

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SEÑORES

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00050156 00000005 Folios: 14
Fecha (AMD): 2006-02-23 16:22:36
Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

COD:08

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE N° 00-58156

TITULO: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

SOLICITANTE: LILLY ICOS LLC

FECHA SOLICITUD: 02 DE AGOSTO DE 2000

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 01 DE DICIEMBRE DE 2005 y vence 24 DE FEBRERO DE 2006 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

Como respuesta a las objeciones realizadas en la acción oficial, que objeta la claridad, y la no patentabilidad de los métodos terapéuticos y los usos, se presenta nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza el original que obran en la solicitud, y fue redactado para remediar las observaciones efectuadas por su Despacho.

El nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del artículo 34, toda vez que las modificaciones realizadas delimitan, precisan y clarifican el objeto de la invención.

145 → 141

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Por favor tenga en cuenta que la fórmula estructural precisada en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponde al compuesto (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona mencionado en la solicitud tal como fue presentada inicialmente.

1. Excepciones a la patentabilidad

En procura de superar la objeción realizada por el examinador, se eliminaron del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamientos.

2. Usos

De acuerdo con la objeción realizada por el examinador, los usos no son patentables en Colombia. Consecuente con lo expuesto por el examinador se eliminaron del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones de uso.

3. Claridad

En virtud de la objeción realizada por el examinador, las reivindicaciones 10, 11 y 19 han sido eliminadas.

En orden de establecer que la invención ha sido precisada se subraya el hecho que la inclusión de la aclaración "partículas sólidas del compuesto (I) no íntimamente embebidas en un coprecipitado polimérico" encuentra soporte en la definición de "droga libre" de la primera página de la descripción detallada.

4. Estado de la técnica

De acuerdo a la acción oficial los documentos que afectan a la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud son:

Pat 142



Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito de patentabilidad afectado
D1	GB 2 293 103	1-19	Novedad Nivel Inventivo
D2	WO 98 38131	1-19	Novedad Nivel Inventivo
D3	US5.859.006	1-19	Novedad Nivel Inventivo

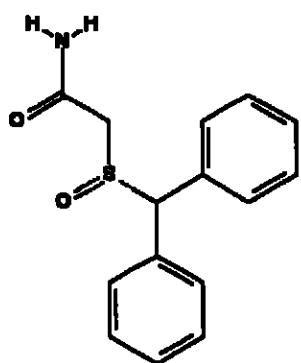
De acuerdo con el contenido de la acción oficial no permitimos presentar nuestros argumentos sobre el cumplimiento de los requisitos de novedad y nivel inventivo.

5. Novedad

De acuerdo con lo establecido en el "Manual Andino de Patentes 2003" sobre la manera como se debe evaluar la novedad es claro que *"para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica."* (El resaltado es nuestro).

La reivindicación 1 y sus dependientes reivindicaciones basan su novedad en tres características: ser el compuesto de la fórmula precisada en la reivindicación 1, encontrarse en forma de droga libre, esto es no embebida en un coprecipitado polimérico, y tener al menos el 90% de las partículas en un tamaño menor a 40 micrones } $\equiv$ cpto.

Aunque el documento GB 2293103 (en adelante D1) enseña que en general es deseable reducir el tamaño de partícula, no enseña el tamaño de partícula deseable para un compuesto individual, tal como el reclamado en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, D1 se refiere a partículas de modafinil, cuya fórmula estructural es:



Basándonos en lo expuesto, no es posible afirmar que este documento revelara o enseñara un tamaño de partícula deseable para un compuesto individual, tal como el compuesto de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión, ni es posible afirmar que el compuesto de D1 sea igual al compuesto reivindicado en la solicitud CO00-58156, por consiguiente, la solicitud en cuestión no afecta la novedad de la solicitud colombiana.

En relación al documento WO96/38131 (en adelante D2) es claro que el compuesto base de la invención es el mismo al que se refiere CO00-58156. Sin embargo, las otras dos características que definen la invención, es decir, el que sea una droga libre, no embebida en un coprecipitado polimérico, y el tener al menos el 90% de las partículas en un tamaño menor a 40 micrones no son reportadas en dicho documento. Por el contrario, D2 específicamente se refiere al compuesto embebido en un coprecipitado polimérico, y plantea dicha coprecipitación como la solución al problema de solubilidad reportado para los compuestos de dicha fórmula. De otro lado, el documento D2 guarda silencio en relación con el tamaño de las partículas. En este orden de ideas, la solicitud D2 no afecta la novedad de la solicitud colombiana.

