

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

SEÑORES  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
E S D

16B  
164  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad 00 058176 -00007 0000  
= 0 0006 07 04 17 AU 36 Dep 0020 NUEVAS CREACIONES  
Tia 2 PATENTES  
REGISTRADO

COD 08

RE SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA  
EXPEDIENTE N° 00-58156  
TITULO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON  $\beta$ -CARBOLINA  
SOLICITANTE LILLY ICOS LLC  
FECHA SOLICITUD 02 DE AGOSTO DE 2000

**ASUNTO CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL**

DILIA RODRIGUEZ D ALEMAN, en mi condicion de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 06 DE ABRIL DE 2006 y vence 07 DE JULIO DE 2006 y me permito presentar las siguientes aclaraciones

Como respuesta a las objeciones realizadas en la accion oficial, que objeta la claudia, y la no patentabilidad de la droga y el compuesto reivindicados en la presente solicitud, el solicitante presenta un nuevo pliego 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 articulo 34 toda vez que las modificaciones realizadas delimitan, precisan y clarifican el objeto de la invencion

169 → 165



**1. Claridad**

En procura de superar la objeción realizada por el examinador en relación con la claridad de la solicitud el solicitante presenta nuevo pliego reivindicatorio donde la frase "el compuesto está presente como partículas sólidas no íntimamente embebidas en un co-precipitado polimérico" ha sido eliminada de las reivindicaciones, tal como fue solicitado por el examinador en su lugar se precisó que la invención es una droga "pura" es decir libre de cualquier otro tipo de sustancias.

**2. 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:

| Nº | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito de patentabilidad afectado |
|----|--------------|----------------------------|--------------------------------------|
| D1 | GB 2 293 103 | 1-9                        | Novedad<br>Nivel Inventivo           |
| D2 | WO 96 38131  | 1-9                        | Novedad<br>Nivel Inventivo           |
| D3 | US5.859.006  | 1-9                        | Novedad<br>Nivel Inventivo           |
| D4 | WO95/19978   |                            |                                      |

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.

**3. 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."*

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

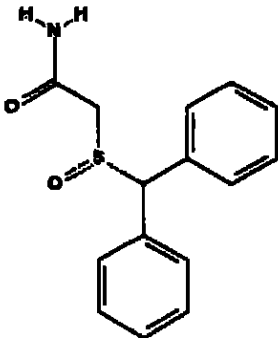
El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El resaltado es nuestro).

Como se indicó en la respuesta al auto anterior, la reivindicación 1 y sus dependientes reivindicaciones basan su novedad en tres características:

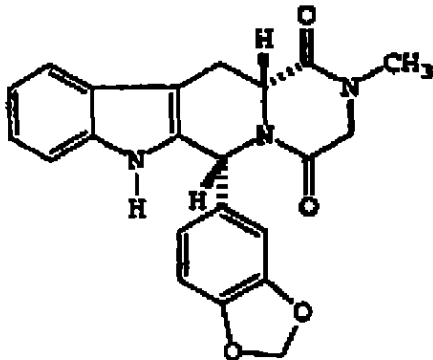
- ser el compuesto de la fórmula precisada en la reivindicación 1,
- encontrarse en forma de droga pura, esto es libre de cualquier otro tipo de sustancias y no embebida en un coprecipitado polimérico, y
- tener al menos el 90% de las partículas en un tamaño menor a 40 micrones

Con todo respeto, partiendo de lo establecido en el manual andino no es posible afirmar que el documento GB 2293103 (en adelante D1) afecta la novedad de la presente invención pues dicho documento hace referencia a partículas de modafinil, cuya fórmula estructural es:

OK! = ver folio 164



Mientras la presente solicitud se refiere a un compuesto de la fórmula:



Extenderse en 2): no ni. xg' era KnD g' a < tam. pat,  
 < t' disol!

### Juego de palabras:

Reivindicar

Una forma de partículas  
 de una droga ---

vs. -

Reivindicar

o

Una droga --- en forma  
 de partículas.

Preteñían proteger el  $\equiv$  defecto.

