

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0004359
Solicitud de patente titulada: "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE TETROFOSMINA Y SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO"
Solicitante: JUBILANT GENERICS LIMITED (FORMERLY A DIVISION OF JUBILANT LIFE SCIENCES LIMITED)
Nuestra Re: P2020/000012

RESPUESTA AL OFICIO No. 11028 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DE FECHA 15 DE JULIO DE 2022
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho informa que la Reivindicación 15 reclama materia no patentable porque reclama un uso.

b. En respuesta a esta observación, informo que la Reivindicación 15 se retira del trámite, removiendo de esta manera la materia no patentable.

2. a. Ese Despacho manifiesta que las Reivindicaciones carecen de concisión porque contienen un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia.

b. Únicamente con el ánimo de superar las observaciones, el solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio en donde se retiran las Reivindicaciones iniciales 3, 4 y 15. Adicionalmente, las Reivindicaciones 1, 2 y 5 a 14 se modifican, dejando la nueva

Reivindicación 1 como única Reivindicación independiente. Por lo tanto, respetuosamente solicito se retiren las observaciones planteadas.

3. a. Ese Despacho presenta diferentes observaciones a las reivindicaciones, sugiriendo modificaciones para mejorar la claridad y concisión.

b. Informo al Despacho que el nuevo Pliego Reivindicatorio incluye las modificaciones solicitadas por en el Oficio Técnico, de modo que se remueven los obstáculos que a juicio del Despacho presentaban las reivindicaciones. Por lo tanto, las actuales Reivindicaciones se ajustan a los requerimientos de claridad y concisión y respetuosamente solicito se retiren las observaciones planteadas.

4. a. Ese Despacho considera que la Descripción no es clara porque presenta errores tipográficos y de redacción, y sugiere presentar un nuevo texto con las correcciones pertinentes.

b. Informo que con el presente memorial presento una nueva Descripción revisada y corregida en su traducción y redacción, así como también en la numeración de los ejemplos, removiendo así cualquier imprecisión que afecte la claridad de la misma. Por lo tanto, las observaciones se entienden por retiradas.

5. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicaciones 1, 3 y 5, así como las dependientes 6 a 8, carecen de novedad frente al documento D1 (WO2002053192).

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con la observación del Despacho y presento las siguientes observaciones que evidencian la novedad de la invención reclamada en las nuevas Reivindicaciones.

El solicitante ha modificado las reivindicaciones, las cuales son novedosas con respecto al documento D1. En específico, D1 no describe composiciones sin conservantes antimicrobianos tal y como se reclama en la presente invención reivindicada. Ese Despacho debe notar que el conservante antimicrobiano es un componente esencial de las composiciones D1, mientras que las composiciones y las reivindicaciones modificadas según la presente invención están libres de cualquier conservante antimicrobiano y ácido ascórbico.

En vista de las enmiendas incorporadas en esta oportunidad, las presentes reivindicaciones son novedosas sobre D1, y la objeción basada en falta de novedad con base en el arte previo de D1 debe retirarse.

6. a. Ese Despacho considera que la Reivindicación 2 y la Reivindicación 11 de la presente invención no cumplen el requisito de nivel inventivo frente a la divulgación de los documentos D1 y D2 (WO2006064175). Asimismo, reporta que las Reivindicaciones dependientes 4, 9, 10 y 13 a 14 no aportan elementos que hagan inventivas a las Reivindicaciones de las cuales dependen.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con las observaciones del Despacho, y manifiesto que con base en las Reivindicaciones enmendadas y los argumentos que presento a continuación, se evidencia la altura inventiva de la presente invención sobre el arte previo citado D1 y D2.

Antes de presentar las aclaraciones pertinentes en favor de la altura inventiva de la presente invención, el solicitante desea hacer énfasis en que, además del objeto mencionado por el Examinador, las presentes composiciones tienen ventajas debido que están libres de agentes antimicrobianos causantes de cáncer como parabenos, libres de ácido ascórbico sensible a la luz, permiten la utilización de una mayor cantidad de tetrofosmina, tienen alta pureza radioquímica en comparación con las composiciones comercializadas de tetrofosmina aprobadas en EE. UU. el 7 de julio de 2005 (Myoview que contiene ácido ascórbico) como se presenta en la Tabla 3 de la presente solicitud, y el proceso simple de preparación de composiciones de tetrofosmina. Las composiciones de 30 ml de tetrofosmina comercialmente disponibles, es decir, Myoview® 30 aprobada en EE. UU. el 7 de julio de 2005, contienen ácido ascórbico y un conservante antimicrobiano. Con base en una extensa investigación, el solicitante descubrió sorprendentemente que las composiciones de la presente invención proporcionaban una pureza radioquímica superior en comparación con las composiciones de tetrofosmina disponibles en el mercado, incluso en ausencia de conservantes antimicrobianos o ácido ascórbico en la composición reivindicada.