Por otra parte, como se indica en la descripción de la solicitud en estudio, el compuesto de la invención ha sido preparado de acuerdo con el documento US5.859.006 (citado en adelante como D3) que divulga partículas de un tamaño de 75 a 200 micrones. Estas partículas son distintas de las reivindicadas en la presente solicitud pues como se expresa en la descripción se requiere de un paso adicional, moler las partículas a un tamaño inferior a 40 micrómetros o menos, para obtener las partículas que se

148 144



reivindican en la solicitud colombiana. Así las cosas, es claro que D3 no afecta la novedad de la invención reivindicada.

6. Nivel inventivo

Ahora bien, aunque D1 enseña un tamaño de partícula de 200 micrones o menos para modafinil y establece que preferiblemente la media del tamaño de partícula de dicho compuesto debe ser 60 micrones. Esta referencia ilustra que la invención no es simplemente la reducción del tamaño de partícula per se, es proveer un tamaño de partícula correcto para un compuesto en particular. Como se muestra en el ejemplo 3 de la solicitud en estudio, el tamaño de partícula es tan específico para cada compuesto que un tamaño de partícula reportado como exitoso para modafinil, como son las partículas d90=52 micrones, no funciona para el compuesto de la invención mientras que las partículas d90=20 si lo hace.

Si la información de D1 fuera aplicable a todos los compuestos existentes en el mundo, como insinúa ese despacho al usar esta referencia, pues no existe ninguna relación entre modafinil y el compuesto de la fórmula definida en la reivindicación 1, cualquier valor definido dentro del rango dado por D1 funcionaría para cualquier compuesto. Contrario a ello, el ejemplo 3 establece que en el caso del (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona existen grandes diferencias entre un tamaño y otro, al punto que 52 micrones (tamaño cubierto en D1) no funciona para el compuesto de la invención.

Adicionalmente, el examinador pasa por alto el hecho que no todas las drogas solubles pueden ser micronizadas debido a problemas de estabilidad y de aglomeración. Así las cosas, no todos los compuestos se benefician con la reducción del tamaño de partícula y ninguna persona versada en la materia podría suponer que (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona no tendría problemas como los mencionados anteriormente y que su tamaño ideal de partícula estaría en un rango menor de 40 micrones y no abarcaría el rango de 40 a 60

149 → 145

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

micrones reportado como ideal para partículas de modafinil. Es más, como se puede establecer en la página 4 del documento D1, preferiblemente el tamaño de partícula de la modafinil es de 20 a 40 micrones, mientras que en la invención reivindicada en Colombia ha establecido que preferiblemente el tamaño ideal de partícula es menor a 10 micrones

Así las cosas, la combinación de D1 con D3, que se refiere al compuesto libre no, enseñan o sugieren el rango de tamaño de partícula para el compuesto específicamente reivindicado en esta solicitud.

Con todo respeto, queremos señalar que la combinación de D1 y D3 es el resultado de buscar derivar la solución que ese despacho conoció mediante la revelación contenida en la solicitud CO00-58156, a partir de la información del estado de la técnica. De manera contraria, si nos ubicamos en el momento anterior a la solicitud no habría razón para suponer el compuesto revelado en D3 presentara un mejor comportamiento y una mejor biodisponibilidad al reducir el tamaño de partícula, y menos que el rango de tamaño de la partícula debería ser menor a 40 micrones, preferiblemente menor de 10 micrones, pues tamaños superiores como 52 micrones, que son parte de la revelación hecha en D1 no funcionarían para compuestos como el que reveló D3.

En este orden de ideas, insistimos en el hecho que al momento de presentar esta solicitud no se podía derivar de la información de D1 que se refiere a modafinil y establece el rango ideal de partícula para dicho compuesto en menos de 200, preferiblemente entre 2 y 60 micrones, que el problema de hacer soluble y mejorar las propiedades de la molécula revelada D3, que por cierto tiene una fórmula totalmente diferente al modafinil, sería solucionado mediante la disminución de su tamaño de partícula a un rango inferior al precisado en D1, pues el tamaño de la partícula de la invención debe ser menor a 40 micrones, preferiblemente menor de 10 micrones.

