

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181070-00009-0000

Fecha: 2013-12-05 16:44:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: Expediente N°. 11-181.070

**Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
PARA UN INHIBIDOR DE PROTEASA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"**

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref: P2011/000198

RESPUESTA AL OFICIO No. 13255, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030

DE FECHA 30 DE JULIO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado.

Así entonces, el nuevo Capítulo Reivindicatorio tiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 3 a 7, y 9 a 11;
- en la Reivindicación 1 se introducen las limitaciones de las antiguas Reivindicaciones 3 a 7, al especificar los porcentajes del compuesto de fórmula I, e incluir los porcentajes y clases de lípidos y tensioactivos farmacéuticamente aceptables;
- en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 8) se introduce la limitación de la antigua Reivindicación 10 al especificar el porcentaje del

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

disolvente hidrofílico, y además se incluyen los disolventes, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 9;

- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 12) se elimina el término “aproximadamente”.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de materia.

2. a- El Examinador señala que las reivindicaciones no son claras por lo siguiente:
 - la Reivindicación 1 no es clara porque no define las características técnicas de la formulación, por ejemplo el HLB, ni la proporción de cada uno de los elementos característicos;
 - las Reivindicaciones 4, 6 y 12 no son claras ya que el término “de aproximadamente” no permite distinguir la invención del estado de la técnica. El Examinador sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango;
 - la Reivindicación 11 no es clara, porque se refiere a un valor de absorbancia de la disolución de la formulación, que es un resultado a alcanzar y no define la formulación, puesto que incluiría todas las posibles soluciones;
 - las Reivindicaciones 5, 7 y 12 no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo, porque los ejemplos de las formulaciones 1 a 3 únicamente presentan la disolución y parámetros farmacocinéticos de formulaciones que incluyen como lípido una mezcla de mono y diglicerol (45-75;20-50%) de ácido caprílico/cáprico (50-90:10-50%) y como tensioactivo glicerol polietilenglicol ricinoleato, que presentan un HLB de entre 12 y 14, por lo que no se evidencian las propiedades de estabilidad y biodisponibilidad para las opciones de lípidos y tensioactivos de las reivindicaciones mencionadas;
 - la Reivindicación 12 repite todas las características de las Reivindicaciones 1 a 10 e incluye varias modalidades de la invención que deben ser incluidas en reivindicaciones dependientes.

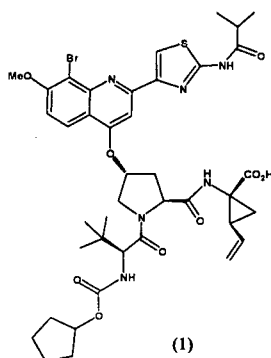
- b- i) En primer lugar llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que contiene los cambios que se mencionan en el punto 1

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

del presente memorial. En particular, se limitó drásticamente la Reivindicación 1, la cual reclama una composición farmacéutica líquida que comprende:

- (a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) 20% a 70% en peso de uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables seleccionados de ácidos grasos, mono o di- o triglicéridos de cadena media o de cadena larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua, y mezclas de los mismos; y

(c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados a partir de aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.

En este sentido, y atendiendo las sugerencias del Examinador se incluyeron las proporciones de cada uno de los ingredientes, al igual que se incluyeron los lípidos y los tensioactivos utilizados en la formulación de la presente invención. Por lo tanto la nueva Reivindicación 1 contiene todas las características esenciales de la presente invención, de tal forma que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda identificar con claridad el alcance de la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las antiguas Reivindicaciones 4 a 7 y 11 fueron eliminadas y el término “aproximadamente” fue eliminado de la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 12).

ii) En cuanto al soporte de la antigua Reivindicación 12 (nueva Reivindicación 4), respetuosamente me permito señalar que el Capítulo Descriptivo ejemplifica 5 composiciones diferentes, las cuales fueron debidamente evaluadas, tal y como lo evidencia la

