

CAVELIER

ABOGADO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISI
CARRERA 4 No. 7
BOGOTA 8, COLO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123123- -00003-0000

Fecha: 2008-06-24 16:40:42 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 24

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.123.123
Asunto : Solicitud de Patente para : **"NUEVAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN
FLIBANSERINA POLIMORFO A"**.
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61K 009/020, A61K 031/496, A61P 015/000
Fecha Solicitud: 7 de Diciembre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 4263 notificado por fijación en lista del 28 de Marzo de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 4263 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. De la solicitud de patente:

Con el fin de atender las observaciones formuladas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto

del anteriormente presentado. En este nuevo capítulo se limitó la reivindicación 1 a aquellas composiciones farmacéuticas con recubrimientos de película que comprenden dióxido de titanio y/o talco. Lo anterior, debido a que el objetivo de la presente invención es aplicar un recubrimiento de película que mejore las propiedades de estabilidad de la flibanserina a condiciones ambientales. § 2

Por consiguiente, en este nuevo pliego reivindicatorio se divulgan composiciones que especifican las cantidades de dióxido de titanio y/o talco de acuerdo a lo sustentado en la especificación (ver página 7, líneas 7-25 y los ejemplos 1-3), con cantidades de dióxido de titanio que varían entre 5 a 55 % pp, preferiblemente entre 10 a 40 %pp, más preferiblemente entre 15 a 35%pp y en particular preferiblemente entre 20 a 30%pp con base en la masa total del recubrimiento de película del comprimido recubierto con película. Por otro lado, se especifica que las cantidades de talco pueden variar entre 5 a 50 %pp, preferiblemente entre 10 a 40 %pp, más preferiblemente entre 15 a 30%pp y en particular preferiblemente entre 15 a 20 %pp con base en la masa total del recubrimiento de película del comprimido recubierto con película (ver ejemplos 1 a 3).

De tal manera que el nuevo capítulo reivindicatorio esta constituido por veintitrés (23) reivindicaciones.

De esta manera las siguientes objeciones quedan superadas:

3.1 Descripción (artículo 28 D.486)

CAVELIER

ABOGADOS

Su Despacho enuncia lo siguiente:

"No existen datos comparativos que demuestren y sustenten que la forma A de la flibanserina se comporta mejor generando un efecto inesperado en la composición, sobre el comportamiento de la flibanserina del arte previo (EP0526434) bajo las mismas condiciones de ensayo, procesamiento y características de la composición reivindicada".

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

Para que una composición tenga nivel inventivo, es necesario que el compuesto posea una estructura inesperada o que exhiba un uso o un efecto sorprendente (página 83, Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención). Respetuosamente deseo poner de presente que las composiciones farmacéuticas reivindicadas contienen en particular el polimorfo A de flibanserina, el cual no se encuentra divulgado en el estado de la técnica. Por tanto, es claro que no resulta necesario presentar ningún tipo de información o datos comparativos adicionales que permitan sustentar y/o entender la presente invención y el avance que representa en el estado del arte.

Más aún, debido a que el Examinador no menciona como se podría obtener la estructura de las composiciones reivindicadas a partir de lo divulgado en el estado de la

CAVELIER

ABOGADOS

técnica, no se entiende la razón o el fundamento de la petición efectuada a este respecto.

Adicionalmente, mi representada respetuosamente desea dirigir la atención del Señor Examinador a los resultados del Informe de Búsqueda Internacional en el cual el documento D1 referenciado fue calificado como de categoría "A". Por tanto, el documento define el estado del arte general y no es considerado de particular relevancia.

Así entonces, por las anteriores razones, consideramos que no resulta necesario presentar estudios comparativos de la presente invención frente al estado del arte más próximo a la presente invención y por ende, esta objeción debe tenerse por superada.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso.

En el nuevo pliego reivindicatorio no se presentan las antiguas reivindicaciones 9 y 10. Por lo tanto la objeción formulada al respecto se debe tener por superada.

5. Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente, se ve afectado por los documentos EP0526434 (D1) y US3096248 (D2).

Su despacho enuncia:

CAVELIER

ABOGADOS

" El problema técnico planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica oral de flibanserina como principio activo, que posea mejores propiedades de estabilidad a condiciones ambientales, dado que la flibanserina es ligeramente sensible a la luz y además tiene sabor amargo, se resolvió sin involucrar una actividad inventiva y la solución propuesta por la presente solicitud es una alternativa obvia de las que un experto en la materia lograría en vista de lo divulgado por D1 y D2".