En relación con D2, como ya mencionamos, la solicitud no hace mención alguna del tamaño de partícula y la solución que ella plantea para mejorar la solubilidad del



compuesto reportado en D3 es totalmente diferente a la solución que se plantea en esta solicitud, pues la invención de D2 se basa en la **co-precipitación** de (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona con un material polimérico, mientras la invención de la solicitud colombiana justamente se refiere a compuestos **no coprecipitados** y cuya solubilidad es lograda mediante la **reducción del tamaño de partícula**. Adicionalmente, era imposible que D2 enseñara que un compuesto no coprecipitado pudiera tener una **más rápida concentración máxima en sangre** y un **más rápido comienzo del efecto terapéutico** (ver ejemplo 2 de la solicitud en estudio) que los compuesto coprecipitados que dicho documento D2 reporta.

Siguiendo con lo expresado en el "Manual Andino de Patentes" en la práctica para elaborar un examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- El carácter inesperado del resultado. Ninguna información encontrada en el estado de la técnica permitía prever que el compuesto de la fórmula precisada en la reivindicación 1 sería más soluble, se absorbería más rápido y actuaría más rápido si se encontraba en forma de droga libre y con el tamaño de partícula menor de 40 micrones.
- El hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior. Según D2, (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona es un compuesto que de forma libre es poco soluble en agua, por consiguiente para utilizarlo era necesario coprecipitado con un polímero. La presente invención elimina todo el proceso de coprecipitación, reduciendo a un paso, que consiste en moler la partícula a un tamaño menor a 40 micrones, el proceso para obtener (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1] pirido[3,4-b] indol-1,4-diona fácilmente soluble en agua.
- La sorprendente sencillez de la solución propuesta; Como se dijo en el punto



anterior, es sencillo hacer que (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona sea soluble en agua, tan solo se debe moler para obtener el 90% en un tamaño de partícula menor a 40 micrones.

- El hecho de haber superado dificultades técnicas reales. El no uso del compuesto en forma libre, requiriendo de un proceso adicional para lograr su solubilización y con el agravante de una falta de precisión en la cantidad de compuesto que realmente se adicionaba es una dificultad notoria, más en el campo farmacéutico donde un exceso o un defecto de principio activo puede ser contraproducente o no lograr su objetivo terapéutico. Esta dificultad ha sido superada mediante la invención reivindicada en la solicitud 00-58156
- La originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva. Nuevamente subrayamos que la vía conocida era coprecipitar el compuesto, la invención abre una nueva vía pues ahora lo único que se requiere para que el compuesto sea soluble es un único y sencillo paso moler para reducir el tamaño de partícula.
- Finalmente, el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha, la molécula era conocida desde 27 de julio 1995, fecha en que se publicó el documento D3. Desde ese momento existía la necesidad de utilizar un compuesto activo puro y solo la invención aquí reivindicada aporta la solución.

Como resultado de este análisis se concluye y se reafirma que la invención reclamada en la solicitud de patente de la referencia sí cumple con el criterio de novedad y actividad inventiva a la vista de los criterios y razonamientos antes mencionados. Por lo que al no quedar duda de la evidencia de ya mencionada novedad y actividad inventiva, damos riguroso cumplimiento a la comunicación oficial emitida por la Oficina Colombiana de Patentes y confirmamos que la invención reivindicada cumple con los

152, 148

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Adicionalmente y a título informativo destacamos el hecho que el nuevo capítulo reivindicatorio que acá se presenta fue concedido en la Oficina Europea de Patentes y la invención en cuestión ha sido concedida en Estados Unidos.

Por lo tanto, se solicita respetuosamente a la Oficina de Patentes Colombiana retirar todas las objeciones.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
MRO/SR.


FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1) **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de error material

☒ Modificación a una solicitud

2) **SOLICITANTE**

Nombre: LILLY ICOS LLC

Dirección: 1209 Orange Street,
Wilmington, Delaware 19801,
Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio:
Wilmington, Delaware, Estados
Unidos

Lugar de Constitución: Delaware,
Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO _____

3) **REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: DILIA MARÍA
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53
Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) **NUMERO DE EXPEDIENTE:** 00058156 ✓

5) **DESCRIPCIÓN DE LA CORRECCIÓN O MODIFICACIÓN SOLICITADA:**

Se presenta nuevo capítulo relvindicatorio que reemplaza el anterior.

