

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

Señor(a)
ABIDE THERAPEUTICS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA QUE COMPRENDE CARBOXILATO 1, 1, 1, 3, 3, 3-HEXAFLUOROPROPAN-2-IL) -4-(2-(PIRROLIDIN-1-IL)-4-(TRIFLUOROMETIL) BENCIL) PIPERAZINA-1”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/061871

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de noviembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/423,124 16 de noviembre de 2016.
US 62/545,857 15 de agosto de 2017.

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 19 de octubre de 2020, bajo el número NC2019/0005070, 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 6 del radicado N° NC2019/0005070 del 19 de octubre de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones de moduladores de la enzima monoacilglicerol lipasa (MAGL), la cual es responsable de hidrolizar endocannabinoides tal como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas en forma de dosificación sólida que comprende carboxilato 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) bencil) piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.



Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

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	US2015018335	“Carbamate compounds and of making and using same”	15 de enero de 2015
D2	US20100015225	“solid dispersion of a neurokinin antagonist”	21 de enero de 2010

El documento D1¹ divulga compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un ingrediente activo (Resumen, pág. 36, párr. [0157]-[0159]; pág. 36, párr. [0167]; pág. 37, párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden un antagonista de la neuroquinina, en particular amida de un acilaminoalquenilamida (Resumen, pág. 1, párr. [0007]; pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0028]-[0029]; pág. 4, párr. [0043]; párr. [0049]; párr. [0053]; párr. [0056]; pág. 5, [0062], tabla 1; párr. [0066]; pág. 7, párr. [0077]).

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

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida (...)” (Radicado N° NC2019/0005070 del 19 de octubre de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:	Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida: (Resumen, pág. 36, párr. [0157]-[0159]; pág. 36, párr. [0167]; pág. 37, párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).	Formulaciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden: (Resumen, pág. 1, párr. [0007]; pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0028]-[0029]; pág. 4, párr. [0043]; párr. [0049]; párr. [0053]; párr. [0056]; pág. 5, [0062]; tabla 1, párr. [0066]; pág. 7, párr. [0077], Tabla 10).
a. 1 mg - 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo	Carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1 (Reiv. 29, compuesto 52).	1 mg – 60 mg de un antagonista de la neuroquinina (pág. 4, párr. [0056]).
b. 50 mg – 175 mg de celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina (pág. 36, párr.[0162]).	33 mg – 170 mg de celulosa microcristalina (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10).
c. 6 mg – 15 mg de croscarmelosa sódica	No menciona	10 mg de desintegrante (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10; párr. [0041]).
d. 0.5 mg – 2.5 mg de estearato de magnesio	No menciona	2 mg de estearato de magnesio (pág. 4, párr. [0066]).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2015018335A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20150115&DB=&locale=en_EP

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2010015225A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20100121&DB=&locale=en_EP

Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un ingrediente activo (Resumen, pág. 36, párr. [0157]-[0159]; pág. 36, párr. [0167]; pág. 37, párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consiste en las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

No se evidencia un efecto asociado al incluir las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, puesto que no hay un cambio en la actividad, es decir, la solicitud se refiere a una formulación farmacéutica que comprende carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1, donde dicho principio activo es un modulador MAGL para el manejo de enfermedades tales como: dolor neuropático, dolor inflamatorio, epilepsia, esclerosis múltiple, entre otras; esta misma actividad había sido revelada en el documento D1 (Pág. 34, Párr. [141]-[143]).

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 obtener una formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir las cantidades de los componentes y del principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a composiciones farmacéuticas en forma de dispersión sólida que comprenden un antagonista de la neuroquinina, en particular amida de un acilaminoalquenilamida, en donde la formulación comprende excipientes comúnmente empleados (Resumen, pág. 1, párr. [0007]; pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0028]-[0029]; pág. 4, párr. [0043]; párr. [0049]; párr. [0053]; párr. [0056]; pág. 5, [0062], tabla 1; párr. [0066]; pág. 7, párr. [0077], Tabla 10).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las cantidades de los componentes y principio activo de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que la composición farmacéutica comprende 30 mg a 200 mg o 50 mg a 175 mg de un agente de relleno seleccionado de celulosa (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10). Aunque el documento D2 menciona que la composición farmacéutica comprende 10 mg de desintegrante (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10; párr. [0041]), resulta obvio para la persona medianamente versada en la materia emplear como desintegrante la croscarmelosa sódica, ya que es conocida y ampliamente utilizada en la industria³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

3

https://books.google.com.co/books/about/Handbook_of_Pharmaceutical_Excipients.html?hl=es&id=3q6qPwAACAAJ&redir_esc=y



Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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	US2015018335	1 a 6	Nivel inventivo
D2	US20100015225	1 a 6	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “(...) *las diferencias entre la presente invención y D1 son la combinación específica y las cantidades de los excipientes usados (...) D1 no proporciona ninguna enseñanza o motivación sobre cómo suministrar una formulación de alta estabilidad (...)*”.

