

Señor

JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Expediente (Año-Exp) : **2018-NC2018/0011420**
Respuesta Oficio : **1413**
Nuestra Ref. : **1153-P**
Actuación : RESPUESTA EXAMEN DE FONDO (ART 45 D486)

MILENA MEJIA OSORIO, con domicilio en esta ciudad, con identificación CC 42.150.298 y TP 196.033, abogado titulado en ejercicio, obrando en calidad de apoderado del solicitante PHOSPLATIN THERAPEUTICS LLC según poder anexo al trámite administrativo de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento del Examen de patentabilidad del expediente del asunto emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos:

- **Titulo**

Se acepta modificar el Titulo de la solicitud, de acuerdo con las sugerencias del señor examinador, por lo tanto, en adelante será:



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

NUEVO TITULO PARA LA SOLICITUD:

“FORMULACIONES LÍQUIDAS DE FOSFAPLATINO QUE COMPREDEN PIROFOSFATO”.

- **Reivindicaciones (Art. 30 D486)**

El Sr. Examinador ha emitido objeciones por falta de claridad y errores tipográficos que ocasiona el no cumplimiento con lo establecido en el artículo 30 de la de la Decisión 486, por lo que el solicitante manifiesta:

- **Claridad**

Tal como lo expresa el examinador respecto de algunas enmiendas formales, incluyendo la corrección de errores tipográficos, acompañamos un nuevo pliego reivindicatorio, en el que se ha realizado la enmienda solicitud en la cláusula 1.

Con respecto a la cláusula 13, por error tipográfico en referirnos a: *“de acuerdo con la reivindicación 122”*, también es corregido, con el pliego reivindicatorio actual.

En virtud de los argumentos brindados y de las enmiendas realizadas en el pliego reivindicatorio, el Solicitante entiende que la presente solicitud reúne los requisitos necesarios para recibir el privilegio solicitado.

- **Determinación del Estado de la Técnica y Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

En relación con los antecedentes **D1 (X): WO2011153365** y **D2 (Y): US20140288321** mencionados por el señor examinador, según las aseveraciones relacionadas que afectan el Nivel Inventivo, El solicitante desea aclarar y precisar lo siguiente:



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

a) Nivel Inventivo de las reivindicaciones 1-23 frente al documento D1:

Se objeta que las reivindicaciones 1-23 carecen de actividad inventiva frente al Documento D1, porque supuestamente D1 describe una solución acuosa que comprende complejos de platino-pirofosfato, tales como los compuestos (1R, 2R)-pirodach-2 y (1R, 2R)-pirodach-4, y un buffer de fosfato (PBS) y bicarbonato a pH neutro, donde los complejos de platino muestran una estabilidad notable a pH neutro (refiriéndose al párrafo [0062]), y estos complejos se administran por vía parenteral y se formulan en unidades de dosis inyectables (refiriéndose al párrafo [0051]).

El Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con esta objeción. En primer lugar, la invención tal como se define en la reivindicación 1 y la composición descrita en el documento D1 difieren no sólo en si la solución buffer comprende una sal de pirofosfato, como parece sugerir el Sr. Examinador, sino también en otros aspectos fundamentales. En particular, la presente invención de la reivindicación 1 está dirigida a una formulación farmacéutica lista para usar para el tratamiento de pacientes con cáncer, pero D1 no describe ni enseña tal formulación farmacéutica. Incluso en el párrafo supuestamente más relevante, como se menciona en el Informe de examen, D1 describe una solución acuosa de compuesto de fosfaplatino simplemente para indicar la solubilidad del compuesto y su estabilidad en una solución acuosa en condiciones neutras. Tal divulgación no enseña una formulación farmacéutica para la administración a un paciente, y mucho menos una formulación de lista para usar como se reivindica en la presente reivindicación 1 o cualquiera de sus reivindicaciones dependientes. En segundo lugar, incluso la llamada "estabilidad notable" de (1R, 2R)-pirodach-2 y (1R, 2R)-pirodach-4 a pH neutro en una solución acuosa, como supuestamente se describe en D1, es solo en un período de 7 días basado en espectroscopía ^{31}P -NMR, que, como sabría un experto en la técnica, no