D2 D3 D4 enseñaban q's

g' >

q'to + --- en estado puro y sus sales.

no se cau. conocer fat. p' este p'to no/ auz' así en forma de  
 partículas + fins, auz' ha auterri'd, no hacen ref al tamaño  
 de " .

q'to

no/ auz' así en forma de  
 partículas + fins, auz' ha auterri'd, no hacen ref al tamaño

127 167

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

Como el examinador puede observar las fórmulas son distintas y los compuestos son diferentes, así que no es posible afirmar que D1 afecte la novedad de la presente solicitud, pues para establecer que una invención afecta la novedad de otra es necesario que la totalidad de los elementos reivindicados hayan sido divulgados en un documento del estado de la técnica. En este caso el compuesto reivindicado es diferente del compuesto reportado en D1 así que no es posible que D1 reste novedad a la invención.

En relación al documento WO96/38131 (en adelante D2) acierta ese despacho cuando afirma que el compuesto revelado en D2 es el mismo al que hace referencia la solicitud CO00-58156.

Sin embargo, con todo respeto no encontramos la expresión "en forma pura" del folio 126. No obstante, suponemos que ese despacho se refiere al ejemplo 1 donde se produce el compuesto A cuya fórmula es 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona libre de otros compuestos. Partiendo de esta información no permitimos aclarar que si bien es cierto que el compuesto del ejemplo 1 es producido sin ningún coprecipitado, dentro del documento D2 este ejemplo es tan solo un paso para obtener el compuesto allí reivindicado, toda vez que el compuesto A según el título del documento D2 y la totalidad de la descripción y en especial las páginas 1 y 2, es una droga poco soluble en agua que requiere necesariamente ser co-precipitada para incrementar su disolución en agua y por ende mejorar su biodisponibilidad.

En ningún momento el documento D2, ni siquiera en el ejemplo 1 que hace referencia a la droga pura, indica que el tamaño de partícula sea importante y menos que el tamaño de partícula sea inferior a 40 micrones. Siendo así, es un hecho existe una característica diferente entre D2 y la presente invención, razón por la cual no es posible afirmar que D2 afecta la novedad de la invención reivindicada en la solicitud colombiana CO 00-58156.

se recristaliza desde 2.º grado p. del apto del título (es decir de... como aquí se muestra. Si se recristaliza q. está en agua pero.

esto es hecho por a su purif! x it!

ver folio 15

122 ✓ 168

Clarke, Modet & C<sup>ia</sup>  
COLOMBIA

Respecto al documento D3, 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 en ningún momento hace mención a partículas de un tamaño inferior a 40 micrónes. 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 reivindican en la solicitud colombiana. Así las cosas, es claro que D3 no afecta la novedad de la invención reivindicada pues hay una característica propia de la invención que no ha sido revelada en el documento D3.

Finalmente, en relación con el documento WO95/19978 (en adelante D4) hacemos énfasis en el hecho que este documento tampoco hace mención de partícula de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona libre de otros compuestos que tenga precisamente un tamaño de partícula inferior a 40 micrones. Por tanto las partículas reveladas en el estado de la técnica son diferentes a las partículas reivindicadas en la presente solicitud.

En resumen, es claro que D1 revela partículas de un compuesto diferente al que aquí se reivindica, por tanto no afecta la novedad, y D2, D3 y D4 revelan una forma pura de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, de la cual no se precia el tamaño de la partícula y en ningún momento se hace mención al hecho que el tamaño de partícula deba ser inferior a 40 micrones, característica que resulta relevante para la presente solicitud, pues precisamente dicho tamaño de partícula es la solución al problema existente en el estado de la técnica que es la escasa solubilidad en agua de este medicamento.

no ch-  
ch. disol!

El examinador considera que tener un compuesto en el que el 90% de las partículas es menor que 40 micras no es una característica que haga nuevo al compuesto pues sigue siendo la misma entidad química y teniendo la misma actividad farmacológica.

123-169

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

El examinador tiene razón en que en el estado de la técnica existe el compuesto 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona. Sin embargo, con todo respeto llamamos la atención sobre el hecho que el objeto de la invención no es el compuesto como tal, el objeto de la solicitud es "un forma en partícula del compuesto" y ninguna de las partículas de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona existentes en el estado de la técnica tiene un tamaño inferior a 40 micras así que la forma en partículas de la droga que se reivindica en la presente solicitud es nueva pues el examinador no ha evidenciado la existencia en el estado del arte de una partícula de esta droga con dicha característica.

