

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

Señor:
HELSINN HEALTHCARE SA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“FORMULACIONES INYECTABLES FISIOLÓGICAMENTE BALANCEADAS DE FOSNETUPITANT”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/063268

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de junio de 2017.

PRIORIDAD: US 62/345,942 6 de junio de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 27 de julio de 2020, bajo el número NC2018/0011686, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 24 del radicado N° NC2018/0011686 del 27 de julio de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar nuevas dosis y formulaciones intravenosas de fosnetupitant en la distribución clínica y comercial para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de neuroquinasa 1 (NK1), incluyendo náuseas, emesis y náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formulaciones inyectables de fosnetupitant con estabilidad mejorada, solubilidad, menor degradación y mejorada tolerancia fisiológica en el tratamiento de enfermedades moduladas por el receptor NK1.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 5 no es clara, ya que la expresión “es isotónica” es un resultado a alcanzar y no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.



Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

- La reivindicación 23 no es clara, ya que la expresión “en un vial estéril sellado” no define la composición ya que una composición no se caracteriza por el envase que la contiene. Se sugiere eliminar dicha expresión ya que las reivindicaciones de una composición se deben caracterizar un producto por su forma o constitución y las partes que lo componen.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Ruzza C., et al., <i>Peptides</i>	“In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant”	03 de abril de 2015
D3	WO 2014/005606	“Stable injectable pharmaceutical composition of neurokinin 1 receptor antagonist and process for preparation there of”	09 de enero de 2014

El documento D1¹ divulga un nuevo compuesto, Pronetupitant, profármaco del Netupitant que es administrado por vía intravenosa y ha demostrado in vitro como un antagonista selectivo de NK1 más potente que Netupitant (Resumen), el Pronetupitant (DCI Fosnetupitant) es un profármaco de fosfato de metileno de Netupitant (pág. 26, col. der., lín. 6-8).

El documento D3² divulga una formulación inyectable estéril de liberación controlada en forma de solución, suspensión para administración intramuscular o subcutánea que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de NK1, en particular Aprepitant o Fosaprepitant o sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se divulga un proceso para desarrollar tales formulaciones (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “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” (Radicado N° NC2018/0011686 del 27 de julio de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
----------------------------	----	----

¹ Ruzza, C., et al. (2015). In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant. *Peptides*, 69, 26-32. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978115000881>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046826407/publication/WO2014005606A1?q=WO%202014%2F005606>.

Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

Una formulación inyectable de fosnetupitant, líquida o liofilizada, que comprende:	Administración intravenosa de Pronetupitant (Resumen):	Composición farmacéutica de liberación controlada por vía intramuscular o subcutánea administración que comprende (pág. 19, reiv. 1):
a) fosnetupitant o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo;	Pronetupitant (0,1 mg / kg; 1 mg / kg y 10 mg / kg, i.v.) (pág. 28, col. izq., línea 10). Pronetupitant 13.16 mg / kg por bolo intravenoso (pág. 28, col. izq., lín. 18 - 22). Pronetupitant cuyo DCI es Fosnetupitant (pág. 26, col. der., lín. 6-8).	Aprepitant o Fosaprepitant o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado o metabolito del mismo, como ingrediente activo (pág. 19, reiv. 1).
b) hidróxido de sodio; c) edetato de disodio; y d) manitol	No menciona	Hidróxido de sodio (pág. 5; lín. 31). Edetato de disodio (pág. 8; lín. 9) Manitol (pág. 7; lín. 49).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la administración intravenosa de fosnetupitant profármaco del Netupitant (Resumen) para el tratamiento del vómito y náusea inducida por quimioterapia (pág. 26, col. Izq., línea 8), este documento también divulga que el fosnetutipant ha demostrado in vitro ser un antagonista selectivo de NK1 más potente que Netupitant (Resumen) y que al ser un profármaco de fosfato de metileno de Netupitant tiene mejor solubilidad en agua lo que lo hace más adecuado para diseñar una formulación que puede ser administrada por vía intravenosa (pág. 26, col. der., lín. 3- 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la formulación de la solicitud además comprende hidróxido de sodio, edetato de disodio; y manitol.

El efecto que se logra al incluir hidróxido de sodio, edetato de disodio; y manitol es disminuir la degradación y mejorar la estabilidad de la formulación. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de disminuir la degradación y mejorar la estabilidad de la formulación?

Sin embargo, el incluir hidróxido de sodio, edetato de disodio; y manitol para disminuir la degradación y mejorar la estabilidad ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a formulación inyectable estéril de liberación controlada en forma de solución, suspensión para administración intramuscular o subcutánea que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor NK1, en particular Aprepitant o Fosaprepitant, sus sales, derivados o metabolitos farmacéuticamente aceptables de los mismos (resumen), los cuales tienen una similitud estructural con fosnetupitant. Donde la solución o suspensión inyectable de liberación controlada acuosa de estas moléculas, puede incluir agentes de ajuste del pH como el hidróxido de sodio (pág. 5, lín. 27 – 32), agentes quelantes como el edetato disódico (pág. 8, lín. 6 – 12) y agentes de tonicidad como el manitol (pág. 7; lín. 47 – 49), con el propósito de proveer una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo como Aprepitant o Fosaprepitant con menos degradación y en consecuencia, es más estable de lo que lo hace por sí solo o en composiciones conocidas (pág. 3, lín. 25 – 28).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir hidróxido de sodio, edetato de disodio; y manitol para disminuir la degradación y mejorar la estabilidad de la composición farmacéutica del documento D3 en la

Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D3 menciona que la composición es isotónica (pág. 5, lín. 41), y tiene agentes ajustadores de pH los cuales se emplean en una cantidad específica para ajustar el valor de pH de aproximadamente 6 a alrededor de 8, de preferencia a 7 (pág 5, lín. 19 - 20) y que uno de los dichos agentes ajustadores de pH de preferencia es ácido clorhídrico (pág. 5; lín. 31 – 32).