Con respecto a que los documentos D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente solicitud, mi representada desea señalar lo siguiente:

El Señor Examinador define D1 como el estado del arte más cercano, el cual divulga composiciones farmacéuticas en forma de tabletas o tabletas recubiertas comprendiendo como principio activo un compuesto de formula I (como flibanserina) junto con uno o más vehículos, diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables y lo combina con el documento D2 el cual enseña un método específico de manufactura de tabletas recubiertas y cuyo propósito es mejorar la apariencia de la tableta, textura, olor y sabor, proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la humedad, luz, aire, etc; afirmando que la combinación de las enseñanzas de ambas referencias conducirían a la presente invención.

Sin embargo, en este caso en particular, se reivindica un núcleo comprimido de flibanserina A con un recubrimiento de

CAVELIER

ABOGADOS

película conteniendo dióxido de titanio y/o talco que muestra la existencia de un uso o efecto no descrito previamente (descomposición poco significativa de la flibanserina A a condiciones ambientales). La mejora de la estabilidad de la flibanserina fue sorprendentemente descubierta al adicionar una significativa cantidad de dióxido de titanio y/o talco a la mezcla del recubrimiento. Ambos compuestos por tener un efecto "luz-escudo", son capaces de proteger la flibanserina de la descomposición inducida por la luz. Sin embargo, a partir del conocimiento general anterior a la presente invención, una persona versada en la materia no consideraría necesario aplicar un recubrimiento de película conformado por talco y/o dióxido de titanio ya que para las composiciones de flibanserina A descritas en el estado de la técnica no se había divulgado que las mismas eran sensibles a la luz. Por tanto, las composiciones farmacéuticas reivindicadas con las mejoras en las propiedades de estabilidad no son derivables a partir del estado de la técnica y consecuentemente la materia reivindicada tiene nivel inventivo.

Hue
Inventivo
Efecto:
que el
recubrimiento

Por otro lado, mi representada considera que la conclusión con respecto a la obviedad de los compuestos acá reivindicados solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, es decir, teniendo en cuenta las enseñanzas de la presente invención y partiendo de la solución dada al problema técnico que la presente solicitud resuelve. Lo anterior, por cuanto la descomposición de la flibanserina por la luz no era conocida en el estado del arte antes de la publicación de la presente invención. Por tanto, no hay razón alguna para que una

CAVELIER

ABOGADOS

persona versada en la materia decidiera combinar particularmente las enseñanzas de las referencias citadas con el fin de obtener las composiciones reivindicadas en la presente solicitud, dado que D1 y D2 no enseñan ni sugieren concretamente que la flibanserina es sensible a la luz y por ende su estabilidad se pueda ver mejorada con un recubrimiento de película que comprende dióxido de titanio y /o talco.

Sin embargo, como es bien sabido, el análisis retrospectivo se encuentra proscrito por el método problema-solución, por cuanto en todos los casos llevaría infundadamente a la conclusión que las invenciones sometidas a estudio son obvias y por consiguiente carecen de nivel inventivo. Por tanto, independientemente del hecho que la solución pueda verse como obvia una vez que se soluciona el problema, debido a que las composiciones reivindicadas en la presente invención no se enseñan ni sugieren en D1 y D2 e inesperadamente se ve reducida la degradación de la flibanserina a condiciones ambientales, esta invención no podía resultar obvia o derivarse de manera evidente de la combinación de los documentos referenciados en el estado de la técnica.

Dado lo anterior, mi representada presenta como anexo los resultados experimentales (figuras 1-6) obtenidos a partir de pruebas realizadas a tabletas de flibanserina con y sin recubrimiento, bajo las mismas condiciones, que sustentan la mejora sustancial de la estabilidad de las composiciones de flibanserina con recubrimiento de película (conformado por talco y/o dióxido de titanio).

