 2 del reporte E1 confirma que una biodisponibilidad aceptable de NRC-AN-019 cuando se emplea una formulación en forma de dispersión solida de la presente invención, es también observada en un modelo de ratas para un amplio rango de dispersiones solidas (dosificadas a 40 mg/kg) comparado con el rango de formulaciones SEDDS (dosificadas a 20 mg/kg).

Es de notar que la dosis presente en la formulación de dispersión sólida administrada en los ejemplos comparativos descritos en E1 es el doble a aquellas presentes en las formulaciones SEDDS (28 mg/kg vs 14 mg/kg en el modelo Beagle, o 40 mg/kg vs 20 mg/kg en el modelo de ratas). No obstante, los presentes inventores han encontrado que las dispersiones solidas permiten un incremento significativo en la carga del fármaco comparado con las formulaciones SEDDS. El reporte experimental E2 aquí adjunto, muestra que es posible alcanzar una carga

de fármaco de más del 8% en peso para NRC-AN-019 empleando una formulación de dispersión sólida, mientras que la carga de fármaco máxima para formulaciones SEDDS es de aproximadamente 1% en peso. Por tanto, la dispersión sólida de la presente invención permite al menos un incremento de ocho veces en el porcentaje en peso de carga de fármaco para NRC-AN-019 comparado con las formulaciones SEDDS divulgadas en D1.

De acuerdo con lo anterior, las dispersiones sólidas permiten obtener la misma biodisponibilidad alcanzada en las formulaciones SEDDS, pero empleando una forma de dosis que es aproximadamente un cuarto del tamaño. En otras palabras, el aumento de ocho veces en la carga del fármaco permite la administración del doble de la dosis en solo un cuarto del peso de la dosis (aproximadamente un cuarto del volumen). Por tanto, una única forma de dosis puede ser reducida a un cuarto del tamaño, cambiando de una formulación SEDDS divulgada en D1 a una dispersión sólida de acuerdo con la presente invención.

Por las razones anteriores, la dispersión sólida de la presente invención sustancialmente reduce la “carga de pastillas” sobre un paciente, cuando es comparada con las formulaciones SEDDS en D1.

(b) Palatabilidad

Es deseable que las formas de dosis orales tengan un sabor agradable, o al menos que estas no tengan un sabor repudiable. Esto es importante particularmente en medicaciones oncológicas, ya que es conocido en la técnica que los efectos secundarios más frecuentes en terapias contra el cáncer comprenden náusea y vómito.

Tal como se explica en la sección 3 del reporte E1, las formulaciones SEDDS divulgadas en D1 tienen problemas significativos de palatabilidad dado que los pacientes reportaron experimentar un sabor desagradable, que incluso podría llevar al vómito. Por el contrario, las formas de dosis que comprenden las dispersiones sólidas de la presente invención no sufrieron de esta desventaja.

(c) Estabilidad

Los presentes inventores encontraron que las dispersiones sólidas que comprenden NRC-AN-019 son estables por prolongados periodos de tiempo. El ejemplo 93 y las figuras 3 a 6 en el Capítulo Descriptivo demuestran que el NRC-AN-019 permanece en la misma forma sólida durante el almacenamiento de la dispersión sólida, lo cual confirma que las dispersiones solidas que comprenden NRC-AN-019 son resistentes a descomposición o recristalización del ingrediente activo luego de al menos seis meses, incluso bajo condiciones aceleradas de estudio.

Desde entonces, los presentes inventores encontraron que las dispersiones solidas son mas estables que las formulaciones SEDDS y que las mismas permanecen estables luego de ser almacenadas por tres años, tal como se muestra en el reporte experimental E3 adjunto a este memorial. En contraste, las formulaciones SEDDS presentaron degradación del ingrediente activo luego de dos años de almacenamiento. Lo anterior confirma que la dispersión solida reclamada es excepcionalmente estable, y aún, más estables que las formulaciones SEDDS divulgadas en D1.

Con base en lo anterior, se hace posible afirmar que la formulación de dispersión solida aquí reclamada proporciona una forma de dosis que reduce la carga de pastillas en el paciente, que además es agradable al sabor y es altamente estable.

En cuanto al arte previo citado por el Examinador, deseo poner en evidencia que ni D1 ni D2 sugieren que una dispersión solida pueda alcanzar una carga de fármaco en base porcentual de peso de NRC-AN-019 que sea ocho veces mayor que la carga máxima de fármaco presente en una formulación SEDDS que comprenda NRC-AN-019, y la cual pueda, por tanto, reducir sustancialmente la carga de pastillas sobre un paciente sin presentar problemas de palatabilidad.

Por un lado, D1 recita únicamente una formulación SEDDS liquida de base lipídica. Allí no hay ninguna sugerencia de que sea posible formular NRC-AN-019 en forma de dispersión sólida, ni tampoco que el mismo proporcione una reducción de carga de pastillas, palatabilidad mejorada y estabilidad prolongada.

Por otro lado, D2 corresponde a un artículo de revisión bibliográfica sobre dispersiones sólidas en el cual no hay ninguna sugerencia acerca del incremento de ocho veces en la carga del fármaco, ni tampoco acerca de la reducción concomitante en la carga de pastillas que puede ser alcanzado para una formulación de NRC-AN-019 en forma de dispersión sólida, comparado con aquellas formulaciones SEDDS divulgadas en D1. De hecho, D2 explica en el párrafo puente entre las Páginas 57 y 58 que una *“preocupación frecuente”* con las dispersiones sólidas es *“la cantidad de portador necesaria para facilitar el incremento requerido en la velocidad de liberación”* y que *“la cantidad de dispersión requerida para administrar la dosis usual del medicamento puede ser demasiado alta para producir una tableta o capsula que pueda ser fácilmente ingerida”* (énfasis adicionado). De acuerdo con lo anterior, D2 explícitamente no motivaría a una persona normalmente versada en la materia a desarrollar la dispersión sólida de la presente invención con el fin de reducir el tamaño de la forma de dosis y así dar cumplimiento con los requerimientos del paciente.

Con base en los argumentos anteriormente expuestos, la presente invención no sería obvia para para una persona normalmente versada en la materia y por tanto la misma reviste de nivel inventivo.

VI. PETICIÓN

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones;

2. Reportes experimentales E1 (Biodisponibilidad y Cumplimiento de requerimientos del paciente), E2 (Carga de Fármaco) y E3 (Estabilidad), con su traducción al español;
3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-17766-0841-0006-7

LAC\LAC\ID-306148\WPC17766