6) **Comprobante de pago No.** 06-9,433 ✓ **Fecha:** Febrero 3, 2006

7) **Anexos:**

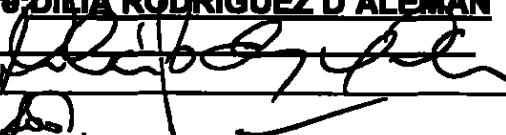
☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de Existencia y Representación legal, cuando el solicitante sea persona Jurídica

8)

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma: 

C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

P 354

150

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,433
FECHA : FEBRERO 3 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NOBET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49044333	03/02/2006	12,853,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

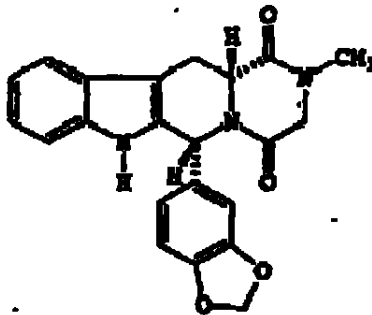
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

155 151

REIVINDICACIONES

1. Una forma en partículas de una droga libre de un compuesto de fórmula

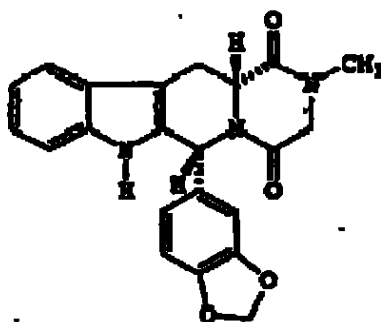


- y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual el compuesto está presente como partículas sólidas no íntimamente embebidas en un co-precipitado polimérico, donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 40 micrones.
2. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 25 micrones.
3. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 15 micrones.
4. La forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 10 micrones.

186 152

5. Una composición farmacéutica que comprende:

a. la forma de droga libre de un compuesto que tiene la fórmula



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual el compuesto está presente como partícula sólida no íntimamente embebida en un co-precipitado polimérico, donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 40 micrones; y

b. uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

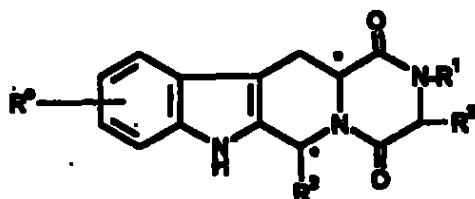
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en donde el compuesto está presente totalmente como partículas sólidas no íntimamente embebida en un co-precipitado polimérico.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 10 micrones.

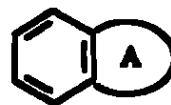
- 157 153
8. Un método para manufacturar la forma en partículas de la droga libre de la reivindicación 1, que comprende:
- proveer una forma libre, sólida del compuesto, y
 - efectuar conminución de la forma libre sólida del compuesto para proveer partículas del compuesto en donde al menos el 90% de las partículas tengan un tamaño de partícula de menos de 40 micrones.
9. El método de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente la etapa de mezclar las partículas de la etapa (b) con uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 471/14, A61K 31/395, C07D 471/04, 209/14 // (C07D 471/14, 241:00, 221:00, 209:00)		A1	(11) International Publication Number: WO 95/19978
			(43) International Publication Date: 27 July 1995 (27.07.95)
(21) International Application Number: PCT/EP95/00183		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KR, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NR, SN, TD, TO), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).	
(22) International Filing Date: 19 January 1995 (19.01.95)		Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(30) Priority Data: 9401090.7 21 January 1994 (21.01.94) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): LABORA- TOIRES GLAXO S.A. (FR/FR); 42, rue Vissuz, F-75016 Paris (FR).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): DAUGAN, Alain, Claude- Marie (FR/FR); Laboratoires Glaxo S.A., Centre de Recherches, Z.A. de Courtabœuf, 25, avenue de Québec, F-91940 Les Ulis (FR).			
(74) Agents: GALLAPENT, Alison et al; Glaxo plc, Glaxo House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).			