✓
Efecto
Banda en
Recubrimiento

CAVELIER

ABOGADOS

En las figuras se observa que la aplicación de un recubrimiento de película a las tabletas de flibanserina resulta en una reducción de productos colaterales de flibanserina. El análisis cuantitativo de los cromatogramas mostrados revelan que la extensión de la degradación de los productos se puede reducir en un 75% si se aplica un recubrimiento; mientras que las tabletas sin recubrimiento de película después de la radiación contienen 0.02% de BIMB 178, 0.01% de NN-3 y 0.01% de BIMB 174 (los cuales son productos de descomposición de la flibanserina), en tabletas con recubrimiento de película solo se encontraba 0.01 % de BIMB 174 (Resultados similares se obtuvieron con tabletas con recubrimiento de película descritas en los ejemplos 1 y 2 de la presente invención ; ver figuras 3 a 6).

Adicionalmente a los argumentos anteriores, respetuosamente solicito al Señor Examinador tener en cuenta el reporte de examen preliminar (IPER), correspondiente a la fase internacional de la presente solicitud y que se presentó junto con la misma, donde el Examinador considera que la *materia reivindicada es novedosa e inventiva sobre los documentos del arte previo donde no se revelan las composiciones farmacéuticas que comprenden en particular el polimorfo A de flibanserina.*

Así entonces, teniendo en cuenta que para que un compuesto tenga nivel inventivo es necesario que presente una *Es la misma Est. de Fliban. de la* estructura *inesperada* o exhiba un uso o un efecto sorprendente (página 83 Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención), y las composiciones reivindicadas

No es el
Objeto de
la Solicitud

CAVELIER

ABOGADOS

cumplen con ambos requisitos, se debe tener en cuenta que la combinación de los documentos D1 y D2, y los documentos por si solos no afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintitrés (23) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.
- Anexos del procedimiento y los resultados experimentales de las pruebas realizadas.
- Copia del IPER.

Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-049-4

MGM\MGM\ID-128684\WPC13736

No. M-2008-128684\MGM

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: 04.123.123	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 23 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a esta Solicitud de Patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.</u>	
6	Comprobante de pago No. 08-48,135 Fecha: 17 de junio de 2008	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000.00 por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

REIVINDICACIONES.

1. Composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo de comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina, caracterizado por un máximo endotérmico a 161°C, determinado mediante DSC, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y comprende además un recubrimiento de película que envuelve dicho núcleo de comprimido caracterizado por contener dióxido de titanio y/o talco.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 5 a 55 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 10 a 40 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 15 a 35 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el talco está presente en cantidades de 20 a 30 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el talco está presente en cantidades de 5 a 50 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el talco está presente en cantidades de 10 a 40 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

5

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el talco está presente en cantidades de 15 a 30 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

10

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el talco está presente en cantidades de 15 a 20 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

15

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 5 a 55 %pp y el talco está presente en cantidades de 5 a 50 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

20

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 10 a 40 %pp y el talco está presente en cantidades de 10 a 40 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

25

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 15 a 35 %pp y el talco está presente en cantidades de 15 a 30 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

30

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que el dióxido de titanio está presente en cantidades de 20 a 30 %pp y el talco está presente en

35

cantidades de 15 a 20 %pp, basadas en la masa total de la película de recubrimiento de la tableta.

14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada por que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un relleno seleccionado del grupo formado por lactosa monohidratada, ambos materiales finamente triturados, o lactosa modificada como lactosa pulverizada en seco y lactosa aglomerada (Tablettose), lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato cálcico dibásico, almidón de maíz, azúcares alcoholes y sus mezclas.

15. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada por que el polimorfo A de flibanserina esta presente en cantidades de 1 a 50%pp, basadas en la masa total del núcleo.

16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada por que el núcleo contiene relleno en cantidades de 50 a 99% pp, basadas en la masa total del núcleo.

17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente un aglutinante seleccionado del grupo formado por povidona, copovidona, hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, almidón de maíz y sus mezclas.

18. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente un desintegrante seleccionado entre glicolato de almidón sódico, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz seco y sus mezclas.

19. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada por que el núcleo contiene adicionalmente reguladores de flujo, lubricantes y agentes eliminadores del molde o antiadhesivos, seleccionados del grupo formado por dióxido de silicio, talco, estearato de magnesio y sus mezclas.

20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada por que el recubrimiento de película que recubre el núcleo contiene al menos un agente peliculante, seleccionado entre hidroxipropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, hidroximetil-celulosa, hidroxietil-celulosa y poli(etilacrilato)-metilmetacrilato.

21. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que consiste de:

a) Un núcleo comprimido que comprende:

- (i) 25 mg/tableta de polimorfo A de Flibanserina.
- (ii) 71.72mg/tableta de lactosa monohidratada.
- (iii) 23.905mg/tableta de celulosa microcristalina.
- (iv) 1.25mg/tableta de HPMC.
- (v) 2.5mg/tableta de carboximetilcelulosa sódica.
- (vi) 0.625mg/tableta de estearato de magnesio.

b) Un recubrimiento de película que comprende:

- (i) 1.44mg/tableta de HPMC.
- (ii) 0.42mg/tableta de Polietilen Glicol 6000.
- (iii) 0.6mg/tableta de dióxido de titanio.
- (iv) 0.514mg/tableta de talco.

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que consiste de:

a) Un núcleo comprimido que comprende:

- (i) 50mg/tableta de polimorfo A de Flibanserina.
- (ii) 143.44mg/tableta de lactosa monohidratada.
- (iii) 47.81mg/tableta de celulosa microcristalina.
- (iv) 2.5mg/tableta de HPMC.

- (v) 5.0mg/tableta de carboximetilcelulosa sódica.
- (vi) 1.25mg/tableta de estearato de magnesio.

b) Un recubrimiento de película que comprende:

- (i) 2.4mg/tableta de HPMC.
- 5 (ii) 0.7mg/tableta de Polietilen Glicol 6000.
- (iii) 1.0mg/tableta de dióxido de titanio.
- (iv) 0.857mg/tableta de talco.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que
10 consiste de:

a) Un núcleo comprimido que comprende:

- (i) 100mg/tableta de polimorfo A de Flibanserina.
- (ii) 171.08mg/tableta de lactosa monohidratada.
- (iii) 57.02mg/tableta de celulosa microcristalina.
- 15 (iv) 3.4mg/tableta de HPMC.
- (v) 6.8mg/tableta de carboximetilcelulosa sódica.
- (vi) 1.7mg/tableta de estearato de magnesio.

b) Un recubrimiento de película que comprende:

- (vii) 3.36mg/tableta de HPMC.
- 20 (viii) 0.98mg/tableta de Polietilen Glicol 6000.
- (ix) 1.4mg/tableta de dióxido de titanio.
- (x) 0.12mg/tableta de talco.

25

Procedimiento de experimentos realizados y resultados.

- Para comprobar la mejora significativa de la estabilidad en las composiciones reivindicadas se realizó el procedimiento mostrado a continuación:

(a) Tabletas con y sin recubrimiento, fueron irradiadas con una lámpara de Xenon (400-800 nm, aproximadamente $1.2 \cdot 10^6$ lux x hora; 320-400 nm aproximadamente 500 Wh/m²) durante 22 horas.

(b) Posteriormente 5 tabletas recubiertas (o no recubiertas) fueron extraídas y colocadas por aproximadamente 5 minutos en una solución buffer de 12.5 ml (0.2 buffer de ácido cítrico ajustado a un PH de 4) usando un baño ultrasonico.

(c) Consecutivamente, 200 ml de metanol fueron adicionados y se realizó una extracción durante 10 minutos adicionales usando un baño ultrasónico.

(d) Después de la extracción la mezcla fue vigorosamente agitada por 60 minutos. Se alcanzo un volumen de 250 ml con metanol.

(e) Seguidamente, el extracto se filtro a través de un filtro de membrana adecuado. Posteriormente una muestra del extracto fue aplicada a un HPLC (Columna : columna CN; fase móvil: gradiente binario conteniendo acetonitrilo: solución buffer PH 4 ; Temperatura columna: 40°C; Detección:250nm; caudal: 1.0ml/min)

• Resultados experimentales.