Ahora bien, aunque el examinador tiene razón en que sigue siendo la misma entidad química y sirve para el tratamiento de las mismas enfermedades que el compuesto puro que presenta cualquier tamaño de partícula; las partículas que aquí se reivindican son distintas de las existentes en el estado de la técnica pues como bien lo expresa el documento D2, las partículas existentes en el estado de la técnica son pobremente solubles en agua y por ende su biodisponibilidad es deficiente. Esto es totalmente diferente de las partículas reveladas en la solicitud 00-58156 que precisamente sin estar co-precipitadas tienen una alta solubilidad en agua y una muy buena biodisponibilidad como se reporta en los ejemplos, especialmente el ejemplo 3 de la presente solicitud.

Para el solicitante es claro que si un producto del estado del arte es pobremente soluble en agua y tiene su biodisponibilidad deficiente, dicho producto es distinto del producto que por tener un tamaño de partícula inferior a 40 micras presenta alta soluble en agua y tiene una mejorada biodisponibilidad, no reportada para otros productos puros.

En este orden de ideas y siguiendo los parámetros del examinador que advierte que el compuesto es el mismo si tiene la acción sobre las mismas enfermedades, el solicitante

124  
2 120

**Clarke, Modet & C<sup>o</sup>**  
COLOMBIA

advierde que el medicamento reivindicado es mejor ya que se disuelve y absorbe más rápidamente que cualquier otro medicamento puro o coprecipitado existente en el estado de la técnica. Partiendo de este hecho, el solicitante argumenta que si el resultado que se obtiene de la invención no es el mismo que existen en el estado de la técnica y si la única razón para obtener dicho resultado es el tamaño de partícula inferior de 40 micras, es claro que la forma en partícula reivindicada en la solicitud es novedosa pues ni su tamaño de partícula ni su superioridad sobre otros productos con un tamaño de partícula distinto habían sido reportados en el estado de la técnica.

#### **4. Nivel Inventivo**

Ahora bien, D1 enseña un tamaño de partícula de 200 micrones o menos de modafinil y establece que preferiblemente la media del tamaño de partícula de dicho compuesto debe ser de 2 a 60 micrones. Basándose en esta información respetuosamente queremos solicitar al examinador que reconsidere su posición toda vez que en esta ocasión esta haciendo una extrapolación a posteriori para justificar la falta de nivel inventivo. La afirmación anterior surge del hecho que no es posible afirmar que la solución a la falta de solubilidad y por ende a la escasa biodisponibilidad de cualquier medicamento sea reducir el tamaño de partícula. En muchos casos esta reducción lleva a la pérdida de las propiedades farmacológicas del compuesto o a su inestabilidad, así que la generalización que hace el examinador cuando supone que el buen resultado obtenido mediante un tamaño determinado de las partículas de modafinil es extrapolable a todos los compuestos o medicinas existentes no es cierta.

Ahora bien, en cuanto al folio 109, mencionado por el examinador y correspondiente a la página 3, la información del documento D1 es muy clara en establecer parámetros exclusivamente para el modafinil, en ningún momento se encuentran aseveraciones que generalicen o lleven a establecer que el tamaño de partícula sería importante para otros medicamentos. Es más, el documento D1 es claro al precisar que "se ha descubierto que el tamaño de las partículas de modafinil es importante para su potenciación y el perfil de seguridad de la droga." (El subrayado es nuestro)

175, 171

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

Además, hacemos énfasis en el hecho que hemos revisado el folio 109 y no encontramos ninguna referencia que lleve a establecer que existe una relación entre el tamaño de partícula y la velocidad de disolución del modafinil, menos aún hace referencia a una relación entre el tamaño de partícula y la velocidad de disolución de otras sustancias.

Habiendo revisado todo el documento D1 es claro que este documento no establece generalidades para otros compuestos, el único compuesto al que hace referencia dicho documento es específicamente al modafinil y a los logros que se obtienen al trabajar con un tamaño de partícula de modafinil determinado. Siendo así, no hay razón alguna para que se insista en tratar de aplicar un principio cierto para modafinil a partículas de otros compuestos totalmente diferentes, como es el caso de las partículas de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona.