Ahora, es preciso resaltar que la característica novedosa e inventiva clave de la presente invención radica en que la composición farmacéutica de tetrofosmina **no contiene ni utiliza ningún conservante antimicrobiano y está libre de ácido ascórbico.**

Sobre la base de esta característica, que diferencia a la presente invención del arte previo D1, presento las siguientes aclaraciones con respecto a cada uno de los documentos citados por el Despacho.

D1- WO2002053192

- De acuerdo con la presente invención, el objeto de la invención es lograr una composición estable que comprenda 99mTc y tetrofosmina, y al mismo tiempo evitar el empleo de ácido ascórbico (debido a su inestabilidad UV) y otros conservantes antimicrobianos (debido a sus evidentes efectos biocidas) .

- Por su parte, el documento D1 (WO2002053192) revela claramente el uso de conservantes antimicrobianos junto con radioprotectores (Ver por ejemplo, D1, página 5, líneas 13-17).

“Sorprendentemente, se ha encontrado que los conservantes antimicrobianos parabenos utilizados junto con radioprotectores en preparaciones radiofarmacéuticas de 99mTc, no tienen efectos adversos sobre la pureza radioquímica (RCP) y, por lo tanto, sobre la calidad de la imagen”.

- Además, el resumen y la descripción (Ver D1, página 1, primer párrafo) mencionan claramente que el conservante antimicrobiano y el radioprotector son importantes para prolongar la vida útil:

“La presente invención se refiere a composiciones radiofarmacéuticas estabilizadas de 99mTc, que incluyen un radioprotector y uno o más conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, tienen una vida útil prolongada”.

- Por lo tanto, una lectura fiel del documento WO2002053192 describe una composición en la que los conservantes antimicrobianos **son obligatorios** junto con los radioprotectores en las preparaciones radiofarmacéuticas de 99mTc.

- El documento WO2002053192 describe composiciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc , utilizando (i) un complejo metálico de ^{99m}Tc ; (ii) un radioprotector que comprende ácido ascórbico, ácido paraaminobenzoico o ácido genticónico, o una de sus sales con un catión biocompatible y (iii) uno o más antimicrobianos conservantes.

- Por el contrario, la Reivindicación 1 modificada de la presente solicitud reivindica una composición de tetrofosmina que contiene i) tetrofosmina; ii) un radioprotector seleccionado de ácido genticónico o ácido maleico; iii) cloruro estannoso dihidrato; iv) transquelante seleccionado de ácido glucónico, ácido cítrico, ácido tartárico o sales farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos; v) agente de ajuste de pH seleccionado de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o mezclas de los mismos, en donde la composición **está libre de ácido ascórbico y conservante antimicrobiano**.

- Por lo tanto, el documento WO2002053192 **no revela** una composición de tetrofosmina **libre de conservantes antimicrobianos**. Las composiciones de WO2002053192 requieren el uso de agentes antimicrobianos como parabenos (metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno) que su uso con radioprotector para la preparación de composiciones radiofarmacéuticas de ^{99m}Tc .

- En la presente invención se ha encontrado que el uso de conservantes antimicrobianos como los parabenos en la composición farmacéutica **no es adecuado** debido a sus posibles efectos adversos y reacciones de hipersensibilidad. Además, no se recomienda el uso de parabenos como se describe en el documento WO2002053192 debido a su posible efecto adverso (Referencia: US20170238541- *Revela los riesgos de los productos que contienen parabenos en el cáncer de mama y su potencial para causar mutaciones genéticas en los tejidos del cáncer de mama (Página 1, [0008]; Ver el Anexo 2)*).

- Además, el uso de ácido ascórbico como radioprotector en las composiciones **es propenso a la degradación**, lo que puede afectar la estabilidad de la composición (*Manual de excipientes farmacéuticos, sexta edición, Raymond C Rowe 2009; consulte el Anexo 1*).

- El solicitante ha superado este problema proporcionando una composición de tetrofosmina que es estable sin el uso de conservantes antimicrobianos.

