

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134187- -00007-0000

Fecha: 2013-02-01 16:56:55

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 22

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PARTÍCULAS PORTADORAS SÓLIDAS PARA MEJORAR LA PROCESABILIDAD DE UN AGENTE FARMACÉUTICO".- Clase A61K 9/20.-Expediente número 10-134.187.-

1. Me refiero al Oficio No. **20099** dictado por ese Despacho mediante fijación en lista de 6 de noviembre de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y la presencia dentro del mismo de materia exenta de patentabilidad, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito presentar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en el Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado** con el propósito de limitar la materia reclamada por la presente invención a sus realizaciones más preferidas e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas.

Respecto a estas modificaciones; me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

- **Reivindicación 1:** Tiene como base las reivindicaciones 1 y 3 actualmente presentadas, cuya materia se ha incluido en una sola reivindicación.
- **Reivindicaciones 2 a 7:** Corresponden a las reivindicaciones 4 a 9 respectivamente actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 8 y 9:** Corresponden a las reivindicaciones 11 y 12 respectivamente actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 10:** Hace referencia a materia de las reivindicaciones 13 y 15 actualmente presentadas, la cual se ha incluido en una sola reivindicación.
- **Reivindicaciones 11 a 17:** Corresponden a las reivindicaciones 16 a 24 respectivamente actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 18:** Tiene como base la reivindicación 23 actualmente presentada en la cual se ha especificado que el portador sólido es dióxido de silicio en concordancia con lo revelado en el ejemplo 3, páginas 33 a 35 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.
- **Reivindicaciones 19 a 25:** Corresponden a las reivindicaciones 25 a 31 respectivamente actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 26:** Hace referencia a materia de la reivindicación 32 en la cual se ha especificado que el portador sólido es dióxido de silicio de acuerdo con las revelaciones de la página 14 (líneas 10 a 16) de la descripción.
- **Reivindicaciones 27 a 32:** Corresponden a las reivindicaciones 34 a 39 respectivamente actualmente presentadas, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.
- **Reivindicación 33:** Corresponde a la reivindicación 41 actualmente presentada, cuya dependencia se ha ajustado a la nueva numeración.

Finalmente me permito señalar que las reivindicaciones 2, 10, 14, 24, 33, 40 y 42 actualmente presentadas han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial queda constituido por **33 reivindicaciones** que reclaman el objeto de la presente solicitud de manera clara y concisa a través de las características técnicas esenciales de sus realizaciones más preferidas.

4. EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD

En relación al capítulo reivindicatorio actualmente presentado el señor Examinador señala que la materia objeto de las reivindicaciones 10, 40 y 41 actualmente presentadas no es patentable de acuerdo con el Artículo 20(d), de la Decisión 486 de 2000

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral 3 del presente memorial, las mencionadas reivindicaciones 10 y 40 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado, por lo cual queda superada la objeción presentada por el señor Examinador frente a estas reivindicaciones.

5. CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con respecto al Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador indica que la reivindicación 1 actualmente presentada no sería concisa toda vez que no define las partículas sólidas portadoras por su nombre o estructura química.

En respuesta a este señalamiento, me permito manifestar que se ha restringido la definición de las partículas sólidas portadoras a partículas de dióxido de silicio que tienen, cada una, una superficie y poros, las cuales presentan un diámetro de partícula promedio de comprendido entre 10 a 120 μm y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g en concordancia con las revelaciones de la memoria descriptiva.

En este sentido me permito resaltar que la composición reclamada por la nueva reivindicación 1 está definida por sus componentes específicos, por lo cual queda superada la objeción presentada por el señor Examinador frente a la definición las partículas sólidas portadoras en la composición reclamada por la presente solicitud.

De manera similar el señor Examinador señala que la materia objeto de las reivindicaciones 2, 13, 24, y 33 no estaría debidamente soportada por las revelaciones del capítulo descriptivo de la presente solicitud, toda vez que solo se evidencian

realizaciones que contienen partículas de dióxido de silicio como partículas sólidas portadoras.

En respuesta a esta objeción me permito manifestar que la reivindicaciones 2, 24, y 33 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, superando así la objeción que este sentido fue presentada por el señor Examinador.

De otro lado, el señor Examinador asevera que las reivindicaciones 12 y 28 actualmente presentadas repetirían materia innecesariamente, toda vez que se refieren a composiciones que contienen el esteroisómero de fórmula (Ia), el cual estaría divulgado implícitamente en el compuesto de fórmula (I) reclamado por la las composiciones de las reivindicaciones 1 y 23 actualmente presentadas.

Acatando éste señalamiento me permito señalar que si bien el compuesto de fórmula (I) que hace parte de la composición reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 y 18 (reivindicaciones 1 y 23 actualmente presentadas), abarca el compuesto de fórmula (Ia) de las nuevas reivindicaciones 9 y 22 (reivindicaciones 12 y 28 actualmente presentadas), dichas reivindicaciones se refieren específicamente a composiciones que se encuentran enriquecidas en concentración del esteroisómero de fórmula (Ia), por lo que las nuevas reivindicaciones 9 y 22 de ninguna manera repetirían la materia reclamada por la nuevas reivindicaciones 1 y 18.

De manera similar el señor Examinador indica que las reivindicaciones 20 y 21 actualmente presentadas se refieren a la misma materia objeto.

En respuesta a este señalamiento, muy respetuosamente me permito señalar que de ninguna manera las nuevas reivindicaciones 15 y 16 (reivindicaciones 20 y 21 actualmente presentadas) reclaman la misma materia objeto, toda vez que la reivindicación 15 reclama un método en el cual se utiliza como solvente un alcohol derivado de una cadena que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como metanol, isopropanol, pentanol, terbutanol entre otros, mientras que la reivindicación 16 reclama un método el cual utiliza específicamente etanol como solvente, por lo tanto ruego considerar la objeción que en éste sentido fue presentada por el señor Examinador.

Ahora bien, con respecto a las reivindicación 22 actualmente presentada el señor Examinador manifiesta que dicha reivindicación hace referencia a un producto el cual

no estaría caracterizado adecuadamente, toda vez que es definido por medio del proceso por medio del cual es obtenido.

En respuesta a éste señalamiento me permito manifestar que la nueva reivindicación 17 (reivindicación 22 actualmente presentada) es dependiente de la nueva reivindicación 11, la cual reclama un método para obtener mezclas que contienen un compuesto de fórmula (I) y partículas portadoras sólidas de sílice ahumado un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120 μm y un área superficial BET de 40 a 400 m^2/g , por lo que la nueva reivindicación 17 está reclamando todos los productos que se obtienen al llevar a cabo el método de la nueva reivindicación 11.

Finalmente, el señor examinador indica que la reivindicación 42 actualmente presentada no añadiría ninguna otra característica a la composición reclamada por la reivindicación 1 actualmente presentada.

En respuesta a esta objeción me permito manifestar que la reivindicación 42, actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado, superando así la objeción que este sentido fue presentada por el señor Examinador.