Hasta el momento, no encontramos razón alguna para que ese Despacho haga la siguiente lógica: como el documento D1 enseña que las partículas de modafinil deben ser de 2 a 60 micras entonces es obvio que las partículas de las partículas de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (totalmente diferente de modafinil) deben ser de menos de 40 micras. Respetuosamente rogamos al examinador reconsiderar su posición pues dicha deducción es el resultado de un estudio a posteriori donde se pretende encontrar alguna explicación del por qué el solicitante le surgió la idea de reducir el tamaño de las partículas de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido [3,4-b]indol-1,4-diona a menos e 40 micras. Realmente no hay un hilo conductor que después de leer el documento D1 llevara a un experto en la técnica a suponer que justo la solución al problema técnico de una pobre disolución en agua y por ende una baja biodisponibilidad 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona se pudiera resolver reduciendo el tamaño de partícula justamente a menos de 40 micras.

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

En conclusión, el documento D1 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 específico, en este caso un tamaño de partícula entre 2 a 60 micras para un compuesto en particular, el modafinil. Como se muestra en el ejemplo 3 de la solicitud en estudio, el tamaño de partícula es tan específico para cada compuesto que el tamaño de partícula reportado como exitoso para modafinil, como son las partículas  $d_{90}=52$  micrones, no funciona para el compuesto de la invención mientras que las partículas  $d_{90}=20$  si lo hace.

Nuevamente recalcamos que 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 y exitoso para el compuesto de D1) no funciona para el compuesto de la invención.

Adicionalmente, como ya lo expusimos en la respuesta al auto anterior 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 micrones reportado como ideal para partículas de modafinil.

Continuando con el análisis hacemos referencia al contenido del documento D2 que

Clarke, Modet & C<sup>o</sup>  
COLOMBIA

establece que el compuesto 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona es pobremente soluble en agua y por ende, existente deficiencias en la biodisponibilidad del medicamento. Para subsanar esta falla D2 propone que el compuesto sea embebido en un co-precipitado polimérico para aumentar la solubilidad y con ello mejorar su biodisponibilidad. En ningún momento D2 enseña la posibilidad de que dicho compuesto pueda ser utilizado sin ser co-precipitado y es enfático en establecer que el compuesto crudo o puro presenta el problema de no disolverse fácilmente en agua. De ninguna enseña que el compuesto podría ser soluble si su tamaño de partícula fuera menor a 40 micras.

Por su parte los documentos D3 y D4 demuestran que el compuesto 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona existe y ha sido producido de forma pura. En ningún momento estos documentos hacen mención del tamaño de partícula ni especifican un paso adicional de reducción del tamaño de partícula posterior a la síntesis del compuesto puro, por lo tanto es de suponer que su tamaño de partícula será el tamaño de la partícula que generalmente tienen los cristales de este compuesto, es decir, que tiene un tamaño que oscila entre 75 y 200 micras. Al igual que el compuesto del ejemplo 1 del documento D2 estos compuestos aunque son útiles para el tratamiento de las enfermedades mencionadas en D3 y D4, presentarán la problemática expuesta por el documento D2 para el 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona puro, esto es, será pobremente soluble en agua y tendrá una deficiente biodisponibilidad.

Ante estos hechos, es claro que en el estado de la técnica existía el problema técnico de producir 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1] pirido[3,4-b]indol-1,4-diona soluble en agua y con una mejorada biodisponibilidad. Hasta el momento previo a la presente solicitud la única solución conocida era co-precipitar el compuesto con otros polímeros. El solicitante desarrolla una nueva opción que es reducir el tamaño de partícula del compuesto y con ello logra

170 + 174

**Clarke, Modet & C<sup>o</sup>**  
**COLOMBIA**

de manera inesperada un más rápido alcance de la concentración máxima del medicamento en sangre y un rápido comienzo del efecto terapéutico resultante de la inhibición de de PDE5 que el mostrado por las sustancias puras reportadas en D2, D3 y D4.

Además, como el examinador apreciará en los ejemplos 2 y 3 de la presente solicitud que las partículas de la invención tiene una más rápida disolución y absorción que las partículas de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona puras e incluso que las partículas co-precipitadas.

En este orden de ideas, insistimos en el hecho que al momento de presentar esta solicitud no se podía derivar de la información de D2, D3 y D4 que una manera de mejorar las características de disolución, absorción y biodisponibilidad de 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona era reducir su tamaño de partícula, pues las enseñanzas de estos documentos era co-precipite o utilice en crudo y corra los riesgos propios de la pobre disolución en agua y la escasa biodisponibilidad del medicamento.

