

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0011686

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIONES INYECTABLES
FISIOLÓGICAMENTE BALANCEADAS DE FOSNETUPITANT

Solicitante: HELSINN HEALTHCARE SA

Fecha de solicitud: 29 de octubre de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, 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 5697, notificado el 20 de mayo de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 24 reivindicaciones, en donde se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 14, 17 y 20;
- se eliminan las modalidades opcionales de las antiguas Reivindicaciones 1, 7, 8, 13 y 15;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 6 y 7 que reclaman las modalidades opcionales de la antigua Reivindicación 1;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 10 y 11 que reclaman las modalidades opcionales de la antigua Reivindicación 8;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 17 y 18 que reclaman las modalidades opcionales de la antigua Reivindicación 13;
- se agrega la nueva Reivindicación 20 que reclama la modalidad opcional de la antigua Reivindicación 15;

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 el término “*aproximadamente*” del Capítulo Reivindicatorio y se agrega la expresión “(o $\pm$ 5% de este valor)” en cada lugar donde se encontraba dicho término, lo cual encuentra soporte en la página 5, líneas 9 a 16 del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la nueva Reivindicación 23 la cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 17;
- se actualiza la numeración y las dependencias de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Estas modificaciones se ajustan al 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.

II. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El Examinador señala que la Reivindicación 20 no es patentable ya que se encuentra caracterizada únicamente por un uso. En respuesta, llamo respetuosamente la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial en donde la Reivindicación 20 ha sido eliminada. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En primer lugar, quisiera resaltar que el término “*opcionalmente*” fue eliminado por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial y las modalidades opcionales fueron incluidas como reivindicaciones dependientes. Asimismo, quisiera señalar que el término “*aproximadamente*” fue eliminado y se incluyó la expresión “(o $\pm$ 5% de este valor)”, la cual aclara el rango en el que pueden variar los valores reclamados. Por lo tanto, solicito amablemente que se tengan por superadas las objeciones al respecto.

Ahora bien, en cuanto al resultado a alcanzar de la antigua Reivindicación 6 (nueva Reivindicación 5), quisiera señalar que éstos son permitidos de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC)

siempre y cuando la invención se encuentre debidamente definida por sus características estructurales esenciales.¹ Así las cosas, la composición reclamada en la Reivindicación 7 se encuentra claramente definida mediante sus características estructurales, debido a su dependencia de la Reivindicación 1. Por lo tanto, la expresión objetada el Examinador no solo es aceptable de acuerdo con la misma Guía de la SIC, sino que permite entender con mayor claridad la invención. De esta manera, considero superada la objeción al respecto.

Por último, en cuanto a la Reivindicación 17, quisiera señalar que esta fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio y la modalidad reclamada fue incluida en la nueva Reivindicación 23, en donde ahora se reclama un vial estéril sellado que contiene la formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, lo cual corresponde a una modalidad dentro del alcance de la invención a la que el solicitante tiene derecho.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto y el Capítulo Descriptivo 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. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Ruzza C. et al. ²	<i>“In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant”</i>	03 de abril de 2015
D2	US 2006/0167072	<i>“Liquid pharmaceutical formulations of palonosetron”</i>	27 de julio de 2006

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8

² Chiara Ruzza et al., «In Vitro and in Vivo Pharmacological Characterization of Pronetupitant, a Prodrug of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Netupitant», *Peptides* 69 (July 2015): 26-32, <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.03.021>.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

En primer lugar, quisiera señalar que la presente invención se refiere a Una formulación inyectable de fosnetupitant, líquida o liofilizada, que comprende:

- a) fosnetupitant o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;
- b) hidróxido de sodio;
- c) edetato de disodio; y
- d) manitol.

Teniendo claro el alcance de la materia reclamada, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía de la SIC sobre el método problema-solución, a continuación, expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

D1 solo se refiere a un artículo de investigación que evalúa la actividad farmacológica del Pronetupitant (fosnetupitant) (Resumen). En particular, D1 muestra estudios farmacocinéticos en donde la administración de fosnetupitant fue hecha de manera intravenosa junto con 5% de glucosa (página 28, columna izquierda, segundo párrafo). Sin embargo, dicha formulación es completamente diferente a la reclamada en la presente invención ya que el único componente en común es el fosnetupitant. De hecho, D1 no divulga el desarrollo de ningún tipo de formulación o composición que comprenda los excipientes específicos: hidróxido de sodio, edetato de disodio (EDTA) y manitol, tal y como se reclama en la Reivindicación 1.

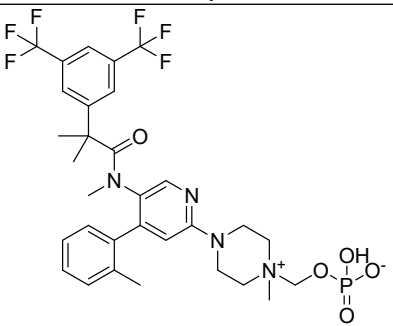
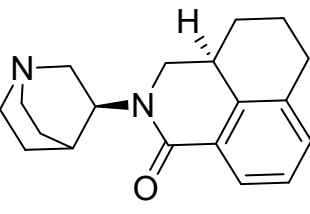
De esta manera, D1 no se enfoca en el desarrollo de formulaciones de fosnetupitant sino en su estudio farmacológico. Por lo tanto, contrario a la opinión del Examinador, D1 no sería relevante para el estudio de la presente invención.