Se aclara que el documento D1 divulga una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida cuyo principio activo es carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1 (Reiv. 29, compuesto 52), que contiene excipientes convencionales para este tipo de formulaciones, tal como la presente solicitud por ejemplo: la celulosa microcristalina, desintegrantes, lubricantes (Pág. 36, Párr. [158]-[159]); de hecho, el documento D2 anticipaba la utilización de este tipo de excipientes en composiciones de dispersión sólida (Resumen, pág. 1, párr. [0007]; pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0028]-[0029]; pág. 4, párr. [0043]; párr. [0049]; párr. [0053]; párr. [0056]; pág. 5, [0062]; tabla 1, párr. [0066]; pág. 7, párr. [0077], Tabla 10); asimismo, contrario a lo que afirma el solicitante, los documentos D1 y D2 sí anticipan la utilización de los excipientes de la formulación de la presente solicitud, por ende, resulta obvio lograr una formulación de alta estabilidad.

En cuanto a las cantidades de los excipientes, la formulación de la presente solicitud resulta obvia para una persona medianamente versada en la materia porque el documento D2 también menciona que la celulosa microcristalina puede estar en el rango de 33 mg – 170 mg de (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10), el desintegrante se puede utilizar en una cantidad de 10 mg (pág. 7, párr. [0077], Tabla 10; párr. [0041]) y el estearato de magnesio se puede utilizar en una cantidad de 2 mg (pág. 4, párr. [0066]). Estas cantidades y las de la presente solicitud están acorde con el Handbook de Excipientes, documento en el cual se encuentran los excipientes aprobados para la elaboración de formulaciones farmacéuticas y en las cantidades permitidas³.

Argumentos respecto a D2

El solicitante señala que “(...) *si el experto en la materia observara D2, aprendería que la composición consta de cpd 2 y un portador. Ninguno de los ejemplos en D2 describe*

3 Ibidem

Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

todos los elementos reclamados en la reivindicación 1 o enseña el efecto sorprendente relacionado con los mismos (...)".

Se aclara que el documento D2 no tiene todos los elementos del objeto reivindicado en la presente solicitud, porque en ese caso afectaría el requisito de novedad de esta, sin embargo, menciona varios de los excipientes que se utilizan en formulaciones como las de la presente solicitud, así las cosas, sugiere junto con las enseñanzas de D1 la utilización de dichos excipientes en formulaciones de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil) bencil) piperazina-1.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo o novedad

El solicitante indica que "(...) *En el Anexo 1 se describe un resumen de un estudio de estabilidad de las cápsulas (...) utilizado en el ejemplo 3. Como se ve en el cuadro del Anexo 1, el ensayo de estabilidad se lleva a cabo durante 45 meses con los criterios de aceptación que se muestran en la segunda columna (...)*".

Se aclara que los principios básicos que debe cumplir una formulación farmacéutica son principalmente: que sea estable, que sea eficaz y que no sea tóxico. En este caso, los estudios de estabilidad anexados por el solicitante, son los esperados para este tipo de formulaciones que, como ya se indicó, contienen excipientes conocidos y aprobados para utilizarse en la elaboración de formulaciones farmacéuticas, además, en las cantidades dentro de los rangos permitidos. Por tanto, se reitera que no se evidencia un efecto asociado al incluir las cantidades de los componentes de la formulación y los excipientes: croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, así que las formulaciones de la presente solicitud no tienen nivel inventivo.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0005070		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/061871		15 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16/11/2016				X					
Solicitante									
ABIDE THERAPEUTICS, INC.									
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	1-6
Palabras clave utilizadas	FORMULATION, COMPOSITION, CARBOXILATE, PIPERAZINE, MAGL
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/445, C07D 213/55, C07D 295/182
	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	US201000015225	21/01/2010	1-6	Resumen, pág. 1, párr. [0007]; pág. 2, párr. [0027]; pág. 3, párr. [0028]-[0029]; pág. 4, párr. [0043]; párr. [0049]; párr. [0053]; párr. [0056]; pág. 5, [0062] tabla 1; párr. [0066]; pág. 7, párr. [0077]	Y
	US20140163068	12/06/2014	-	-	A
	US20150313843	5/11/2015	-	-	A
IS/Patbase	US2015018335	15/01/2015	1-6	Resumen, pág. 36, párr. [0157]-[0159]; pág. 36, párr. [0167]; pág. 37, párr. [0170]; reivindicación 29, compuesto 52	Y
Patbase	US2016272602	22/09/2016	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽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		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha					

Oficio N° 14289 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0005070

de presentación internacional o en fecha posterior. “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.	razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “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: (22/10/2020)	
Examinador: LINA PATRICIA FORERO TOBARIA	