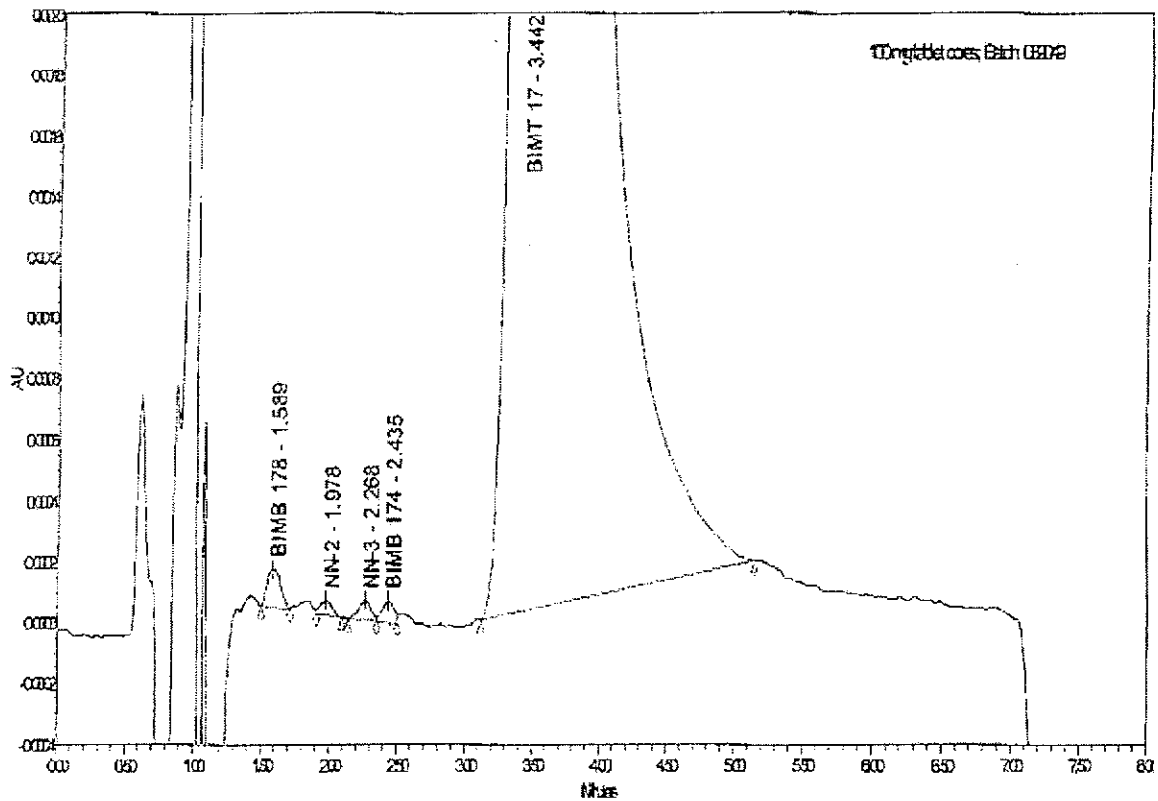


Figura 1. Cromatograma HPLC de núcleos comprimidos de 100 mg.