Las enseñanzas de D1 son que si medicamento es modafinil entonces el tamaño de partículas debe ser de 2 a 60 micras. D1 no experimenta, no hace ninguna generalización ni ofrece ninguna enseñanza si el compuesto es diferente a modafinil. Siendo así, no es posible que un técnico versado en la materia dedujera que la solución al problema de la pobre disolución en agua y la escasa biodisponibilidad de un compuesto totalmente diferente a modafinil, como es 6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, sería reducir el tamaño de partícula a niveles inferiores a los reportados como óptimos para modafinil como es el valor de tamaño de partícula de 40 micras o menos, preferiblemente inferior a 10 micras.

Del análisis anterior se concluye y se reafirma que la invención reclamada en la

179 de 175

**Clarke, Modet & C<sup>o</sup>**  
**COLOMBIA**

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.

Adicionalmente y a título informativo destacamos el hecho que la presente solicitud ha sido concedida en la Oficina Europea de Patentes, Estados Unidos, Euro-Asia, Australia, Croacia, Indonesia, México, Nigeria, Nueva Zelanda, Perú, Pakistán, Taiwán, Ucrania y Vietnam.

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 MARIA  
RODRÍGUEZ D'ALEMAN

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

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824  
E. Mail: [info@clarkemodet.com.co](mailto: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 reivindicatorio que reemplaza el anterior.**

**6) Comprobante de pago No. 06-42,037 Fecha: Junio 2 de 2006**

**7) Anexos:**

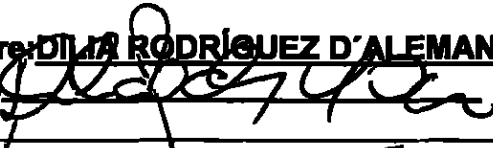
☒ Comprobante de la tasa

☐ Poderes, si fuere el caso

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

**8)**

Nombre: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Firma: 

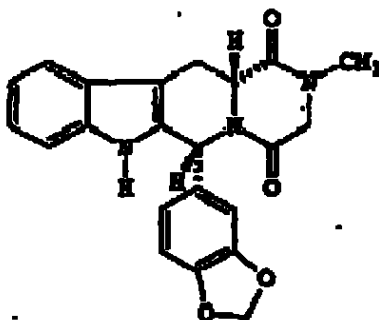
C.C.: 41.654.882 TP: 20824 CSJ

181 177

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma en partículas de una droga pura de un compuesto que tiene la fórmula



- O una sal y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizada porque comprende partículas del compuesto 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 pura 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 pura de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 15 micrones.

185 179  
179  
4

4. La forma en partículas de la droga pura de la reivindicación 1 en donde al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula de menos de 10 micrones.

5. Una composición farmacéutica sólida caracterizada porque comprende:  
La forma en partículas de la droga pura según una cualquier de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más transportadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 caracterizada porque el compuesto está presente totalmente como partículas sólidas no intimamente embebida en un co-precipitado polimérico. *idem*

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.

(Reiv 4):  
(= g. Reiv 5)

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**Expediente 00 058 156**

**Título de la solicitud: "Productos farmacéuticos con Beta - Carbolina".**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

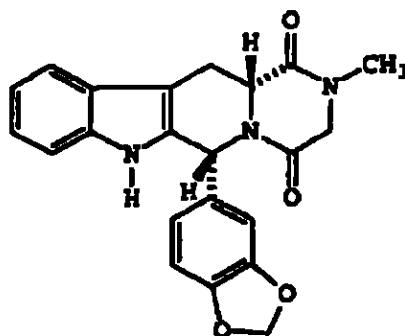
**1. Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 – 33, las observaciones del solicitante de los folios 168 - 179 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 182 - 183 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 puro de fórmula:



((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una sal ó solvatos, caracterizada porque 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 droga pura en forma de partículas de las reivindicaciones 1 - 4.

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

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la droga en partículas de un tamaño tal que el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

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. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 18 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 98 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         |

### 4. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

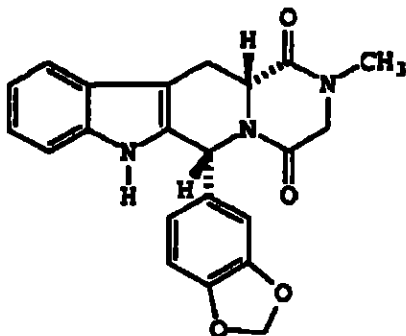
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación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



((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una sal ó solvatos, caracterizada porque 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 droga pura en forma de partículas de las reivindicaciones 1 - 4.