- El documento WO2002053192 se aparta de la presente invención. Toda la descripción de este documento favorece el ácido ascórbico sobre el ácido gentísico y menciona el ácido ascórbico como el radioprotector de elección, mientras que la presente invención enseña claramente las desventajas del ácido ascórbico y tiene el objetivo de evitar el ácido ascórbico.

- El documento WO2002053192 no ejemplifica una composición farmacéutica que comprende tetrofosmina y ácido gentísico, donde la composición no contiene ácido ascórbico.

- Por el contrario, el proceso de reconstitución y preparación de la composición final de tetrofosmina como se describe en la presente invención es simple y fácil, lo que requiere la adición de una solución de pertecnetato de 99mTc en un vial liofilizado sin el uso de ningún conservante antimicrobiano.

- Además, el documento WO2002053192 describe procedimientos complejos y tediosos para la preparación de composiciones de tetrofosmina. El proceso descrito en el Ejemplo 2 de WO2002053192 es complicado en comparación con el proceso de la presente invención. El proceso de WO2002053192 es más propenso a errores que pueden ser peligrosos a escala industrial, especialmente durante la preparación/manejo.

En vista de las anteriores aclaraciones, las Reivindicaciones de la presente invención son inventivas sobre el documento citado D1 (WO2002053192).

D2 - WO2006064175

- WO2006064175 describe composiciones radiofarmacéuticas de tetrofosmina 99mTc que incluyen radioprotector de ácido ascórbico o ascorbato pero no incluyen un conservante antimicrobiano. Sin embargo, el documento WO2006064175 no describe el ácido gentísico.

• ***No obstante, no existe ninguna motivación para modificar WO2006064175 con el fin de usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico en la composición:***

- En particular, el documento WO2006064175 describe composiciones liofilizadas de tetrofosmina, ácido ascórbico o ascorbato de sodio como radioprotector, reductor y agente de ajuste del pH que proporciona un pH en el rango de 8,0 a 9,2.
- El documento WO2006064175 no describe ni sugiere un radioprotector que no sea ácido ascórbico y ascorbato de sodio.
- No existe una expectativa razonable de éxito de que WO2006064175 pueda modificarse para usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico basado en WO2002053192.
- Se requiere una experimentación indebida para modificar el documento WO2006064175 con el fin de usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico.
- Modificar WO2006064175 (D1) basado en WO2002053192 (D2) violaría el principio de operación de WO2006064175. Lo anterior por cuanto WO2006064175 explica que las composiciones radiofarmacéuticas pueden sufrir radiólisis, lo que da como resultado la generación de radicales libres altamente reactivos, que pueden degradar uno o más componentes de la composición del kit después de la constitución. Para suprimir esta degradación, se utilizan radioprotectores o captadores de radicales libres.
- El documento WO2006064175 establece que el ácido ascórbico y los ascorbatos funcionan como estabilizadores para kits no radiactivos que contienen estaño para la preparación de 99mTc radiofármacos.
- El documento WO2006064175 señala que los estabilizadores de ácido gentísico y ácido paraaminobenzoico pueden usarse para preparaciones radiofarmacéuticas de 99mTc, pero no explica qué reductores son adecuados con ácido gentísico y ácido paraaminobenzoico.
- Cada uno de los ejemplos del documento WO2006064175 incluye un compuesto estannoso, cloruro estannoso dihidratado, el cual

WO2006064175 enseña que debe usarse en combinación con ácido ascórbico o ascorbatos.

- Sobre esta base, un experto en la técnica no habría estado motivado a modificar las formulaciones del documento WO2006064175 con el fin de usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico en una composición que contiene un compuesto estannoso. Tal modificación sería contraria a la enseñanza de WO2006064175.
- Además, el documento WO2006064175 enseña que el radioprotector está presente en la composición liofilizada con tetrofosmina, mientras que el documento WO2002053192 enseña que el radioprotector no está presente en una composición liofilizada con tetrofosmina, sino en una solución separada que se agrega a la preparación radiofarmacéutica de 99mTc reconstituida y la composición de tetrofosmina.
- Debido a que los documentos WO2006064175 y WO2002053192 usan el radioprotector en composiciones **tan diferentes**, un experto en la técnica no habría estado motivado a modificar el documento WO2006064175 con el fin de usar ácido gentísico en una composición **diferente** a la revelada en el documento WO2002053192.