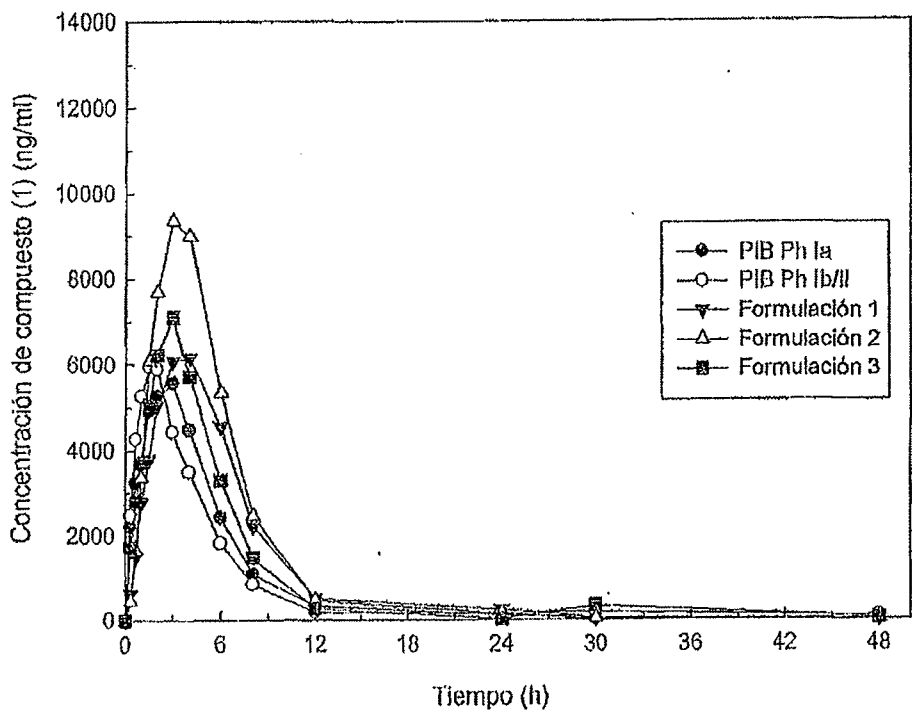
Tabla 1 y la Figura 2, que muestran las concentraciones plasmática medias del compuesto (1) en seis perros después de la dosificación de las cinco formulaciones de sal de Na del compuesto (1), como se muestra a continuación:

Tabla 1: Resumen de Parámetros farmacocinéticos del Compuesto (1) en Perros Beagle (n = 6) después de la Administración Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco Formulaciones Diferentes^a

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	6.271 (57)	6.326 (43)	7.391 (50)	10.394 (30)	8.036 (42)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	33.980 (70)	33.523 (57)	45.565 (55)	57.485 (35)	43.647 (52)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (0,67-2)	3,5 (1,5-24)	3 (2-4)	2,5 (1-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla incluye los datos de todos los perros independientemente de la emesis.

Figura 2



Teniendo en cuenta lo anterior, el Capítulo Descriptivo de la presente invención ejemplifica claramente y proporciona el debido soporte a las composiciones que se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio, al mostrar ejemplos tanto de sus porcentajes e ingredientes, como ensayos biológicos que muestran su actividad, los cuales fueron incluidos como se mostró anteriormente.

iii) Ahora bien, en relación con la repetición de características de la antigua Reivindicación 12 (nueva Reivindicación 4), respetuosamente difiero del análisis del Examinador, ya que la Reivindicación 1 reclama una composición farmacéutica, la cual abarca completamente el alcance de la presente invención. Ahora bien, vale la pena señalar que la materia reclamada en la Reivindicación 4 es dependiente de la Reivindicación 1 y por tanto reclama modalidades específicas de la invención que por definición se encuentran necesariamente dentro del alcance de dicha Reivindicación 1.

De acuerdo con las disposiciones del Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad en una reivindicación dependiente “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”¹ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”². En aplicación de lo anterior, me permito señalar respetuosamente que la función de las reivindicaciones dependientes es precisamente limitar características particulares de la invención, que *per se* están dentro del alcance de la Reivindicación independiente y por tal razón, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador en lo referente a que la Reivindicación 12 no es concisa porque comparte materia, por el contrario reclama modalidades específicas de la invención.

3. a- El Examinador señala que las patentes US2005/267151 (D1) y US2003/195228 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

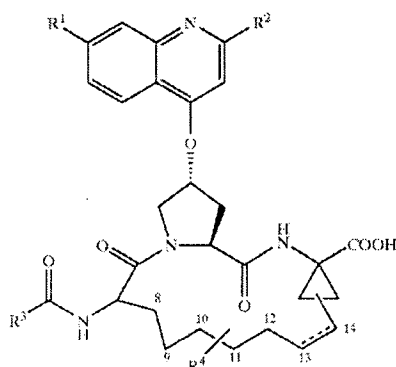
El Examinador señala que D2 se considera el documento más cercano a la invención, porque divulga una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula:

¹ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.4.2. Página 37. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf)

² Ibídem.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Un aceite seleccionado de mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, aceites vegetales, vitaminas insolubles y ácidos grasos, preferiblemente mono-, di- o triglicéridos de ácidos caprílico, cáprico y mezclas de los mismos, o uno o más surfactantes, seleccionado de vitamina E TPGS, aceite de castor polietoxilado o polietoxilados e hidrogenados, polisorbatos, peglicol 6-oleato, estaratos de polioxietileno, glicéridos poliglicolizados, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos en una proporción de hasta el 70% preferiblemente entre el 20 y 50 p/p, una amina o una mezcla de aminas, opcionalmente uno o más solventes hidrofílicos y uno o más polímeros. De otra parte, el Examinador señala que D1 divulga compuestos de fórmula (1) con actividad para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