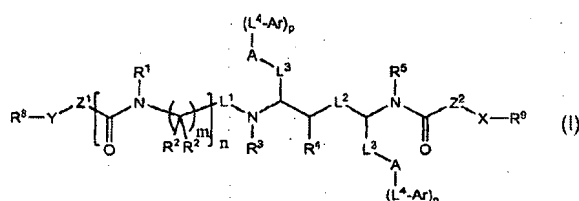
6. NOVEDAD

De otra parte, el señor Examinador asegura que la reivindicación 13 actualmente presentada sería anticipada por las enseñanzas del documento **WO2008010921 (D1)**.

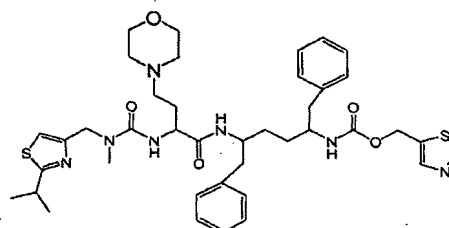
A este respecto, el señor examinador indica que todas las características esenciales del método reclamado por la reivindicación 13 de la presente solicitud estarían reveladas en dicho documento.

Sobre este particular me permito resaltar que existen diferencias significativas entre las revelaciones de D1 y el método reclamado en la nueva reivindicación 10 (reivindicación 13 actualmente presentada) de la presente solicitud, que hacen que la invención no pueda ser de ninguna manera anticipada por el arte previo, tal como se expone a continuación.

En primer lugar me permito señalar que el documento D1 revela compuestos de formula general (I) que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración de los mismos, entre los cuales se encuentra el compuesto 54:



Fórmula general de los
compuestos de D1

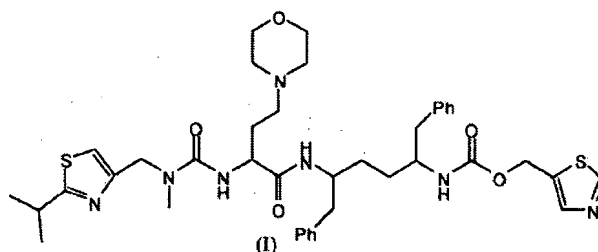


Compuesto 54 de D1

Dichos compuestos de D1 pueden ser utilizados solos como inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450, o en combinación con otros agentes terapéuticos activos tales como enzimas monooxigenasas del citocromo P450, agentes antivirales e inhibidores de la bomba de protones entre otros dependiendo de la condición a ser tratada (página 172 de D1).

Adicionalmente los compuestos de D1 son formulados con portadores o excipientes convencionales tales como ácido ascórbico, EDTA, dextrina, hidroxialquilcelulosa y ácido esteárico entre otros, los cuales pueden ser comprimidos en una tableta o solubilizados en un medio acuoso estéril para preparar soluciones isotónicas (página 159 de D1).

De otro lado, la nueva reivindicación 10 reclama un método caracterizado por que combina un compuesto de formula (I) con una pluralidad de partículas de sílice que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g en un solvente adecuado para obtener una mezcla en donde dicho compuesto de fórmula (I) cubre los poros y la superficie de las partículas de sílice.



Compuesto de formula (I) de la presente invención

De esta forma, si bien el documento D1 revela composiciones farmacéuticas en las cuales los compuestos de formula (I), entre los cuales se encuentra el compuesto 54, se mezclan con agentes terapéuticos y excipientes en estado sólido para formar tabletas, o donde dichos compuestos son solubilizados en un medio acuoso estéril para formar preparaciones isotónicas, dicho documento no revela de manera particular un método para obtener una mezcla que contiene un compuesto de formula (I) con una pluralidad de partículas de sílice que tienen un diámetro de partícula promedio entre 10 a 120µm y un área superficial BET entre 40 y 400m²/g, en la cual dicho compuesto de formula (I) recubre los poros y la superficie de la sílice como el método que es objeto de la nueva reivindicación 10 de la solicitud en estudio.

Por lo tanto, **ninguna de las realizaciones reveladas en D1 anticipa la presente invención, tal como es reclamada en la nueva reivindicación 10, por lo tanto dicha reivindicación goza de novedad frente a las enseñanzas del documento D1.**

7. NIVEL INVENTIVO

7.1. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas de los Documentos WO2008010921 (D1) y WO03037379 (D2).

Sobre este particular, el señor Examinador considera que la reivindicación 1 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2008010921 (D1) y WO03037379 (D2).**

En éste sentido, con relación al documento D1 el señor examinador señala que la diferencia entre la invención revelada en D1 y la composición reclamada en la reivindicación 1 actualmente presentada es que la presente solicitud menciona que las partículas sólidas tienen una superficie o poros.

Por otro lado con respecto al documento D2 el Señor Examinador manifiesta que dicha anterioridad revela el uso de excipientes sólidos tales como dióxido de silicio con un diámetro de partícula promedio de 10 y 120µm y una rea superficial BET de 400m²/g para elaborar formulaciones sólidas como tabletas.

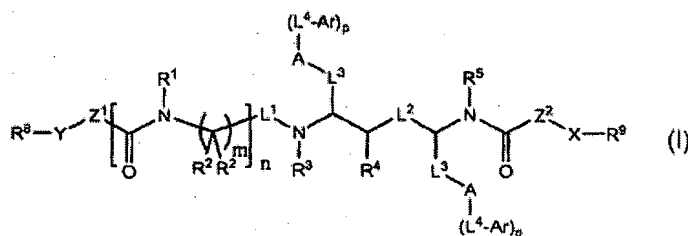
En consecuencia, el Señor Examinador afirma que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría partículas sólidas con poros reveladas en D2 tales como el dióxido de silicio en las composiciones de D1, y así obtener las composiciones reclamadas por la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador concluye que los documentos D1 y D2 también afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones dependientes 2 a 9 y 15 de la presente solicitud.

Ahora bien, en respuesta a éstos señalamientos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se pone de manifiesto que las enseñanzas de los documentos citados no permitirían por sí mismos ni en combinación que la persona versada en la materia pudiera deducir de forma obvia las composiciones reclamadas por la presente invención, razón por la cual la solicitud en estudio sí goza de nivel inventivo.

7.2. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del Documento WO2008010921 (D1)

En primer lugar me permito señalar que el documento D1 revela compuestos que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración de los mismos, los cuales pueden ser agrupados en la fórmula general (I):



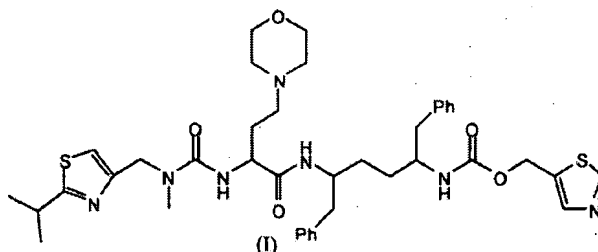
Fórmula general de los compuestos de D1

Dichos compuestos de D1 pueden ser utilizados solos como inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450, o en combinación con otros agentes terapéuticos activos tales como enzimas monooxigenasas del citocromo P450, agentes antivirales e inhibidores de la bomba de protones entre otros dependiendo de la condición a ser tratada (página 172 de D1).