D1 enseña una forma en partículas de principios activos de tamaño 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.

D2 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)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.

D3 enseña el compuesto (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)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<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)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:

- debido a que el compuesto: ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona) una de sus sales ó solvatos y sus características reivindicadas: el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras; eran conocidos en las anterioridades, una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptará fácilmente el compuesto y las características de tamaño de partícula mencionados en las anterioridades (de 10 a 60 micras) a la preparación del compuesto de esta solicitud en forma de partículas de tamaño menor que 40, 25, 15 ó 10 micras;
- las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una de sus sales ó solvatos, ni a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia y
- el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de una

formulación uniforme y estable de Beta - Carbolina con buena disponibilidad se resuelve proporcionando partículas de la droga de un tamaño tal que el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras, es decir de la misma manera como se resolvía en las anterioridades;

- (d) el resultado obtenido: es decir el compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una de sus sales ó solvatos caracterizado porque el 90 % de sus partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras no es inesperado.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una de sus sales ó solvatos caracterizado porque el 90 % de sus partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras, ni con las composiciones propuestas de manera que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

La granulometría es un procedimiento general que consiste en definir el tamaño de partícula adecuado para elaborar productos farmacéuticos, en función de las necesidades de disolución y disponibilidad de cada caso y de las conveniencias de empaque, costo, presentación ó conservación del producto. Modificar una propiedad física de un sólido, en especial su tamaño de partícula con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, es una técnica ampliamente conocida en la industria farmacéutica. Los eventuales problemas de disolución ó biodisponibilidad de sustancias farmacéuticas pueden ser solucionados mediante la disminución de tamaño de partícula, por métodos, procesos y equipos de uso común en la industria farmacéutica. De manera que el reivindicar un determinado tamaño de partícula (menor que 40 micras) no hace patentable al principio activo mencionado en las reivindicaciones, porque el compuesto químico en sí no es nuevo; el hecho de presentarlo en tamaño de partícula diferente del reportado en la bibliografía ó sencillamente no reportado previamente, no le concede el carácter de nivel inventivo. La obtención de la forma en partículas de la droga de la reivindicación 1 que consiste en: proveer el compuesto, reducir el tamaño de partículas para que el 90 % de las partículas sea menor que 40 micras y mezclarlas con excipientes farmacéuticamente aceptables, no es nueva 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), tal como el que se reivindica en esta solicitud. Así que el principio activo caracterizado por tener un tamaño de partícula menor que 40 micras, obtenido por molienda y cribado no constituye un avance en la técnica, debido a que cualquier persona medianamente conocedora de la materia hubiera recurrido previamente a esta opción.

Se observa que las anterioridades enseñan el compuesto y sugieren 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, por lo cual no hay nivel inventivo.

##### 5. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 182 - 183.

2. Dice el solicitante que D1 no afecta la novedad de esta solicitud porque no menciona el mismo principio activo.

Se aclara al solicitante que tiene la razón en tal afirmación, tal como se observa en el folio 186, en el concepto técnico no se menciona que esta anterioridad afecte la novedad. Pero sí afecta el nivel inventivo, como ya se explicó, por el hecho de mencionar principios activos en forma de partículas de tamaño 2 - 60 micras, además que el tamaño de partícula afecta la velocidad de disolución y la concentración en plasma y que los métodos de disminución de tamaño de partícula por molienda y cribado son bien conocidos en la técnica. D1 sugiere, junto con D2 ó D3, a una persona de habilidades ordinarias en el arte el adaptar fácilmente el compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona) y las características de tamaño de partícula (de 10 a 60 micras) a la preparación del compuesto de esta solicitud: ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona) en forma de partículas de tamaño menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

3. Dice el solicitante que D2 no afecta la novedad, porque no menciona la expresión "en forma pura", y no menciona el tamaño de partícula inferior a 40 micras. Pero aclara que el ej. 1 enseña que el compuesto se produce sin ningún coprecipitado y que hace referencia a la droga pura.