Por tanto, el Examinador sostiene que la diferencia entre la invención definida en las Reivindicaciones 1, 8 y 12 y la composición de D2 consiste en que la composición de D2 no incorpora específicamente un inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1), sino un análogo cíclico. Por otro lado, la diferencia que existe entre las Reivindicaciones 1, 8 y 12 de la presente invención y D1 es que dicha anterioridad no enseña una composición del agente activo de fórmula (1).

El Examinador argumenta que el efecto que logra el incluir un compuesto inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1) en una composición de tipo auto-emulsionante para administración oral es aumentar su biodisponibilidad. El Examinador señala que el problema técnico a resolver es cómo modificar la composición de D2 incorporando un análogo al inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de D1. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia incluiría un compuesto inhibidor de la proteasa serina NS3 del virus de la hepatitis C de fórmula (1) de D1 en la composición de D2, para así derivar de manera obvia el objeto de las Reivindicaciones 1, 8 y 12 de la presente invención.

En cuanto a las Reivindicaciones 2 a 7 el Examinador manifiesta que no mencionan características que hagan inventiva la Reivindicación 1 de la presente invención. Al igual que las Reivindicaciones 9 y 10 no mencionan ninguna característica adicional que haga inventiva la Reivindicación 8, por lo tanto se consideran obvias frente al estado de la técnica.

b- i) En primer lugar me permito llamar nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, el cual reclama una composición farmacéutica del compuesto (1), la cual es optimizada, estable y biodisponible, puesto que es una composición farmacéutica a base de lípidos del Compuesto (1), adecuada para la administración oral a través de una cápsula de llenado líquido o semisólida.

En cuanto al arte previo citado por el Examinador, D1 enseña procesos de síntesis de múltiples pasos para la preparación de compuestos de fórmula (1), que incluye el compuesto de interés de la presente invención. Sin embargo, D1 **no divulga** formulación farmacéutica alguna de los compuestos allí reivindicados y mucho menos en combinación con los excipientes y cantidades particularmente reclamadas en la presente invención.

Por otro lado, D2 se refiere a composiciones que comprenden inhibidores de VHC macrocíclicos de fórmula (1), **en adición con una amina farmacéuticamente aceptable** y excipientes opcionales seleccionados de una lista bastante amplia de componentes que incluyen tensioactivos, polímeros, aceites, disolventes entre otros.

En este sentido, no existen sugerencia o motivación alguna en D1 o D2 que lleve directamente a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente las composiciones de la presente invención, y mucho menos que dichas composiciones tengan los atributos de biodisponibilidad, estabilidad y facilidad de fabricación, tal y como los de la invención aquí reivindicada. De hecho, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 dicha persona estaría motivada a desarrollar **necesariamente** una composición que tendría una amina farmacéuticamente aceptable, lo cual es completamente diferente a la composición de la invención.

ii) Asimismo y con el ánimo de brindar mayor evidencia del nivel inventivo de la presente solicitud, llamo nuevamente la atención sobre los resultados de la Tabla 1 y la Figura 2, para los parámetros farmacocinéticos *in vivo* de la presente invención como se muestra a continuación:

Tabla 1: Resumen de Parámetros farmacocinéticos del Compuesto (1) en Perros Beagle (n = 6) después de la Administración Oral de Sal de Na del Compuesto (1) en Cinco Formulaciones Diferentes^a

Parámetro PK	Formulación				
	A	B	C	D	E
C _{máx} (ng/ml)	6.271 (57)	6.326 (43)	7.391 (50)	10.394 (30)	8.036 (42)
AUC ₀₋₄₈ (ng·h/ml)	33.980 (70)	33.523 (57)	45.565 (55)	57.485 (35)	43.647 (52)
t _{máx} (h)	3 (2-3)	2 (0,67-2)	3,5 (1,5-24)	3 (2-4)	2,5 (1-4)

^a Los datos se presentan como media (%RSD) excepto para el valor de t_{máx} que se presenta como mediana (intervalo). La tabla incluye los datos de todos los perros independientemente de la cmesis.