Adicionalmente los compuestos de D1 son formulados con portadores o excipientes convencionales tales como ácido ascórbico, EDTA, dextrina, hidroxialquilcelulosa y ácido esteárico entre otros, los cuales pueden ser comprimidos en una tableta o solubilizados en un medio acuoso estéril para preparar soluciones isotónicas (página 159 de D1).

De otro lado, la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud reclama una composición caracterizada por que contiene una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y

un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g y un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que recubre los poros o la superficie de dicho dióxido de silicio:



Compuesto de Formula (I) de la presente invención

En conexión con lo anterior me permito resaltar que contrario de la presente solicitud, el documento D1 no se refiere específicamente a composiciones de un compuesto de formula (I) con una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g, sino que divulga compuestos que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración, los cuales pueden ser administrados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos adicionales en compañía de portadores o excipientes convencionales.

A este respecto, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que a pesar del hecho de que tanto el compuesto de fórmula (I) como el dióxido de silicio son de naturaleza higroscópica, la composición que resulta al combinar dichos materiales presenta una higroscopicidad significativamente menor, tal y como se evidencia en el ejemplo 2 y la figura 2 de la presente solicitud, en donde se observa que la higroscopicidad del dióxido de silicio (AEROPERL® 300) y el compuesto de fórmula (I) es significativamente mayor que la higroscopicidad de la mezcla compuesto/dióxido de silicio, toda vez que a 75% de HR el compuesto de formula (I) y el dióxido de silicio adsorbieron 4,8 y 9,3% (en peso) de agua respectivamente, mientras que a las mismas condiciones el dióxido de silicio cargado con el compuesto absorbió solo 2,4% de humedad.

Adicionalmente me permito resaltar que la compresibilidad de la composición reclamada es considerablemente superior a la compresibilidad de la composición placebo (composición que no tiene el compuesto de formula (I)), tal y como se evidencia en el ejemplo 3 y la figura 3 de la presente solicitud en donde la composición placebo presenta una fuerza tensil en el rango de 0,6 a 1,2 MPa en el rango de fuerza de compresión de 2224,11 a 8896,44N (500 a 2000 lb) mientras que a las mismas condiciones una composición que contiene dióxido de silicio cargado con 50% (p/p) del compuesto de fórmula (I) presenta un incremento de la fuerza tensil de 2,7 a 7,1MPa.

En este sentido me permito señalar que la reducción de la higroscopicidad y el aumento de la compresibilidad de la composición reclamada por la presente solicitud son efectos sinérgicos que generan efectos inesperados en la manufactura de composiciones que contienen el compuesto de fórmula (I), los cuales permiten desarrollo de formulaciones combinadas convencionales tales como tabletas con una alta concentración del compuesto de fórmula (I) y facilitan el procesamiento de las mismas al mantener la integridad de la tableta durante operaciones de fabricación a gran escala.

En vista de lo anterior, **dado que D1 revela el uso de compuestos de fórmula (I) que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración los cuales pueden ser administrados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos adicionales en compañía de portadores o excipientes convencionales, la persona versada en la materia no encontraría en D1 alguna indicación o sugerencia que la condujera a diseñar composiciones que contienen una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde dicho compuesto recubre los poros o la superficie del óxido de silicio, logrando así composiciones con baja higroscopicidad y alta compresibilidad debido a efectos sinérgicos entre los componentes de dicha composición, y mucho menos a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia podría tener algún indicio de los sorprendentes resultados con respecto a las propiedades de formulación de las composiciones combinadas de dicho compuesto y el procesamiento de las mismas en operaciones de fabricación a gran escala.**

Adicionalmente, me permito resaltar que la persona versada en la materia no encontraría alguna motivación para seleccionar un compuesto higroscópico como el dióxido de silicio para mejorar el proceso de producción de un compuesto higroscópico como el compuesto de la fórmula (I), toda vez que como es bien sabido por la persona versada en la materia los compuestos higroscópicos son difíciles de manipular especialmente en producción a gran escala.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la nueva reivindicación 1 es inventiva frente a las enseñanzas de D1, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha referencia para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvia la obtención de composiciones que contengan una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que

tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que recubre los poros o la superficie del dióxido de silicio, y mucho menos sería evidente para dicha persona el sorprendente efecto sinérgico entre los componentes de la misma.

Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 9 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1 la cual conlleva nivel inventivo frente a las revelaciones de D1 como se discutió anteriormente.

7.3. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento WO03037379 (D2).

Por otro lado, el documento D2 revela el uso de compuestos granulados del ácido silícico pirogénico como portadores de compuestos farmacéuticamente activos y/o como sustancias auxiliares (página 1 de D2).

En dicho documento, el compuesto granulado es dióxido de silicio producido pirogénicamente con un tamaño de partícula de 10 a 120µm y un área superficial BET de 40 a 400m²/g (página 4 de D2), ya que como es bien sabido por la persona versada en la materia dicho material producido pirogénicamente es útil como portador de compuestos farmacéuticamente activos debido a que presenta un particulado extremadamente fino, una alta superficie específica y forma esférica.

Sin embargo, los dióxidos de silicio producidos pirogénicamente no presentan poros, razón por la cual las interacciones entre las partículas de dicho compuesto se llevan a cabo únicamente en la superficie de los polvos del mismo.

Por otro lado, a diferencia de la invención revelada en D2, **la presente invención reclama una composición conformada por una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde dicho compuesto recubre los poros o la superficie del óxido de silicio.**

En este sentido me permito resaltar que **las moléculas del compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables interactúan con los poros y la superficie de las partículas de dióxido de silicio que conforman la composición, lo cual permite una sinergia entre dichas partículas y el compuesto o sus sales, logrando así composiciones con menos higroscopicidad que los componentes individuales y una mayor compresibilidad de las formulaciones sólidas, tal y como se evidencia en los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud.**

Adicionalmente, debido al efecto sinérgico entre los componentes de la composición reclamada por la nueva reivindicación 1 se obtienen formulaciones farmacéuticas combinadas sólidas con una alta concentración del compuesto de fórmula (I), las cuales presentan una fuerza tensil de tableta adecuada para operaciones de fabricación a gran escala.

En vista de lo anterior, **dado que D2 divulga el uso de partículas de dióxido de silicio producidas pirogénicamente como portadores de compuestos farmacéuticamente activos, la persona versada en la materia no encontraría en D2 alguna indicación o sugerencia que lo condujera a utilizar partículas de dióxido de silicio con poros en una composición con un compuesto farmacéuticamente activo como el compuesto de fórmula (I), logrando así un efecto sinérgico entre los componentes, y mucho menos a partir de las enseñanzas de D2 la persona versada en la materia podría tener algún indicio de los sorprendentes resultados de la baja higroscopicidad y la excelente compresibilidad de dichas composiciones.**

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la nueva reivindicación 1 es inventiva frente a las enseñanzas de D2, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha referencia para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvia la obtención de una composición conformada por una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120 μ m y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde dicho compuesto recubre los poros o la superficie del dióxido de silicio y mucho menos sería evidente para dicha persona la sorprendente efecto sinérgico de los componentes de dicha composición.

Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 9 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D2, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación

1 la cual conlleva nivel inventivo frente a las revelaciones de D2 como se discutió anteriormente.

7.4. Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2

Ahora bien, con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 el señor examinador asegura que:

"la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría partículas sólidas portadoras que tienen cada una, una superficie y poros como el dióxido de silicio de D2 en la composición de D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud" (SIC).

En respuesta a éste señalamiento me permito manifestar que a partir de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2 la persona versada en la materia no podrá llegar de manera obvia al objeto de la solicitud en vista de las siguientes razones:

Para comenzar me permito señalar que de acuerdo con las revelaciones del capítulo descriptivo de D2, dicha anterioridad prefiere el uso de dióxido de silicio producido pirogénicamente con un tamaño de partícula de 10 a 120µm y un área superficial BET de 40 a 400m²/g como portador de compuestos farmacéuticamente activos (página 4 de D2).

Adicionalmente, como se puede observar en los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud, las interacciones específicas entre el compuesto de fórmula (I) y las partículas de óxido de silicio ocasionan un efecto sinérgico entre los componentes de la composición reclamada por la presente solicitud, el cual reduce la higroscopicidad y aumenta la compresibilidad de la misma.

Por otro lado, el Problema Técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es proporcionar composiciones que presenten una alta concentración del compuesto (I), en formulaciones convencionales que sean útiles en el tratamiento de infecciones virales como VIH.

Dicho problema es resuelto por las composiciones definidas en la nueva reivindicación 1 de la presente invención al combinar el compuesto de fórmula (I) con una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida

entre 40 y 400m²/g con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde dicho compuesto recubre los poros o la superficie del dióxido de silicio, con lo cual se obtienen composiciones con una higroscopicidad menor que la que presentan los componentes de la composición por separado y una excelente compresibilidad de una formulación combinada sólida del compuesto de fórmula (I) al 50%, tal y como se observa en los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3.

En cambio, ni el documento D1 ni el documento D2 están dirigidos a resolver éste problema y la solución provista por la presente solicitud tampoco es mencionada ni sugerida en D1 o D2.

En este sentido, **me permito manifestar que a partir de los documentos D1 y D2 la persona versada en la materia no encontraría una motivación para combinar el compuesto de fórmula (I) con una pluralidad de partículas con poros específicamente con partículas de dióxido de silicio que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g** para obtener así las composiciones de la nueva reivindicación 1, toda vez que dicha combinación no es sugerida ni es evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

Adicionalmente a partir de las enseñanzas de tales documentos del estado del arte la persona versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de que al combinar el compuesto de fórmula (I) con una pluralidad de partículas de dióxido de silicio que presentan poros le permitiría obtener composiciones como las de la presente solicitud, con una menor higroscopicidad que los componentes de la composición por separado y una excelente compresibilidad de formulaciones sólidas con altas concentraciones del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que incluir partículas de dióxido de silicio producido pirogénicamente con un tamaño de partícula de 10 a 120µm y un área superficial BET de 40 a 400m²/g, no permite llegar al objeto de la presente solicitud que es una composición con una menor higroscopicidad que los componentes de la composición por separado y una excelente compresibilidad de formulaciones sólidas con altas concentraciones del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo tanto **la persona versada en la materia reconocerá que la solicitud en cuestión no puede ser obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 por lo tanto goza de nivel inventivo.**

Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 9 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3 toda vez que son dependientes de la inventiva nueva reivindicación 1.

7.5. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas de los Documentos WO2008010921 (D1) y WO2004073689 (D3).

Sobre este particular, el señor Examinador considera que la reivindicación 16 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2008010921 (D1) y WO2004073689 (D3).**

En éste sentido, con relación al documento D1 el señor examinador señala que la diferencia entre la invención revelada en D1 y el método reclamado en la reivindicación 16 actualmente presentada es que la presente solicitud menciona que las partículas sólidas son polvos de sílice ahumado hidrofílico.

Por otro lado con respecto al documento D3 el Señor Examinador manifiesta que dicha anterioridad revela el uso de excipientes sólidos tales como sílice ahumado hidrofílico con un diámetro de partícula promedio entre 20 y 30µm y una rea superficial BET de por lo menos 150m²/g para elaborar formulaciones sólidas como tabletas.

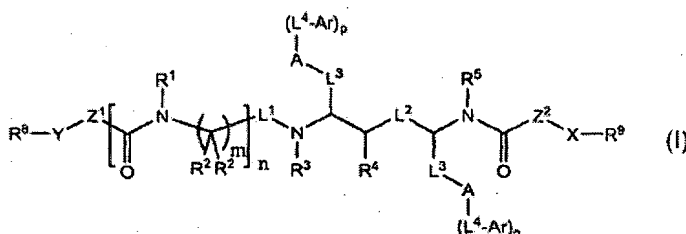
En consecuencia, el Señor Examinador afirma que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría polvos de sílice ahumado hidrofílico reveladas en las composiciones de D3 en la composición de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 16, por lo cual se considera obvia.

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador concluye que los documentos D1 y D3 también afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones dependientes 17 a 21 y 23 a 39 de la presente solicitud.

Ahora bien, en respuesta a éstos señalamientos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se pone de manifiesto que las enseñanzas de los documentos citados no permitirían por sí mismos ni en combinación que la persona versada en la materia pudiera deducir de forma obvia el método reclamado por la presente invención, razón por la cual la solicitud en estudio sí goza de nivel inventivo.

7.6. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del Documento WO2008010921 (D1)

En primer lugar me permito señalar que el documento D1 revela compuestos que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración, los cuales pueden ser agrupados en la fórmula general (I):

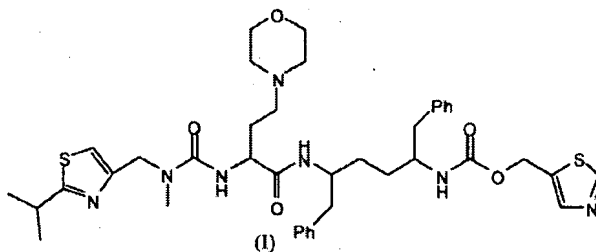


Fórmula general de los compuestos de D1

Dichos compuestos de D1 pueden ser utilizados solos como inhibidores de la monooxigenasa del citocromo P450, o en combinación con otros agentes terapéuticos activos tales como enzimas monooxigenasas del citocromo P450, agentes antivirales e inhibidores de la bomba de protones entre otros dependiendo de la condición a ser tratada (página 172 de D1).

Adicionalmente los compuestos de D1 son formulados con portadores o excipientes convencionales tales como ácido ascórbico, EDTA, dextrina, hidroxialquilcelulosa y ácido esteárico entre otros, los cuales pueden ser comprimidos en una tableta o solubilizados en un medio acuoso estéril para preparar soluciones isotónicas (página 159 de D1).