(54) Title: TETRACYCLIC DERIVATIVES, PROCESS OF PREPARATION AND USE



(I)



(a)

(57) Abstract

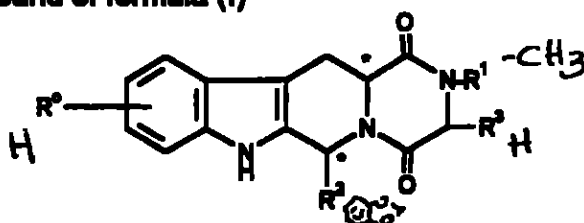
A compound of formula (I) and salts and solvates thereof, in which: R^0 represents hydrogen, halogen or C_{1-4} alkyl; R^1 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, halo- C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-4} alkyl, aryl- C_{1-4} alkyl or heteroaryl- C_{1-4} alkyl; R^2 represents an optionally substituted monocyclic aromatic ring selected from benzene, thiophene, furan and pyridine or an optionally substituted bicyclic ring (a) attached to the rest of the molecule via one of the benzene ring carbon atoms and wherein the fused ring (A) is a 5- or 6-membered ring which may be saturated or partially or fully unsaturated and comprises carbon atoms and optionally one or two heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen; and R^3 represents hydrogen or C_{1-3} alkyl, or R^1 and R^3 together represent a 3- or 4-membered alkyl or alkenyl chain. A compound of formula (I) is a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate specific phosphodiesterase (cGMP specific PDE) having a utility in a variety of therapeutic areas where such inhibition is beneficial, including the treatment of cardiovascular disorders.

189155

78

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



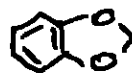
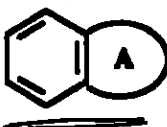
(I) = Reio 1, solici-
tud oo osb156

5 and salts and solvates thereof, in which:

R⁰ represents hydrogen, halogen or C₁₋₆ alkyl;

R¹ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, haloC₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ cycloalkylC₁₋₃ alkyl, arylC₁₋₃ alkyl or heteroarylC₁₋₃ alkyl;

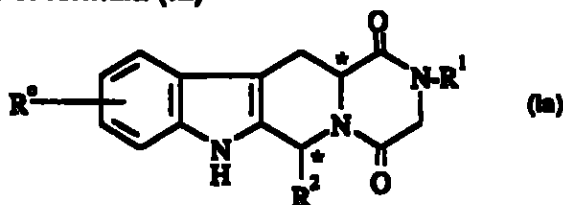
10 R² represents an optionally substituted monocyclic aromatic ring selected from benzene, thiophene, furan and pyridine or an optionally



substituted bicyclic ring attached to the rest of the molecule via one of the benzene ring carbon atoms and wherein the fused ring A is a 5- or 6-membered ring which may be saturated or partially or fully unsaturated and comprises carbon atoms and optionally one or two heteroatoms selected from oxygen, sulphur and nitrogen; and

15 R³ represents hydrogen or C₁₋₃ alkyl, or R¹ and R³ together represent a 3- or 4- membered alkyl or alkenyl chain.

- 20 2. A compound of formula (Ia)



and salts and solvates thereof, in which:

R⁰ represents hydrogen, halogen or C₁₋₆ alkyl;

R¹ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, haloC₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₃₋₈ cycloalkylC₁₋₃ alkyl, arylC₁₋₃ alkyl or heteroarylC₁₋₃ alkyl; and

25

11. A compound according to any of Claims 1 to 10, for use in the treatment of stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel patency, peripheral vascular disease, vascular disorders inflammatory diseases, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility.
12. Use of a compound according to any of Claims 1 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment of stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel patency, peripheral vascular disease, vascular disorders, inflammatory diseases, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility.
13. A method of treating stable, unstable and variant angina, hypertension, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, renal failure, atherosclerosis, conditions of reduced blood vessel patency, peripheral vascular disease, vascular disorders, inflammatory diseases, stroke, bronchitis, chronic asthma, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility, in a human or non-human animal body, which method comprises administering to said body a therapeutically effective amount of a compound according to any of Claims 1 to 10.
14. A pharmaceutical composition comprising a compound of the according to any of Claims 1 to 10, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.
15. A process of preparing a pharmaceutical composition comprising a compound according to any of Claims 1 to 10, which process comprises mixing said compound together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.

161 157

156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., Marzo 21 de 2006

Doctora

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

ASUNTO

Radicación No.

00 058 156

Trámite

002

Evento

001

Actuación

430

Oficio No.

0

Folios

0

3949

2º Art. 45

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

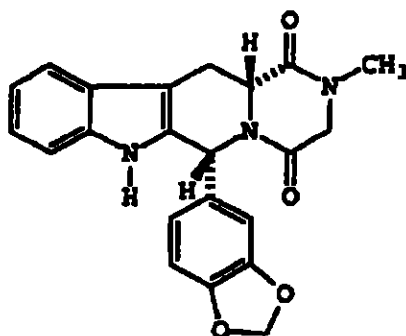
1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 - 33 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 155 - 157 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 4 se refieren a una forma en partículas de un compuesto de fórmula:



((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), donde el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras. Y no están íntimamente embebidas en un co-precipitado polimérico.

