

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 SEGUNDO 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 12196, notificado por fijación en lista el 29 de septiembre de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 19 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 27 de julio de 2020 en respuesta al primer examen de patentabilidad, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 4, 5 y 23 del Capítulo Reivindicatorio;
- la Reivindicación 1 modificada contiene la materia de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, de manera que ahora se define la sal únicamente como cloruro clorhidrato de fosnetupitant y el pH de la formulación en un rango de 7,0 a 10;
- se limitan las sales de fosnetupitant a únicamente la sal cloruro clorhidrato de fosnetupitant en las Reivindicaciones 4 y 12 del Capítulo Reivindicatorio Modificado
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

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 LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

El Examinador considera que la Reivindicación 5 no es clara, ya que emplea la expresión “*es isotónica*”. Del mismo modo, considera que la Reivindicación 23 tampoco es clara ya que se usa la expresión “*en un vial estéril sellado*”, la cual no define la composición. A este respecto, llamo la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual se han eliminado estas dos Reivindicaciones, de manera que se evita el uso de lenguaje considerado poco claro. Por lo tanto, considero que las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud deben ser consideradas como superadas.

Con base en todo lo anterior, 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.

III. 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., Peptides	<i>“In vitro and in vivo pharmacological characterization of Pronetupitant, a prodrug of the neurokinin 1 receptor antagonist Netupitant”</i>	3 abril 2015
D3	WO 2014/005606	<i>“Stable injectable pharmaceutical composition of neurokinin 1 receptor antagonist and process for preparation thereof”</i>	9 enero 2014

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (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.

La presente invención se refiere a una formulación inyectable de fosnetupitant, líquida o liofilizada, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de fosnetupitant; hidróxido de sodio; edetato de disodio; y manitol, en donde dicha sal de fosnetupitant es la sal cloruro clorhidrato de fosnetupitant, y en donde la formulación tiene un pH de 8,5 a 9,5.

Según el análisis del Examinador, D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto que evalúa la actividad farmacológica de pronetupitant, que es un profármaco del antagonista de NK1 netupitant. Sin embargo, D1 solo divulga estudios farmacocinéticos en los que la administración de pronetupitant se realizó por vía intravenosa con glucosa al 5% (página 28, columna izquierda, segundo párrafo). D1 no describe el desarrollo de ningún tipo de formulación o composición que comprenda los excipientes específicos hidróxido de sodio, edetato de disodio y manitol.

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, consideramos acertada la apreciación del Examinador, en cuanto a que el efecto es la estabilidad mejorada de las formulaciones que contienen fosnetupitant, el cual se demuestra debidamente en los Ejemplos 1-4 de la Descripción. En particular, el Ejemplo 3 muestra el efecto del EDTA sobre la conversión de fosnetupitant en Netupitant en una formulación líquida, y los Ejemplos 4 y 6 evidencian la estabilidad de formulaciones liofilizadas de acuerdo con la presente invención.

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención*

proporciona?”¹ En el presente caso, y solo con fines de discusión debido a que, tal como se mencionó anteriormente, D1 no menciona formulaciones o composiciones, el problema técnico podría plantearse de la siguiente manera: *"¿Cómo modificar la formulación de D1 para disminuir su degradación y mejorar su estabilidad?"*

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia y que para ello el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico.²

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Lo anterior a la luz de las enseñanzas específicas de D1 y D3.

En primer lugar, dado que claramente D1 no contiene ninguna información sobre la producción de ninguna formulación, una persona medianamente versada en la materia no encontraría ninguna guía para obtener la materia reivindicada por la presente invención. Asimismo, D1 no menciona el uso de una sal cloruro clorhidrato de fosnetupitant, ni el pH necesario para obtener formulaciones estables del mismo. Sin embargo, el examinador considera que empleando las enseñanzas de D3, que de hecho describen composiciones con los constituyentes adicionales de la composición de acuerdo con la presente invención (es decir, hidróxido de sodio, edetato de disodio y manitol) en combinación con D1, si sería posible llegar a la composición reivindicada. Respetuosamente me permito diferir de esta afirmación por las siguientes razones.

En primer lugar, consideramos que la supuesta *"similitud estructural"* que menciona el Examinador del Aprepitant o Fosaprepitant de D3 con el Fosnetupitant no es correcta. Tal como se muestra en la Figura 1 a continuación, las únicas porciones equivalentes entre los compuestos de D3 y el Fosnetupitant de la presente invención son el grupo fosfato y el 1,3-bis-(trifluorometil)benceno ubicado en los extremos de las moléculas, todas las secciones adicionales son completamente diferentes, no solo en sus grupos funcionales,

¹ 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

² Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

sino también en términos de electronegatividad, densidad de carga, acidez y otras propiedades físicas y químicas, las cuales son de suma importancia para su actividad e interacciones con los demás compuestos de la formulación. No hay expectativas razonables ni sugerencias particulares en D3 para concluir que la adición de los mismos excipientes que permiten la estabilización del Aprepitant y Foseprepitant afectaría también positivamente a la estabilidad del cloruro clorhidrato de fosnetupitant de la presente invención.