De otro lado, la nueva reivindicación 11 (reivindicación 16 actualmente presentada) de la presente solicitud reclama un método caracterizado por que combina un compuesto de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g en un solvente adecuado, para obtener una mezcla en donde dicho compuesto de fórmula (I) recubre los poros y la superficie de las partículas de sílice.



Compuesto de Fórmula (I) de la presente invención

En conexión con lo anterior me permito resaltar que contrario de la reivindicación 16 de la presente solicitud, el documento D1 no se refiere específicamente a un método de producción, sino que divulga compuestos que modifican la farmacocinética de un fármaco por co-administración, los cuales pueden ser administrados solos o en combinación con otros agentes terapéuticos adicionales en compañía de portadores o excipientes convencionales.

Así las cosas para la persona medianamente versada en la materia sería evidente que el documento D1 reclama todas las demás composiciones farmacéuticas que contengan los compuestos de formula (I), y de ninguna manera dicha anterioridad revela un método específico que combina un compuesto de formula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g en un solvente adecuado para obtener una mezcla en donde el compuesto de formula (I) recubra los poros y la superficie de las partículas de sílice.

En este sentido me permito resaltar que el documento D1 es completamente silencioso respecto a un método para obtener composiciones farmacéuticas que contengan el compuesto de formula (I) en donde dicho compuesto se encuentre recubriendo los poros y la superficie de partículas de sílice ahumado hidrofílico, por lo tanto no evidencia de ninguna manera las ventajas técnicas que se logran con dicha mezcla, tal y como lo evidencian los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud.

En este sentido me permito resaltar **que dentro de las enseñanzas de D1 no existe ninguna sugerencia o indicación que lleve a la persona versada en la materia a pensar que al mezclar el compuesto de formula (I) de la presente solicitud con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g se podría obtener una mezcla que presenta higroscopicidad menor que la de cada uno de los componentes por separado, y además obtener una formulación sólida con una alta concentración del compuesto de fórmula (I) con una excelente compresibilidad.**

En vista de lo anterior me permito señalar que la persona versada en la materia no encontraría en el documento D1 ninguna sugerencia que lo llevara de manera obvia a diseñar un procedimiento para obtener una mezcla en donde el compuesto de formula (I) recubra los poros y la superficie de las partículas de sílice ahumado hidrofílico como el método de la nueva reivindicación 11 de la presente solicitud, toda

vez que en D1 es completamente silencioso respecto a mezclar los compuestos de fórmula (I) con partículas que presentan poros, tales como de sílice ahumado hidrofílico, ni a partir de sus enseñanzas la persona versada en la materia podría encontrar una sugerencia que le diera una expectativa razonable de que el combinar el compuesto de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico permitiría obtener un método, como el de la nueva reivindicación 11 de presente solicitud.

En vista de lo anterior queda claramente establecido, que la presente invención tal como se reclama en la nueva reivindicación 11 es inventiva frente a las enseñanzas de D1.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones 12 a 17 de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la nueva reivindicación 11 la cual conlleva nivel inventivo frente a D1 como se discutió anteriormente.

7.7. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del Documento WO2004073689 (D3)

Por otro lado, el documento D3 revela el uso de polvos de sílice o derivados de la misma para la sorción de materiales líquidos o materiales con un punto de fusión debajo de 250°C (materiales oleosos), para la formulación de composiciones farmacéuticas, cosméticos y/o productos alimenticios sólidos que contienen grandes cantidades de dichos materiales (página 1 de D3).

Dicha sílice, es preferiblemente sílice ahumada con un área superficial de al menos 5 m²/g y un tamaño medio de partícula entre 20 y 30µm (páginas 9 y 10 de D3).

En este sentido me permito resaltar que el documento D3, es completamente silencioso respecto a un método que permite disminuir la higroscopicidad de un compuesto activo farmacéuticamente como el compuesto de fórmula general (I) de la presente solicitud, por medio de la combinación de dicho compuesto con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g en un solvente adecuado, tal y como es objeto el método de la reivindicación 11 actualmente presentada.

Adicionalmente en las composiciones reveladas en D3 no se evidencia alguna mejora en las propiedades químicas y/o físicas de los materiales oleosos que se

combinan con la sílice, mientras que al llevar a cabo el procedimiento reclamado por la nueva reivindicación 11 se obtiene una mezcla que presenta una higroscopicidad menor que la que presentan sus componentes individualmente y una excelente compresibilidad de las formulaciones sólidas tal como se evidencia en los ejemplos 2 y 3 y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud.

En este sentido me permito resaltar **que dentro de las enseñanzas de D3 no existe ninguna sugerencia o indicación que lleve a la persona versada en la materia a pensar que al combinar un compuesto de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g en un solvente adecuado tal y como es objeto el método de la nueva reivindicación 11 de la presente invención se podría obtener una mezcla que genere un efecto sinérgico entre sus componentes, disminuyendo así la higroscopicidad de dicha mezcla en relación a cada uno de sus componentes por separado, por lo que claramente éste se constituye en un efecto inesperado proporcionado el procedimiento de la presente invención.**

En vista de lo anterior me permito señalar que la persona versada en la materia no encontraría en el documento D3 ninguna sugerencia que lo llevara de manera obvia a diseñar un procedimiento que combine el compuesto de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g para obtener una mezcla en donde dicho compuesto recubre los poros y la superficie de la sílice tal como el método de la nueva reivindicación 11 de la presente solicitud, toda vez que en D3 es completamente silencioso respecto de la influencia de la sílice ahumada sobre las propiedades físicas y/o químicas de los materiales oleosos sorbidos, ni a partir de sus enseñanzas la persona versada en la materia podría encontrar una sugerencia que le diera una expectativa razonable de que al combinar dicha sílice con un compuesto de fórmula (I) le permitiría obtener composiciones, como las de la presente solicitud.

En vista de lo anterior queda claramente establecido, que la presente invención tal como se reclama en la nueva reivindicación 11 es inventiva frente a las enseñanzas de D3.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones 12 a 17 de la presente solicitud también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D3, toda vez que son

reivindicaciones que son dependientes de la nueva reivindicación 11 la cual conlleva nivel inventivo frente a D3 como se discutió anteriormente.

7.8. Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3

Ahora bien, con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 el señor examinador asegura que:

"la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las partículas sólidas de sílice ahumado hidrofílico divulgadas en las composiciones de D3 en la composición de D1, y así llegar al objeto de la reivindicación 16" (SIC)

En respuesta a éste señalamiento me permito manifestar que a partir de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D3 la persona versada en la materia no podrá llegar de manera obvia al objeto de la solicitud en vista de las siguientes razones:

Para comenzar me permito señalar que D1 y D3 son completamente silenciosos respecto a la influencia de la sílice ahumada sobre las propiedades físicas y/o químicas de los materiales con los que se combina.

Adicionalmente, como se puede observar en los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud, al **combinar compuestos de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g se obtienen mezclas que presentan un efecto sinérgico entre los componentes que las conforman.**

Por otro lado, el Problema Técnico objetivo que pretende resolver la nueva reivindicación 11 de la presente invención es proporcionar un procedimiento para obtener mezclas que puedan ser utilizadas en formulaciones que presenten una alta concentración del compuesto (I), en formulaciones convencionales que sean útiles en el tratamiento de infecciones virales como VIH.