Se aclara al solicitante que lo anterior encierra una contradicción. Porque primero afirma que D2 no afecta la novedad, porque no menciona la expresión "en forma pura" e inmediatamente dice que allí se enseña la droga pura, es decir sin ningún coprecipitado. Lo cierto es (ver folio 126) que después de recrystalizar se obtiene, obviamente, el compuesto puro del título (ver renglones 14, 15 y 22). También una persona no conocedora de la materia puede observar que el compuesto puro de este título es diferente del compuesto del título del renglón 30, que es un coprecipitado conformado por: compuesto+HPMC, es decir no como compuesto puro. De manera que este documento claramente afecta la patentabilidad de esta solicitud.

4. Dice el solicitante que D2 aclara que la droga es poco soluble en agua y requiere ser co-precipitada para aumentar su disolución en agua y por ende su biodisponibilidad.

Se aclara al solicitante que este es un hecho posterior a la purificación por cristalización que se enseña en el ejemplo 1. Lo que queda claro es que el compuesto puro obtenido en este ejemplo es el mismo compuesto que se reivindica ahora en esta solicitud. Porque en ese ejemplo se hace la recrystalización desde 2-propanol para dar el compuesto del título (es decir el compuesto ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12<sup>a</sup>-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), como agujas blancas. Y como entiende cualquier persona medianamente conocedora de la materia, el producto de la recrystalización es el compuesto puro. La forma de redactar la reivindicación 1: "una forma de partículas de una droga pura...", no la hace diferente de "una droga pura... en forma de partículas". Porque se trata del mismo compuesto químico, que conserva la misma actividad farmacológica. Ya D2 y D3 enseñaban el mismo compuesto químico en estado puro y sus sales. Y no se puede conceder nuevamente patente para este compuesto químico, aunque se presente en forma de partículas más finas.

5. Dice el solicitante que el tamaño de partícula menor que 40 micras es una característica relevante porque soluciona el problema de la escasa solubilidad en agua del medicamento.

Se aclara al solicitante que si así fuese, sería patentable. Pero no lo es, porque la solubilidad, que es la cantidad de compuesto que es capaz de disolverse en una cantidad dada de solvente bajo condiciones de presión y temperatura estándar, es una característica inherente de cada compuesto químico y por lo tanto no cambia de acuerdo con los cambios físicos del compuesto. Ahora bien, es de esperarse que a menor tamaño de partícula, mayor será la velocidad de disolución y esto mejorará la biodisponibilidad, lo cual es un hecho conocido por cualquier persona medianamente versada en la materia. Modificar una propiedad física de un sólido, en especial su tamaño de partícula con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, es una técnica ampliamente conocida en la industria farmacéutica. Los eventuales problemas de disolución o biodisponibilidad de sustancias farmacéuticas pueden ser solucionados mediante la disminución de tamaño de partícula, por métodos, procesos y equipos de uso común en la industria farmacéutica.

6. Dice el solicitante que en la EPO, US, Euro-Asia, AU, Croacia, Indonesia, México, Nigeria, Nueva Zelanda, Perú, Pakistán, Taiwán, Ucrania y Vietnam se concedió una patente correspondiente a esta solicitud.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y, como ya se aclaró, en esta oficina se encontraron los documentos D1, D2, D3 y D4 que afectan la novedad y el 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 - 7                      | Nivel inventivo      |
| D2   | WO 98 38131  | 1 - 7                      | Nivel inventivo      |
| D3   | US 5 859 008 | 1 - 7                      | Nivel inventivo      |
| D4   | WO 95 19978  | 1 - 7                      | Nivel inventivo      |

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 7, folios 182 - 183.

Bogotá, D. C., Julio 18 de 2006

|                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>1157 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>202007 |
|--------------------------|------------------------------|

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

190  
186

RADICACIÓN: 0-58156

EDICTO No. 15070

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC  
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 24897 de 20-SEP-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

**RESUELVE**

**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON  $\beta$  - CARBOLINA".

**ARTICULO SEGUNDO:** -Notificar personalmente a la doctora Dilia Rodríguez D'Aleman en su calidad de apoderada de la sociedad Lilly Icos LLC, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándoles copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**  
Dada en Bogotá D.C., a los

20 SET. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

**JAIR RUBIO ESCOBAR**

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 04-OCT-2006  
Secretaría General Ad-Hoc  
EDICTO No. 15070

Este edicto se desfija hoy 18-OCT-2006 a las cinco (5:00 p.m.)