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

es adecuado para detectar y cuantificar el nivel muy bajo de impurezas detectadas y cuantificadas utilizando cromatografía líquida de alta resolución como se describe en la presente solicitud. Por lo tanto, aunque el Sr. Examinador *"no ve ningún efecto asociado con la inclusión de una sal de pirofosfato en la solución tampón"*, de hecho, solo la estabilidad mejorada del compuesto de fosfaplatino en las condiciones obtenidas de los estudios sistémicos descritos en la presente solicitud es verdaderamente notable.

Aunque el Sr. Examinador ha comparado aparentemente los datos de estabilidad del compuesto de fosfaplatino en presencia de una sal de pirofosfato con aquellos en ausencia de pirofosfato, la conclusión a la que llegó el Sr. Examinador es cuestionable y no está sustentada. Por ejemplo, al comparar los datos de estabilidad entre la tabla 11, que muestra un valor de potencia del 101,7% (9 meses) de la formulación líquida que contiene pirofosfato de sodio, y la tabla 6, que muestra un valor de potencia del 98,2% (9 meses), mientras se reconocen los diferentes resultados, sin embargo, el Sr. Examinador afirma que *"la solicitud no presenta un respaldo por ejemplo estadístico que demuestre que estos valores son significativamente diferentes para los propósitos de los ensayos de estabilidad"*. El Sr. Examinador llegó a esta conclusión basándose en la supuesta aceptabilidad de la formulación de fosfaplatino como se describe en la Tabla 6 bajo la fecha límite de ICH, supuestamente porque la degradación no excedió el umbral del 5% establecido por la Guía, pero no basándose en si los resultados serían obvios o no evidentes sobre el Documento D1. El Solicitante declara que no son obvios.

En primer lugar, el asunto en cuestión no es si la formulación líquida con o sin presencia de una sal de pirofosfato cumpliría las guías ICH o sería aprobada por una



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

agencia reguladora, sino si la composición tal como se reivindica no es obvia para un experto en la técnica. De hecho, la mayoría, si no todas, de las formulaciones líquidas descritas en la presente solicitud pueden usarse para el tratamiento de pacientes con cáncer y son ellas mismas patentables sobre la técnica anterior. Ahora, las reivindicaciones están dirigidas a un subconjunto distinto de formulaciones líquidas que son aún menos obvias en vista de los resultados inesperados. En segundo lugar, incluso suponiendo que la guía ICH fuera relevante en la determinación de no obviedad, el Solicitante sostiene que la conclusión del Sr. Examinador seguiría siendo cuestionable. Como sabría una persona experta en la técnica, una formulación farmacéutica que cumpla con las guías ICH no sería necesariamente aprobada por una agencia reguladora para su uso en pacientes humanos. Algunas impurezas problemáticas todavía pueden necesitar ser controladas por debajo de ciertos niveles específicos o deben eliminarse por completo aunque la potencia global de la formulación sea aceptable. A partir de estudios sistemáticos a largo plazo, el Solicitante ha identificado la impureza "dímera" del compuesto de fosfaplatino como potencialmente un tipo de impureza y, por lo tanto, se ha esforzado por controlarla al nivel más bajo posible. A este respecto, la presente invención según se reivindica proporciona el beneficio único.

Si bien el Solicitante no discute que, en condiciones de amortiguación, los compuestos de fosfaplatino poseen buena estabilidad en cierto rango de pH como se describe en D1, o incluso que dicha formulación podría cumplir con ciertos criterios de la guía ICH, estos hechos no niegan la no obviedad de la formulación reivindicada actualmente sobre la base del beneficio añadido de una sal de pirofosfato para inhibir la formación de la impureza "dímero".



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Como se describe en la presente solicitud, el problema técnico que esta invención busca resolver no es cómo modificar la composición de fosfaplatino conocida del Documento D1 para obtener una composición alternativa, según la interpretación del Sr. Examinador, sino cómo obtener una formulación líquida estable y robusta de un compuesto de fosfaplatino, en particular, inhibiendo la formación de la impureza "dímera" no deseada.