Las reivindicaciones 5 - 7 se refieren a una composición farmacéutica que contiene la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 8 - 9 se refieren a un método para manufacturar la forma

en partículas de la droga de la reivindicación 1 que comprende: (a) proveer el compuesto y (b) reducir el tamaño de partículas para que el 90 % de las partículas sea menor que 40 micras y (c) mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una formulación uniforme y estable de beta-carbolina con buena disponibilidad.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona partículas de la droga de la reivindicación 1.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/4985 // 31/395.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 147 048 de Agosto 3 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad de la Solicitud

La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero en cuanto a la reivindicación 1 se observa que la expresión "partículas sólidas no íntimamente embebidas en un co-precipitado polimérico" resta claridad a lo reivindicado. Una reivindicación debe definir de forma clara, precisa y concisa las características de lo reivindicado, pero no decir todo aquello que no lo caracteriza. Porque las características que no tiene un compuesto dado como lo es (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona son infinitas y no lo definen ni delimitan. Ahora bien, si lo que se busca es reivindicar el compuesto por sí solo, sin mezcla con ningún otro tipo de sustancia, significa decir que está en estado puro. Tal como se presenta en D2, folio 126, renglón 22, que menciona el compuesto puro, como cristales en forma de agujas blancas; en D3, columna 5, folio 134 que enseña la administración del compuesto "crudo" ó como una composición farmacéutica y en D4, folios 159 – 160 que menciona (ya en julio de 1995) el compuesto en estado puro y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Debe hacerse la corrección necesaria.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior

cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°.

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es Agosto 3 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	GB 2 293 103	Composiciones de modafinil de tamaño de partícula definido	Mar 20, 1996
D2	WO 96 38131	Método de producir una dispersión sólida de una droga poco soluble en agua	Dic 5, 1996
D3	US 5 859 006	Derivados tetracíclicos; proceso de preparación y uso	Ene 12, 1999
D4	WO 95 19978	Derivados tetracíclicos; proceso de preparación y uso	Jul 27, 1995

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

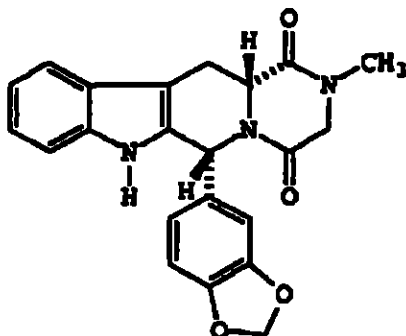
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40°.

Las reivindicaciones 1 – 4 se refieren a una forma en partículas de un compuesto de fórmula:



((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), donde el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

Las reivindicaciones 5 – 7 se refieren a una composición farmacéutica que contiene la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 8 - 9 se refieren a un método para manufacturar la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1 que comprende: (a) proveer el compuesto y (b) reducir el tamaño de partículas para que el 90 % de las partículas sea menor que 40 micras y (c) mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables.

D1 enseña principios activos de tamaño de partícula de 2 – 60 micras. Además enseña que el tamaño de partícula afecta la velocidad de disolución y la concentración en plasma. Y aclara que los métodos de disminución de tamaño de partícula por molienda y cribado son bien conocidos en la técnica (ver folio 109).

D2 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona y sus sales y las composiciones que lo contienen, conformadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable (ver folio 126, renglón 22).

D3 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona y sus sales y las composiciones que lo contienen, conformadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable. También enseña su uso para la manufactura de medicamentos y con fines terapéuticos (ver columna 5).

D4 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona en estado puro, sus sales y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se observa que el compuesto de las reivindicaciones 1 - 4: (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, se conocía previamente; porque D2 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona en su forma pura, (ver folio 126) es decir no se presenta como un co-precipitado. Y D3 enseña que (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona ó una sal fisiológicamente aceptable ó un solvato (ver columna 5 en los folios 134 y 136) puede ser administrado como compuesto crudo ó como una composición farmacéutica, es decir no se presenta como un co-precipitado. D4, folios 159 – 160 mencionaba en julio de 1995 el compuesto en estado puro y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto no como un co-precipitado. De manera que el compuesto reivindicado no es nuevo.