El efecto técnico asociado a la inclusión de los excipientes específicos de la presente

invención, tal y como fue reconocido por el Examinador, es el proporcionar formulaciones estables de fosnetupitant, lo cual puede ser evidenciado en los datos de los Ejemplos 1 a 4 de la presente invención. Más específicamente, el Ejemplo 3 muestra el efecto del EDTA en prevenir la conversión temprana de fosnetupitant a netupitant formulaciones líquidas. Adicionalmente, los Ejemplos 4 y 6 evidencian la estabilidad de formulaciones liofilizadas de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, las diferencias de la presente invención con el arte previo más cercano seleccionado por el Examinador resuelven el problema técnico planteado por la presente invención, el cual corresponde a: ¿cómo modificar la formulación de FOSNETUPITANT de D1 para reducir su degradación y mejorar su estabilidad?

La solución reclamada en la presente invención no podría haberse derivado de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2. Particularmente, D2 revela formulaciones estables de clorhidrato de PALONOSETRON, que comprenden manitol, EDTA, un buffer citrato e hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (párrafo [0045]). De esta manera, una persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema planteado por la presente invención no hubiera encontrado motivación alguna en D2 para seleccionar los excipientes EDTA, manitol e hidróxido de sodio con el fin de mejorar la estabilidad de formulaciones de FOSNETUPITANT.

De hecho, es ampliamente conocido que la susceptibilidad a la degradación o la inestabilidad de un compuesto esta conectada con las rutas de degradación, las cuales dependen estrictamente de la estructura molecular de un compuesto. En el presente caso, el palonosetron contenido en las formulaciones de D2 **tiene una estructura molecular completamente diferente** al fosnetupitant de la formulación divulgada en D1, tal y como se puede observar a continuación:

Fosnetupitant	Palonosetron
	

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no podría haber tenido ninguna suposición o expectativa lógica de que la elección de excipientes desarrollados para una formulación de palonosetron en D2, podría mejorar la estabilidad de una formulación que comprende fosnetupitant. Particularmente, los diferentes perfiles de estabilidad de las dos moléculas son incluso confirmados por el hecho de que en D2 se alienta a incluir en las composiciones un buffer citrato (párrafos [0043] y [0045] a [0046], Formulaciones I y II), mientras que en el Capítulo Descriptivo de la presente invención se reporta que la inclusión de buffers causa una mayor hidrólisis del ingrediente activo (fosnetupitant) (Ejemplo 2). Por lo tanto, la mejora de estabilidad obtenida por la presente invención es **inesperada** a partir del arte previo citado por el Examinador.

Asimismo, vale la pena resaltar que el efecto del EDTA en la composición reclamada es particularmente inesperado, ya que este agente quelante es normalmente usado para atrapar metales libres presentes en una concentración de partes por millón en soluciones, los cuales catalizan reacciones de oxidación no deseadas. Sin embargo, en la presente invención, se encontró que el EDTA previene la conversión prematura de fosnetupitant en netupitant, lo cual corresponde a una reacción de hidrólisis del tipo no oxidativa, la cual no es causada por iones metálicos. Este efecto es crítico ya que el netupitant, comparado con el fosnetupitant, tiene una menor solubilidad, tiende a precipitarse en solución y produce daño en el tejido en el sitio de inyección. Por lo tanto, prevenir la ocurrencia de dichos eventos tiene una gran importancia inventiva.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”.³

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección

³ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado⁴. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia no hubiera encontrado ninguna enseñanza o sugerencia en D1 o en D2 para incluir manitol, EDTA e hidróxido de sodio en composiciones de fosnetupitant esperando una mejorar su estabilidad.

Asimismo, considero que las Reivindicaciones 2 a 24 también son inventivas, pues estas presentan todas y cada una de las características técnicas de la Reivindicación 1 y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

Finalmente, deseo añadir que la presente invención ha sido concedida por la Oficina de Patentes Europea (EPO) (EP3435980B1) en donde se reconocieron los requisitos de patentabilidad a la luz de documentos similares al arte previo citado para la presente solicitud. Ahora bien, a pesar de que las concesiones en otras jurisdicciones no tienen un carácter vinculante que obligue a la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a conceder una patente en Colombia, es importante resaltar que los estándares de patentabilidad son semejantes a nivel mundial y las concesiones en otros países sí dan luces e indicios de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

VI. PETICIÓN

1. Puesto 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. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito se requiera un examen de fondo adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016.

⁴ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 24 reivindicaciones.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-14871-0841-0012-6

CYD\CYD\ID-306922\WPC14871

No. M-2020-306922\CYD