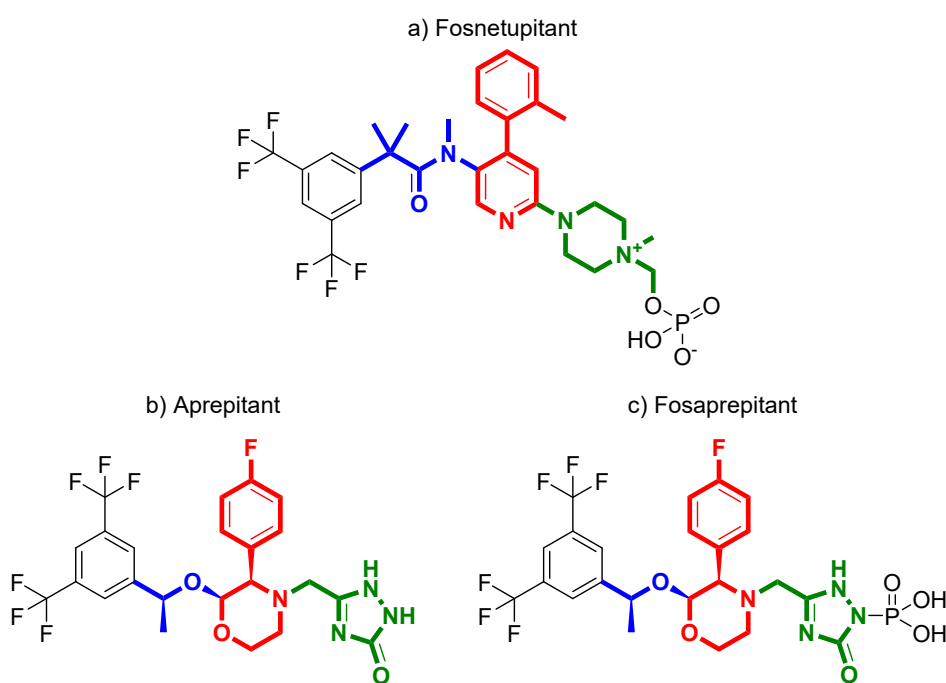


Figura 1. a) compuesto activo según la presente invención. b) y c) compuestos activos descritos en D3

La comparación de piridina con morfolina, tolueno con fluorobenceno y dimetilpiperazinio con 5-metil-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazolona es inexacta, porque estos compuestos tienen características fisicoquímicas muy diferentes, por lo que comparar directamente su estabilidad no es acertado. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no consideraría los excipientes útiles en la estabilización de Aprepitant o Foseprepitant como directamente extrapolables a composiciones con Fosnetupitant.

Adicionalmente, el hidróxido de sodio, el edetato de disodio y el manitol se mencionan en porciones dispersas de D3, dentro de una amplia lista de otros compuestos. Además, D3 no incluye ninguna composición ejemplificada con hidróxido de sodio, edetato de disodio o manitol, lo que hace incluso menos probable su consideración por parte de una persona versada en la materia en una composición específica, cambiando además el compuesto activo.

A pesar de las considerables diferencias entre la formulación de la presente invención y los documentos citados por el Examinador en el análisis de patentabilidad, la solicitante ha decidió limitar la invención de manera que se reclaman únicamente composiciones con cloruro clorhidrato de fosnetupitant, característica que el mismo Examinador consideró nueva e inventiva al no afectar la antigua Reivindicación 2. Del mismo modo, se ha incluido el rango de pH en el que se tiene una estabilidad optima de las composiciones.

Quisiera señalar finalmente que los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque aunque D3 menciona algunas características, D1 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D1 o D3 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D3, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención, las cuales en este caso particular son muy relevantes ya que estas diferencias, en particular las diferencias estructurales de los compuestos activos de D3, impediría claramente el uso directo de los excipientes en las formulación con el cloruro clorhidrato de fosnetupitant de la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

En el presente caso, la mera e inconexa mención de componentes en el estado de la técnica, no orienta inmediatamente al experto en la materia a obtener la invención con los efectos específicos reivindicados en la presente solicitud. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera al experto en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata el objeto reivindicado.

Por lo tanto, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. En el presente caso, nada en D1 o D3 hubiera llevado a la

persona normalmente versada en la materia a modificar la composición para resolver los problemas técnicos mencionados anteriormente.

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

En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva.

V. 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.

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

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **19** reivindicaciones.
2. Comprobante de pago de tasa por modificaciones voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908