Ahora bien, con respecto al tamaño de partícula, se observa que el hecho de tener un compuesto químico en el que el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras, no es una característica que lo haga nuevo porque sigue siendo la misma entidad química, que por lo tanto tiene la misma actividad farmacológica: que es la inhibición selectiva de GMP (PDE) y es útil en el tratamiento de las mismas condiciones médicas.

Como se explicó, las reivindicaciones 5 – 7 que se refieren a una composición farmacéutica que contiene la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1, no son nuevas de acuerdo con D3 que enseña (ver columna 51

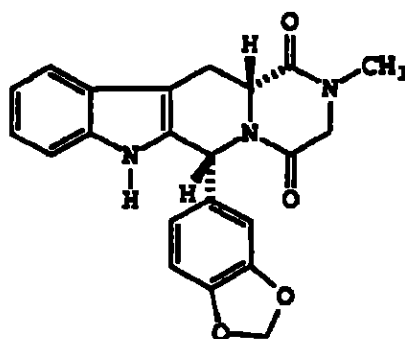
en el folio 137) una composición farmacéutica que contiene un compuesto farmacéutico de la reivindicación 1. D4 (folios 159 – 160) afecta la novedad de estas reivindicaciones porque menciona el compuesto en estado puro y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto puro como tal, no como un co-precipitado, es decir de la misma manera en que presenta ahora en esta solicitud.

Las reivindicaciones 8 - 9 que se refieren a un método para manufacturar la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1 que comprende: (a) proveer el compuesto, (b) reducir el tamaño de partículas para que el 90 % de las partículas sea menor que 40 micras y (c) mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables, no son nuevas de acuerdo con D1 que enseña los métodos de disminución de tamaño de partícula por molienda y cribado que son bien conocidos en la técnica, para obtener principios activos de tamaño de partícula de 2 – 60 micras (ver folio 109).

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 – 4 se refieren a una forma en partículas de un compuesto de fórmula:



((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), donde el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

Las reivindicaciones 5 – 7 se refieren a una composición farmacéutica que contiene la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1.

Las reivindicaciones 14 y 15 se refieren a un método para manufacturar la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1 que comprende: (a) proveer el compuesto y (b) reducir el tamaño de partículas para que el 90 % de las partículas sea menor que 40 micras y (c) mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables.

D1 enseña principios activos de tamaño de partícula de 2 – 60 micras. Además enseña que el tamaño de partícula afecta la velocidad de disolución y la concentración en plasma. Y aclara que los métodos de disminución de tamaño de partícula por molienda y cribado son bien conocidos en la técnica (ver folio 109).

D2 enseña el compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona y sus sales y las composiciones que lo contienen, conformadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable (ver folio 126, renglón 22).

D3 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona y sus sales y las composiciones que lo contienen, conformadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable. También enseña su uso para la manufactura de medicamentos y con fines terapéuticos (ver columna 5).

D4 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona en estado puro, sus sales y las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se observa que las anterioridades sugieren el compuesto, el rango de tamaño de partícula, las composiciones que lo contienen y el método de manufactura que consiste en reducir las partículas a un tamaño menor que 40 micras y mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables, que son objeto de esta solicitud.

Considerando que:

- (a) el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona ya era conocido y de la misma manera el hecho de existir los principios activos en forma de partículas menores de 40, 25, 15 ó 10 micras, era evidente para una persona conocedora de la materia el elaborarlo de manera similar a las anterioridades;
- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto, ni a las composiciones, ni al método, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia y
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de proporcionar una formulación uniforme y estable de beta-carbolina con buena disponibilidad se resuelve proporcionando partículas del compuesto (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil) pirazino [2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona de tamaños menores de 40, 25, 15 ó 10 micras, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia
- (d) el resultado obtenido: partículas del compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12^a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona de tamaños menores de 40, 25, 15 ó 10 micras, no es inesperado.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el tamaño de las partículas del compuesto, ni con las composiciones, ni con el método propuestos;

Se observa que ni las partículas del compuesto, ni las composiciones, ni el método reivindicados tienen nivel inventivo.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	GB 2 293 103	1 - 9	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO 96 38131	1 - 9	Novedad y Nivel inventivo
D3	US 5 859 006	1 - 9	Novedad y Nivel inventivo
D4	WO 95 19078	1 - 9	Novedad y Nivel inventivo

167 163

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
_____ 06-ABR. 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 481	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
------------------------------------	--