Dicho problema es resuelto por el procedimiento de la nueva reivindicación 11 al combinar compuestos de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g, con el cual se obtienen mezclas con una higroscopicidad menor que la que presentan sus componentes por separado y una

excelente compresibilidad de una formulación combinada sólida del compuesto de formula (I) al 50%, tal y como se observa en los ejemplos 2 y 3, y las figuras 2 y 3 de la presente solicitud.

En cambio, ni el documento D1 ni el documento D3 están dirigidos a resolver éste problema y la solución provista por la presente solicitud tampoco es mencionada ni sugerida en D2 o D3.

En este sentido, **me permito manifestar que a partir de los documentos D1 y D3 la persona versada en la materia no encontraría una motivación para combinar compuestos de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g para obtener mezclas en las cuales el dicho compuesto recubra los poros y la superficie de la sílice**, y obtener así el método de la nueva reivindicación 11, toda vez que dicha combinación no es sugerida ni es evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D3.

Adicionalmente a partir de las enseñanzas de tales documentos del estado del arte la persona versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de que al combinar dichos materiales le permitiría obtener composiciones como las de la presente solicitud, con una higroscopicidad menor que la que presentan sus componentes por separado y una excelente compresibilidad de una formulación combinada sólida del compuesto de formula (I), toda vez que las composiciones revelados en D3 pueden presentar una alta concentración de los materiales oleosos sorbidos pero dicha anterioridad no evidenciaría ninguna influencia de la sílice ahumada sobre las propiedades físicas y/o químicas de los materiales sorbidos.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá incluir sílice ahumada con un área superficial de al menos 5 m²/g y un tamaño medio de partícula entre 20 y 30µm, no permite llegar al objeto de la presente solicitud que es un método para obtener una mezcla de un compuesto de fórmula (I) con partículas de sílice ahumado hidrofílico que tienen un diámetro de partícula promedio comprendido entre 10 a 120µm y un área superficial BET comprendida entre 40 y 400m²/g que presente una menor higroscopicidad que los componentes de la composición por separado y una excelente compresibilidad de formulaciones sólidas con altas concentraciones del compuesto de fórmula (I) por lo tanto **la persona versada en la materia reconocerá que la solicitud en cuestión no puede ser obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 por lo tanto goza de nivel inventivo.**

Consecuentemente, las reivindicaciones 12 a 17 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 toda vez que son dependientes de la inventiva nueva reivindicación 11.

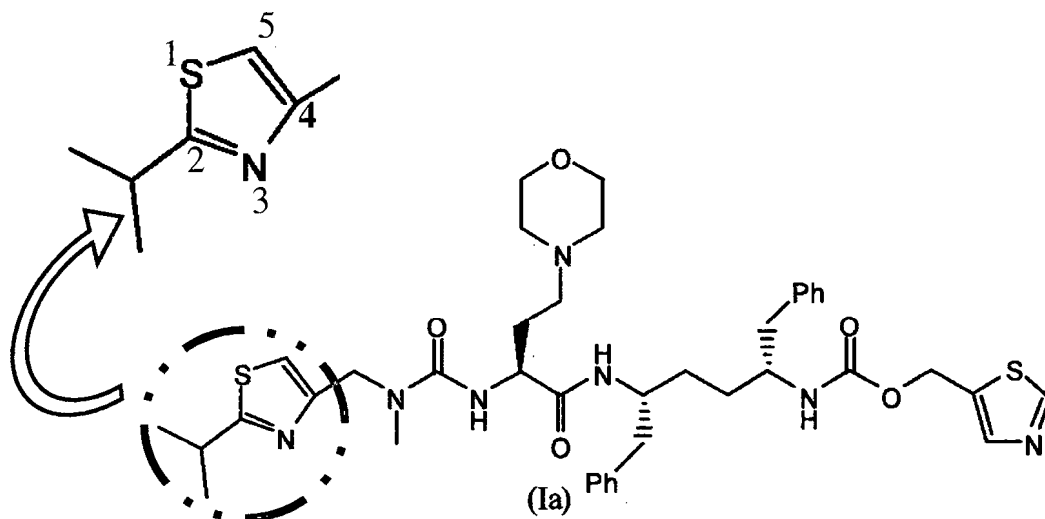
8. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que a la luz de los argumentos expuestos y las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación es totalmente clara, concisa y susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Adicionalmente, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la composición y el método reclamado por la presente invención gozan de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo.

9. Por otro lado, debidamente autorizado por mí representado, y en virtud de lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar, en forma voluntaria, el capítulo descriptivo de la presente solicitud para subsanar un error involuntario en el nombre del compuesto de fórmula (Ia).

De esta forma, en las líneas 22 a 24 de la página 4 y las líneas 1 y 2 de la página 5 del capítulo descriptivo actualmente presentado se hace alusión a una realización particular de la invención, que consiste en una composición enriquecida con el esteroisómero de Fórmula (Ia) tiazol-5-ilmetilo (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-5-ilo)metilo)-3-metilureido)-4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilohexan-2-ilcarbamato.



Fórmula del estero isómero (Ia)

Sin embargo, tal y como se evidencia en la estructura de dicho compuesto, el sustituyente 2-isopropiltiazolilo se une por medio de la posición **4** del anillo de tiazol al resto de la estructura por lo tanto, el nombre adecuado del esteroisómero de fórmula (Ia) es tiazol-5-ilmetilo (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-**4**-ilo)metilo)-3-metilureido)-4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilohexan-2-ilcarbamato.

En conexión con esta modificación me permito señalar que esta no amplía de ninguna manera el alcance de la invención, toda vez que el nombre del isómero de Fórmula (Ia) ahora modificado corresponde irrefutablemente con la estructura de dicho compuesto.

Consecuentemente, la modificación realizada al capítulo descriptivo se enmarca completamente dentro de las exigencias hechas por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

10. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia de las páginas **44 a 48** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **33** reivindicaciones;
- (ii) Recibos número 12-119669 y 12-119670, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de la tasa que causan las reivindicaciones **11 a 33** presentadas junto con este memorial;
- (iii) Formulario único de correcciones y modificaciones;
- (iv) Recibo número 13-008208, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (v) Copia de la nueva página 5 que corresponde al Capítulo Descriptivo modificado como se expuso en el presente memorial.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

11. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



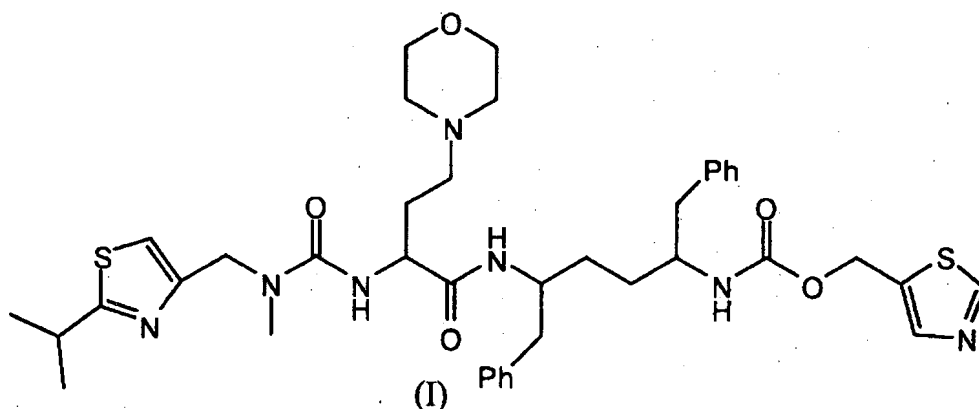
ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1) Una composición que comprende, una pluralidad de partículas sólidas portadoras que cada una comprende dióxido de silicio y que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g.; y un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los poros o en la superficie de las partículas sólidas portadoras.