El Sr. Examinador también afirma que el uso de una sal de pirofosfato como agente buffer para obtener composiciones farmacéuticas ya se ha descrito en la técnica anterior, citando <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24403#section=Use-and-Manufacturing>, que supuestamente divulga pirofosfato de sodio como agente amortiguador y agente quelante, o incluso se utiliza en composiciones parenterales. Sin embargo, el hecho de que una sal de pirofosfato pueda usarse como agente buffer, de ser cierto, no afectaría al nivel inventivo de la presente invención, porque la sal de pirofosfato en la formulación líquida reivindicada actualmente se usa principalmente para estabilizar el compuesto de fosfaplatino, siendo dicho efecto sorprendente. A la luz de la supuesta divulgación del sitio web del NCBI, no es obvio utilizar una solución buffer que comprenda un compuesto de pirofosfato para preparar una formulación líquida del compuesto de fosfaplatino como afirma el Sr. Examinador, debido a que el efecto inhibitor de la sal de fosfaplatino sobre la formación de la impureza "dímero" no se describe ni se enseña en la referencia.

El Sr. Examinador también se refiere a las soluciones del compuesto pirodach-2 descritas en D1, en concentraciones de 2.5 mM y 3.5 mM (refiriéndose a la página 32, párrafo [0065]), para su uso en las pruebas de espectroscopía de dicroísmo



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

circular (CD) para verificar configuración isomérica, pero tales soluciones de pirodach-2 no tienen nada que ver con una formulación líquida del compuesto de fosfaplatino listo para su uso en un paciente. El Solicitante reconoce que D1 describe la existencia de estereoisómeros de la molécula de pirodach-2 debido a la quiralidad de la molécula. Para verificar la existencia de tales configuraciones isoméricas, al igual que para probar cualquier otro compuesto quiral, se necesitaría disolver el compuesto en una solución para probar el dicroísmo circular. Aunque las concentraciones para tales pruebas resultan ser cercanas o exactamente iguales a la concentración de la formulación líquida reivindicada actualmente, tal solución de prueba no enseña una formulación líquida lista para usar. Simplemente porque una molécula de fármaco se puede disolver en un disolvente para formar una solución, y tal solución se ha preparado realmente para algún otro propósito, no enseña una formulación líquida de tal molécula de fármaco adecuada para la administración a un paciente. Por lo tanto, las soluciones de prueba de CD descritas en D1, como cualquier otra solución descrita en D1, no tienen relación con la formulación líquida según se reivindica en la reivindicación 1, y mucho menos la hacen obvia.

Al menos por razones similares a las explicadas, y para las características específicas adicionales enumeradas en cada una de las reivindicaciones dependientes 2 a 23, las reivindicaciones dependientes también poseen actividad inventiva sobre D1. Por lo tanto, el Solicitante pide respetuosamente que se retire esta objeción.

b) Actividad inventiva de las reivindicaciones 24-28 frente al documento D2:

El Sr. Examinador ha mantenido la objeción a las reivindicaciones 24-28 frente al documento D2 sustancialmente basado en la divulgación de un proceso de



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

purificación divulgado en D2, como se hizo en el primer informe de examen a pesar de la enmienda presentada por el Solicitante.

El Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con esta objeción. Si bien incorpora las explicaciones y los argumentos presentados anteriormente, el Solicitante desea abordar con más detalle las inquietudes del Sr. Examinador a continuación:

Primero, la diferencia fundamental entre la reivindicación 24 y el proceso descrito en D2 es que el primero está dirigido a un proceso para preparar una formulación líquida de compuesto de fosfaplatino para administración parenteral a un paciente que necesita tratamiento, mientras que el segundo es un proceso para purificar un compuesto de fosfaplatino. Otra diferencia importante es que la solución del compuesto de fosfaplatino durante el proceso de purificación en D2, por naturaleza, contiene muchas impurezas no deseadas además de una concentración mucho mayor; por tanto, no enseña un proceso de preparación de una formulación líquida lista para usar para administrar a un paciente.