En adición a lo anterior, otro efecto sorprendente e inesperado de las composiciones de la presente invención es que la solubilidad de sal de sodio del Compuesto (1) aumenta según se reduce la temperatura. Esta propiedad inesperada ofrece una oportunidad única de mejorar la estabilidad del producto farmacéutico por almacenamiento en frío (por ejemplo, refrigeración) sin el problema de la posible precipitación del fármaco a una temperatura inferior. Como resultado, las composiciones de la presente invención tienen una ventaja inesperada en el desarrollo del envasado que permite usar una amplia serie de materiales de envasado.

Así las cosas, es claro que la presente invención desarrolla formulaciones de cápsula de gelatina blanda rellena de líquido cuyos atributos incluyen la **biodisponibilidad** (liberación rápida durante la disolución in vitro, absorción comparable en perros al polvo previo para las formulaciones de solución oral), **estabilidad** (estabilidad química y física demostrada de la forma de dosificación en condiciones de almacenamiento a largo plazo ICH 25°C/60%HR) y **facilidad de fabricación** (tamaños de lotes de hasta 25 kg posibles para soportar los requisitos del ensayo), lo cual corresponde con efectos sorprendentes e inesperados que no era previsibles a partir del arte previo citado por el Examinador.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene **características estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tanto, **nada** en D1 y D2 sugiere ni enseña específicamente la composición farmacéutica aquí reclamada, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con su estabilidad, biodisponibilidad y facilidad de fabricación, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

De hecho, el Artículo 18 de la Decisión 486 establece claramente 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”. Es evidente que las características estructurales de la composición de la invención no son obvias ni hubiera resultado evidente derivarlas a partir de las limitadas enseñanzas de D1 y D2, ya que no existe un elemento que enlace dichos documentos y resulte en la obtención evidente de la materia aquí reclamada.

Además, es importante señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicando un estándar de “posibilidad de alcanzar”, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a las composiciones de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación suficiente en D1 y/o D2 para desarrollar específicamente las composiciones reclamadas en la presente invención, y mucho menos haber esperado una estabilidad, biodisponibilidad y facilidad en la fabricación, tal y como se describe para dichas composiciones. Por lo tanto, las composiciones reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto revisten nivel inventivo.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de paténtabilidad y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

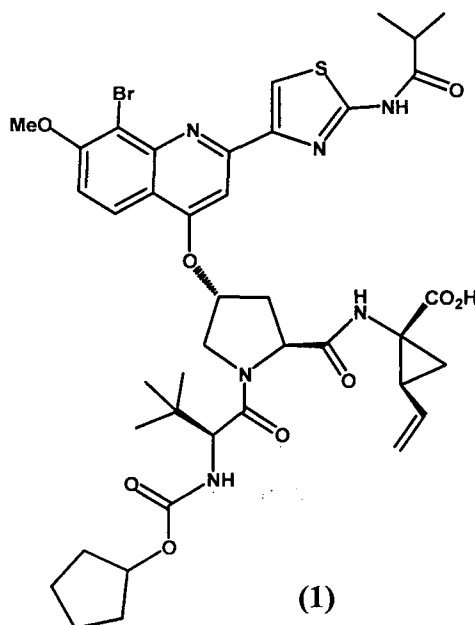
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende:
 - (a) 1 a 50% en peso de un compuesto de fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) 20% a 70% en peso de uno o más lípidos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua, y mezclas de los mismos; y

(c) hasta 70% en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitina y mezclas de los mismos.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (1) está presente como la sal de sodio.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además hasta un 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil-acetamida, agua o sus mezclas.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

(A)

- (a) de 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- (d) opcionalmente hasta aproximadamente 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

o

(B)

- (a) de 10% a 20% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable;
- (c) de 25% a 35% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;
- (d) de 5% a 15% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable;

o

(C)

- (a) de 5% a 30% en peso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) de 30% a 60% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable seleccionado entre ácidos grasos, mono-, di- o triglicéridos de cadena media o larga, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitol, vitaminas insolubles en agua y mezclas de los mismos;
- (c) de 20% a 50% de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre aceites vegetales polietoxilados, tocoferoles, polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilados, sales biliares, lecitinas y mezclas de los mismos.
- (d) opcionalmente hasta 30% en peso de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, dimetil acetamida, agua o mezclas de los mismos;

o

(D)

- (a) de 10% a 20% de un compuesto de fórmula (1) en forma de la sal de sodio;
- (b) de 40% a 50% en peso de un lípido farmacéuticamente aceptable

- seleccionado entre monoglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico;
diglicéridos de ácidos grasos caprílico y cáprico y mezclas de los mismos;
- (c) de 25% a 35% en peso de un tensioactivo hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre succinato de tocoferil polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40-aceite de ricino hidrogenado y polioxil 35 aceite de ricino y mezclas de los mismos;
- (d) de 5% a 10% de un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua y mezclas de los mismos.