2) La composición de la reivindicación 1 en donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.

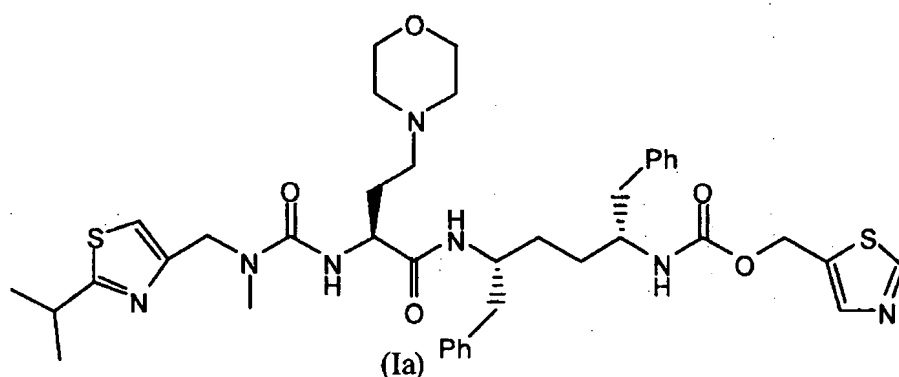
3) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.

4) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m²/g.

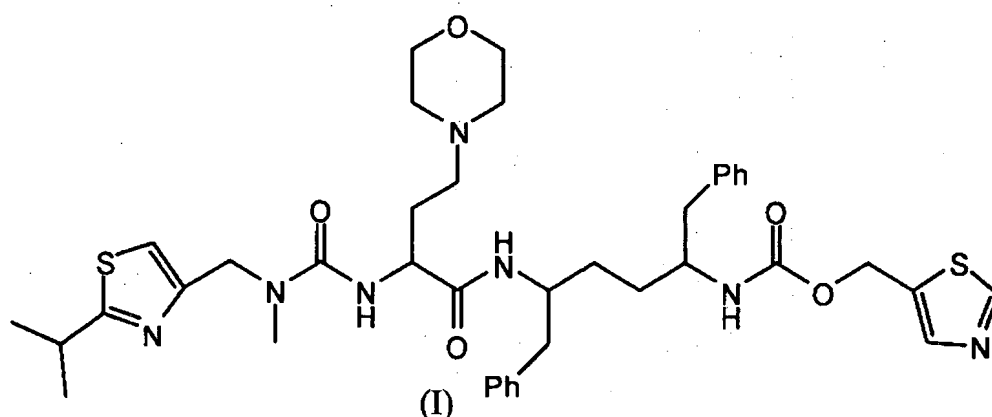
5) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.

6) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5 en donde el porcentaje en peso del compuesto de fórmula (I) a las partículas portadoras sólidas es 50% ± 10%.

- 7) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es una composición farmacéutica que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 8) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que es una tableta.
- 9) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 – 8 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $99 \pm 1\%$ del esteroisómero de fórmula (Ia):

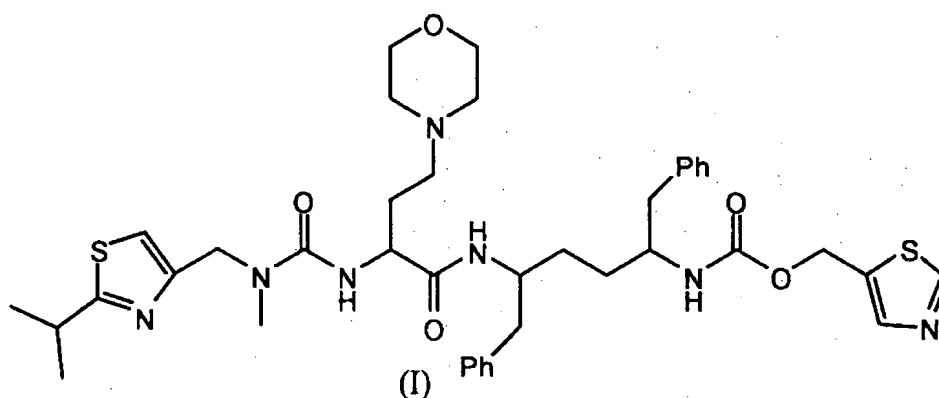


- 10) Un método que comprende combinar el compuesto de fórmula (I):



un solvente adecuado y una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g, para proporcionar una mezcla en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.

- 11) El método de la reivindicación 10 en donde las partículas de sílice son sílice ahumado hidrofílico.
- 12) El método de las reivindicaciones 10 ó 11 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.
- 13) El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 – 12 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m²/g.
- 14) El método de cualquiera de las reivindicaciones 10-13 en donde el peso del compuesto de fórmula (I) dividido en el peso de las partículas de sílice es 1.0 ± 0.5.
- 15) El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 – 14 en donde el solvente es un alcohol (C₁-C₆).
- 16) El método de cualquiera de las reivindicaciones 11 – 14 en donde el solvente comprende etanol.
- 17) Un producto preparado mediante el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 10-16.
- 18) Una tableta que comprende: 1) un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2) una pluralidad de partículas de dióxido de silicio para proporcionar una mezcla.

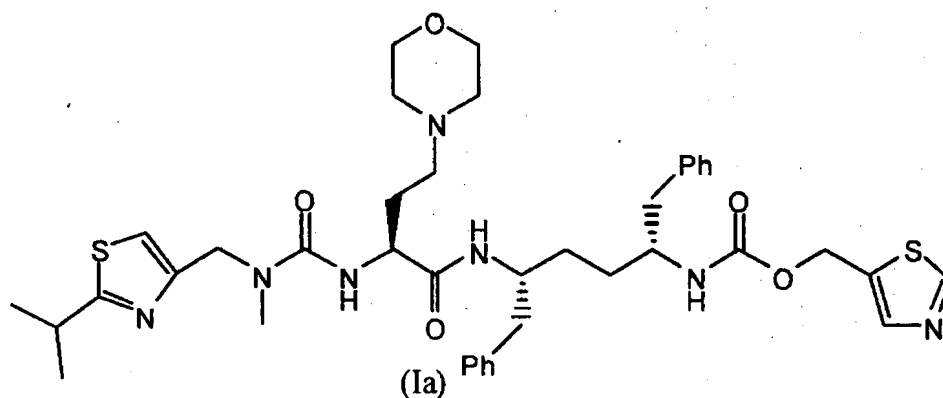
- 19) La tableta de la reivindicación 18 en donde la pluralidad de partículas sólidas portadoras comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio

de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g.

20) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19 que comprende además otro agente terapéutico.

21) La tableta de la reivindicación 18 que comprende además 3) celulosa microcristalina; 4) hidroxipropilcelulosa; 5) croscarmelosa de sodio; y 6) estearato de magnesio.

22) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 18 – 21 en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $99 \pm 1\%$ del esteroisómero de fórmula (Ia):



23) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 18-22 que comprende aproximadamente 1.0×10^{-5} kg (10 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente 1.15×10^{-4} kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente 1.51×10^{-4} kg (151 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente 6×10^{-6} kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 1.5×10^{-5} kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente 3×10^{-6} kg (3 mg) de estearato de magnesio.

24) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 18-22 que comprende aproximadamente 2.5×10^{-5} kg (25 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente 1.15×10^{-4} kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente 1.36×10^{-4} kg (136 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente 6×10^{-6} kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 1.5×10^{-5} kg (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente 3×10^{-6} kg (3 mg) de estearato de magnesio.

- 25) La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 18-22 que comprende aproximadamente 1.00×10^{-4} kg (100 mg) del compuesto de fórmula (I); aproximadamente 1.15×10^{-4} kg (115 mg) de las partículas de sílice; aproximadamente 6.1×10^{-5} kg (61 mg) de celulosa microcristalina; aproximadamente 6×10^{-6} kg (6 mg) de hidroxipropilcelulosa; aproximadamente 1.5×10^{-5} (15 mg) de croscarmelosa de sodio; y aproximadamente 3×10^{-6} kg (3 mg) de estearato de magnesio.
- 26) Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas portadoras sólidas de dióxido de silicio; un compuesto de fórmula (Ia); fumarato de disoproxilo de tenofovir; emtricitabina; y elvitegravir.
- 27) La composición farmacéutica de la reivindicación 26 en donde la pluralidad de partículas portadoras sólidas comprende una pluralidad de partículas de sílice que tienen, cada una, una superficie y poros, y que tienen un diámetro de partícula promedio de aproximadamente 10 a aproximadamente 120 micrómetros y un área superficial BET de aproximadamente 40 a aproximadamente 400 m²/g.
- 28) La composición de la reivindicación 27 en donde el sílice es sílice ahumado hidrofílico.
- 29) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-28 en donde las partículas de sílice tienen un diámetro de grano promedio de 20 – 40 micrómetros.
- 30) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-29 en donde las partículas de sílice tienen un área superficial BET de por lo menos 150 m²/g.
- 31) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-30 en donde el compuesto de fórmula (I) es recubierto en los poros y sobre la superficie de las partículas de sílice.
- 32) La composición de cualquiera de las reivindicaciones 27-31 en donde la relación del peso del compuesto de fórmula (I) al peso de las partículas de sílice es $1 \pm 0.05\%$.
- 33) La composición de la reivindicación 27 que es formulada como una tableta.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 119670
		Bogotá D.C., Noviembre 19 de 2012 - 13:54:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	447738966	19/11/2012	5.985.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD	345.000.00	345.000.00
				\$345.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134187- -00007-0000
Fecha: 2013-02-01 16:56:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 119669

Bogotá D.C., Noviembre 19 de 2012 - 13:54:00

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	447738966	19/11/2012	5.985.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	5 TRAMITES DE SOL. DE MODELO DE UTILIDAD	345.000.00	345.000.00
				\$345.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUARENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134187- -00007-0000

Fecha: 2013-02-01 16:56:55

Tra: 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 22

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 19 de 2012 - 13:54:21



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
- ☒ Modificación a una Solicitud en trámite
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

GILEAD SCIENCES, INC.
Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de Identificación ☒ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número **39.690.713**

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América	Foster City
Dirección Electrónica		Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713
Documento de Identificación

53.215
Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite

Corrección:

Expediente No. 10-134.187

Aparece

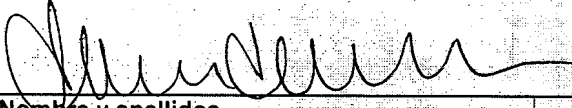
Debe ser

Modificación:

- ☐ Modificación al Capítulo Reivindicatorio.
- ☒ Modificación al Capítulo Descriptivo.
- ☐ Modificación al Resumen.
- ☐ Modificación a los Dibujos.
- ☐ Modificación al Solicitante.

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma		
		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	Firma
ALICIA LLOREDA RICAURTE		
C.C. 39.690.713		Tarjeta Profesional 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 008208	
				Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 12:21:54	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400846	28/01/2013	14.568.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO		Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES		DE SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00		125.000.00
					\$125.000.00
SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 10-134187- -00007-0000 Fecha: 2013-02-01 16:56:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 22					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 29 de 2013 - 10:20:32					

Que es tiazol-5-ilmetilo (2R,5R)-5-((S)-2-(3-((2-isopropiltiazol-4-ilo)metilo)-3-metilureido)-4-morfolinobutanamido)-1,6-difenilohexan-2-ilcarbamato. En una realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $85 \pm 5\%$ del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $90 \pm 5\%$ del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $95 \pm 2\%$ del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración enriquecida de $99 \pm 1\%$ del estereoisómero de Fórmula (Ia). En otra realización el compuesto de Fórmula (I) es el estereoisómero puro de Fórmula (Ia).

Portadores Sólidos

El compuesto de Fórmula (I) se puede combinar con cualquier portador sólido, dado que la combinación resultante tiene propiedades físicas que permiten que sea formulado más fácilmente que el compuesto padre. Por ejemplo, portadores sólidos apropiados incluyen caolin, bentonita, hectorita, silicato coloidal magnesio- aluminio, dióxido de silicio, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y talco. En una realización de la invención, el portador sólido puede comprender silicato de calcio (tal como Zeopharm), o aluminometasilicato de magnesio (tal como Neusilin). Como se usa aquí, "cargado" sobre un portador sólido incluye, pero no está limitado a un compuesto de Fórmula (I) que está recubierto en los poros y sobre la superficie del portador sólido.

Derivados del sílice apropiados para uso en las composiciones de la invención y métodos para preparar dichos derivados de sílice incluyen aquellos descritos en la publicación de la solicitud de patente internacional número WO 03/037379 y las referencias citadas aquí. Típicamente, estos derivados de sílice comprenden un sílice ahumado hidrofílico granular que tiene un diámetro promedio de partícula de 10 a 120 micrómetros y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g (determinado de acuerdo con DIN 66 131 con nitrógeno). Los derivados de sílice también tienen típicamente un volumen de poro de aproximadamente 0.5 a 2.5 mL/g, en donde menos de aproximadamente 5% del volumen de poro total de menos de aproximadamente 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Adicionalmente, los derivados de la sílice típicamente tienen un pH en el rango de