Las reivindicaciones dependientes 3, 5, 7, 11 y 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Ruzza C., et al., <i>Peptides</i>	1, 3, 5, 7, 11 y 21	Nivel Inventivo
D3	WO 2014/005606	1, 3, 5, 7, 11 y 21	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“aporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 24 reivindicaciones, en donde la antigua reivindicación 20 ha sido eliminada ya que era relativa a un uso, el término opcionalmente fue eliminado por completo”,* también afirma que *“las modalidades opcionales fueron incluidas como reivindicaciones dependientes. Asimismo, quisiera señalar que el término aproximadamente fue eliminado y se incluyó la expresión ($0 \pm 5\%$ de este valor)”*. También argumenta que *“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”,* y sostiene que *“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”*

Al respecto, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0011686 del 27 de julio de 2020, la reivindicación 5 no es clara, ya que la expresión *“es isotónica”* es un resultado a alcanzar y no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto. Aunque dicha característica puede estar presente en las reivindicaciones, no le puede dar novedad ni nivel inventivo a un producto, dado que cuando se reivindica una composición, en este caso inyectable, la isotonicidad sirve para entender la interrelación entre los elementos que conforman la composición, pero no es un elemento esencial que



Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

pueda definir la composición.

Con respecto a la reivindicación 23 no es clara, ya que la expresión “en un vial estéril sellado” no define la composición ya que una composición no se caracteriza por el envase que la contiene. Se sugiere eliminar dicha expresión ya que las reivindicaciones de una composición se deben caracterizar un producto por su forma o constitución y las partes que lo componen.

Argumentos respecto a D1

El solicitante sostiene que “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) (...). 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”. También afirma que “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”, el solicitante concluye que “es ampliamente conocido que la susceptibilidad a la degradación o la inestabilidad de un compuesto está 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, 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”.

Al respecto, este Despacho manifiesta que de acuerdo al capítulo reivindicatorio modificado radicado N° NC2018/0011686 del 27 de julio de 2020, con respecto al documento D2 al solicitante le asiste la razón. Sin embargo, el documento D1 divulga administración intravenosa de Pronetupitant cuyo DCI es Fosnetupitant profármaco del Netupitant (Resumen) y que al ser un profármaco de fosfato de metileno de Netupitant tiene mejor solubilidad en agua lo que lo hace más adecuado para diseñar una formulación que puede ser administrada por vía intravenosa (pág. 26, col. der., líneas 3-7) que junto a las enseñanzas del documento D3, que divulga una formulación inyectable estéril de liberación controlada en forma de solución o suspensión que comprende Aprepitant o Fosaprepitant (resumen), los cuales son antagonistas del receptor NK1 similares estructuralmente al Fosnetupitant, y que además pueden incluir agentes de ajuste del pH como el hidróxido de sodio (pág. 5, lín 27 – 32), agentes quelantes como el edetato disódico (pág. 8, lín 6 – 12) y agentes de tonicidad como el manitol (pág. 7; lín 47 – 49) con el propósito de que dicha formulación inyectable se degrade menos o lo haga más lentamente de lo que lo hace por sí sola o en productos farmacéuticos conocidos (pág. 3, lín 25 – 28); la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir hidróxido de sodio, edetato de disodio; y manitol para disminuir la degradación, y en consecuencia mejorar la estabilidad de moléculas de las formulaciones del documento D3 en la formulación de D1, por lo cual se considera que las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 11 y 21 de la solicitud, no tienen nivel inventivo.



Oficio N° **12196** de **28 de septiembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0011686		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. (Eliminar toda la fila para solicitudes nacionales) PCT/EP2017/063268		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 1 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 06/06/2016				Prioridad X			Presentación		
Solicitante HELSINN HEALTHCARE SA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 24
Palabras clave utilizadas	Fosnetupitant, NK-1 antagonist, palonosetron, sodium hydroxide; disodium edetate, hydrochloric acid and manitol.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/08, A61K 9/19, A61K 47/26, A61K 31/675
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US 8426450	23/04/2013	-	-	A
	US 2006/167072	27/07/2006	-	-	A
	Ruzza, C., et al	03/04/2015	1, 3, 5, 7, 11 y 21	Resumen pág. 26, col. der., líneas 6-8 pág. 26, col. der., líneas 3-7 pág. 26, col. Izq., línea 8 pág. 28, col. izq., línea 10 pág. 28, col. izq., líneas 18 – 22	Y
	Ruzza, C., et al. (2015). In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant. Peptides, 69, 26-32				
Patbase	US 2012/0064153	15/03/2012	-	-	A
Espacenet	WO 2014/005606	09/01/2014	1, 3, 5, 7, 11 y 21	resumen, pág. 3 Lin 25 – 28, pág 5, lín 41, pág. 5, lín 27 – 32, pág. 8, lín 6 – 12, pág. 7; lín 47 – 49, pag. 19, reiv. 1.	Y
	WO 2013/057554	25/04/2013	-	-	A
	US 5512570	30/04/1996	-	-	A
	US 6593472	15/07/2003	-	-	A
	US 7211579	01/05/2007	-	-	A

⁽²⁾ Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	

Oficio N° 12196 de 28 de septiembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011686

“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 12/08/2020	
Examinador: Diana Patricia Rey Padilla	