En segundo lugar, como reconoció el Sr. Examinador, la reivindicación 24 también incluye una etapa de añadir una sal de pirofosfato a la formulación líquida para estabilizar el compuesto de fosfaplatino, mientras que el proceso de D2 no lo hace. Sin embargo, el Sr. Examinador aparentemente *"no ve ningún efecto asociado en adicionar una sal de pirofosfato a la formulación líquida"*, lo que el Solicitante cree que es porque el Sr. Examinador ha malinterpretado el propósito de agregar una sal de pirofosfato a la formulación líquida en la presente invención como simplemente agregar *"otro buffer que regula el pH a 7."* De hecho, el propósito principal y la función



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

de la sal de pirofosfato adicional es estabilizar el compuesto de fosfaplatino en la formulación líquida.

La mala interpretación de la invención por parte del Sr. Examinador se refleja en parte en la interpretación del Sr. Examinador del problema técnico que esta invención busca resolver como *"cómo modificar el proceso descrito en el documento D1 (en realidad, debería ser D2) para obtener un proceso alternativo"*. Como se describe a lo largo de la memoria descriptiva, el proceso de la reivindicación 24 no es *"un proceso alternativo"* al descrito en D2, sino un proceso fundamentalmente diferente que fue diseñado para preparar un producto muy diferente, es decir, una formulación líquida para uso parenteral versus un compuesto de fosfaplatino sólido purificado. En otras palabras, la reivindicación 24 está dirigida a un proceso diferente al de D2 por naturaleza, no por grado, porque D2 no describe ni enseña ningún proceso para preparar una formulación líquida para su administración a un paciente. Incluso si una solución acuosa involucrada en el proceso descrito en D2 fuera similar a la formulación líquida de la presente invención, sería completamente una coincidencia, pero de hecho, tal solución no se describe en D2.

Además, al refutar los argumentos anteriores del Solicitante, el Sr. Examinador se ha basado sustancialmente en la misma observación que supuestamente se hizo en la objeción a las reivindicaciones 1-23 sobre el documento D1, es decir, el documento D2 supuestamente revela una buena estabilidad del fosfaplatino en condiciones neutrales. Una vez más, aunque la estabilidad del fosfaplatino en condiciones neutrales era un hecho establecido, el hecho no anularía el beneficio adicional del pirofosfato adicional para mejorar aún más la estabilidad de la formulación líquida,



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

especialmente en la inhibición, o incluso en reversa, de la formación de la Impureza "dímero".

En resumen, debido a que D2 no describe ni enseña un proceso de preparación de una formulación líquida de un compuesto de fosfaplatino para administración parenteral, sino únicamente un proceso de purificación de un compuesto de fosfaplatino, incluso con el paso de agregar un compuesto de pirofosfato como agente amortiguador, no haría obvio el proceso de la presente invención.

Por tanto, la reivindicación 24 no es obvia y posee actividad inventiva frente a D2. Al menos por las mismas razones, las reivindicaciones dependientes 25-28 también poseen actividad inventiva.

De acuerdo con las correcciones a reivindicaciones presentadas y las aclaraciones citadas, la presente solicitud de patente de invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial.

Por lo expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones que a la letra dice: “(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notifica al solicitante dos o más veces (...)”.

ANEXOS



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

- Reivindicaciones corregidas que consta de 28 reivindicaciones, sin que excedan el numero pagado inicialmente con la solicitud.
- Confirmamos a su despacho que en la fecha **se han pagado las tasas por las modificaciones en las reivindicaciones que se aportan con esta respuesta a examen de patentabilidad,** mediante el sistema SIPI, tal como puede ser verificado en el expediente citado.

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en la Oficina ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C. o al correo electrónico: tmtamayo@gmail.com.

Del señor Jefe,



MILENA MEJÍA OSORIO,

CC 42.150.298 y TP 196.033 del C.S.J.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com