• ***No hay una expectativa razonable de éxito en cuanto a que el documento WO2006064175 pueda modificarse para usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico:***

- El documento WO2006064175 explica que el kit liofilizado debe formularse de modo que el pH de la solución al reconstituirse con agua o solución salina sea de 8,0 a 9,2.
- De acuerdo con el documento WO2006064175, cuando el radioprotector es ácido ascórbico, la cantidad de agente de ajuste del pH debe ajustarse para garantizar que se mantenga el pH óptimo para el kit de radiomarcage con 99mTc tetrofosmina, la estabilidad posterior a la reconstitución y la idoneidad para la administración al paciente.
- El documento WO2006064175 establece que la cantidad de bicarbonato de sodio debe aumentarse significativamente con

respecto a la fórmula convencional de vial de 10 ml de Myoview™, que no contiene un radioprotector pero contiene hidrogenocarbonato de sodio.

- Se refiere al Despacho a la página 3/17, párrafo 7 en donde se reporta la composición del kit Myoview ("En el ejemplo 2 se proporciona una formulación preferida de dicho kit para una presentación de vial de 30 ml, que muestra que la cantidad de bicarbonato de sodio tiene que incrementarse significativamente con respecto a la convencional Formulación de vial Myoview TM de 10 ml").
- Al modificar la formulación de Myoview de 10 ml, el documento WO2006064175 afirma que los inventores encontraron que aumentar demasiado la cantidad de ácido ascórbico o disminuir demasiado la cantidad de bicarbonato de sodio da como resultado "tortas liofilizadas con una apariencia visual inaceptable". Ver página 4/17, párrafo 1.
- El documento WO2006064175 afirma que este problema visual se debe a que la baja temperatura de transición vítrea del ácido ascórbico reduce la temperatura de transición vítrea de la formulación.
- El documento WO2006064175 concluye que existe un límite superior en la cantidad de ácido ascórbico que se puede agregar para preparar un kit liofilizado aceptable y que se necesitaron niveles significativamente más altos de bicarbonato de sodio para acomodar el ácido ascórbico y aun así dar un kit liofilizado aceptable.
- Este pasaje anterior de WO2006064175 establece el equilibrio complejo entre un ácido particular (ácido ascórbico) y un tampón particular (bicarbonato de sodio) para dar el pH óptimo requerido de la solución reconstituida para garantizar la estabilidad y evitar una apariencia visual inaceptable.
- El ácido gentísico y el ácido ascórbico son ambos ácidos pero con valores de pKa muy diferentes; pKa es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida o valor Ka.

- El ácido ascórbico tiene un valor de pKa de 4,7 ($pK_1 = 4,17$ y $pK_2 = 11,57$) y el ácido gentísico tiene un valor de pKa de 2,93.
- Debido a que el valor de pKa está en una escala logarítmica, esta diferencia en el valor de pKa entre el ácido ascórbico y el ácido gentísico indica que la constante de ionización del ácido (K_a) varía en órdenes de magnitud.
- Debido a que el ácido ascórbico y el ácido gentísico son significativamente diferentes en fuerza como ácidos, no pueden intercambiarse sin realizar experimentos para obtener el pH óptimo tras la reconstitución, proporcionar estabilidad y evitar el aspecto visual inaceptable de las tortas liofilizadas.
- Teniendo en cuenta que el ácido gentísico es un ácido más fuerte que el ácido ascórbico, y había límites sobre la cantidad de ácido ascórbico que se podía agregar, no hay evidencia de cuánto ácido gentísico se necesitaría y si esa cantidad podría ser tan problemática como lo fue cuando se utilizó ácido ascórbico.
- No es predecible que el ácido gentísico pueda ser sustituido por ácido ascórbico sin alcanzar un límite superior o sin causar problemas de apariencia. Como tal, no hay una expectativa razonable de éxito en la modificación del documento WO2006064175 que lleve a usar ácido gentísico en lugar de ácido ascórbico.

En vista de lo anterior, la invención reclamada por el solicitante no es obvia ni se deriva de manera evidente a partir del arte previo citado; por lo tanto, las reivindicaciones de la presente invención son inventivas a la luz de los documentos citados WO2002053192 y WO2006064175

Teniendo en cuenta que con las modificaciones realizadas a las reivindicaciones se atiende a cabalidad a las observaciones de ese Despacho sobre claridad y concisión, y que las mismas son inventivas frente al arte previo citado, respetuosamente solicito se proceda a otorgar la patente solicitada a la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 10 que presento con este memorial.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Nuevo Pliego Reivindicatorio
- Nueva Descripción
- Recibo de pago por modificación voluntaria
- Anexo 1: Manual de excipientes farmacéuticos, sexta edición, Raymond C Rowe 2009
- Anexo 2: Referencia: US20170238541