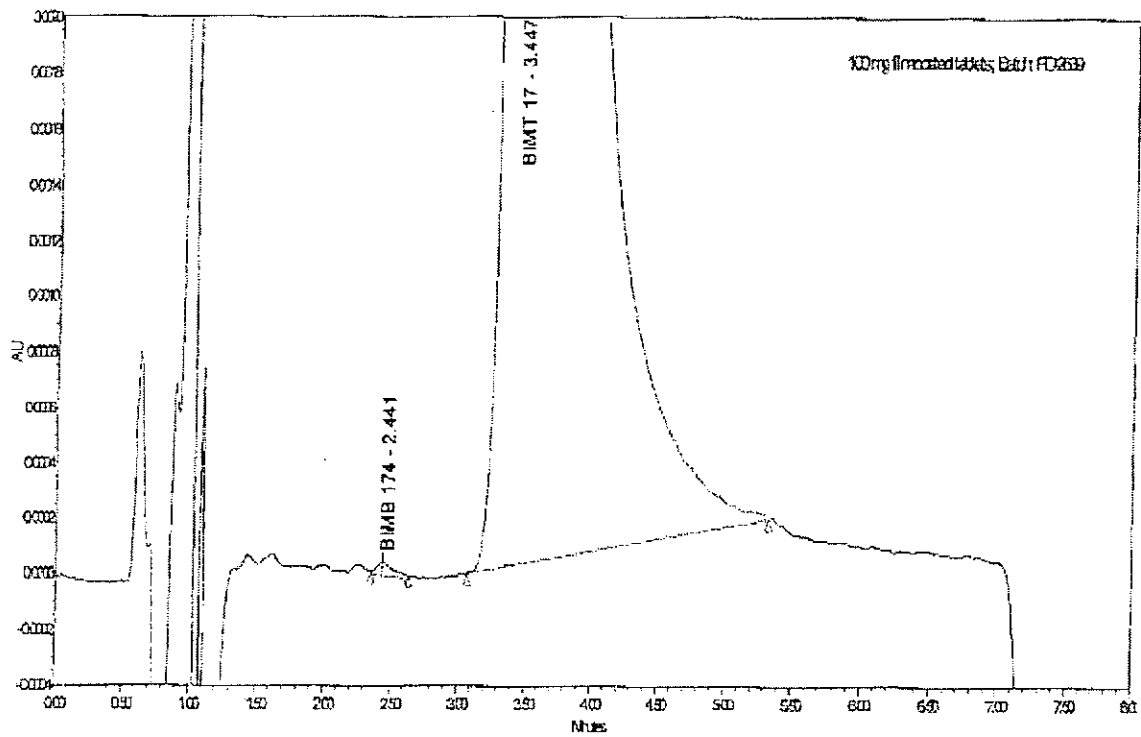


Figura 2. Cromatograma de tabletas de flibanserina de 100 mg con una película de recubrimiento conforme a el Ejemplo 3 de la presente invención.

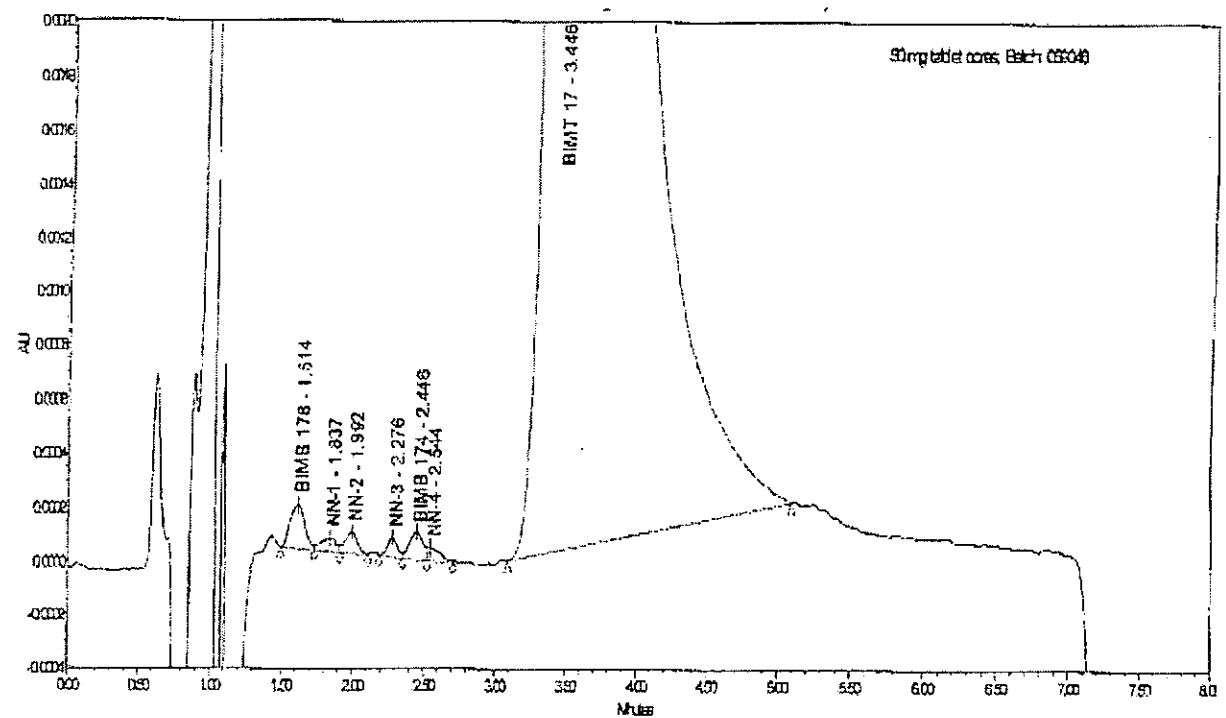


Figura 3. Cromatograma HPLC de núcleos comprimidos de 50 mg de flibanserina conforme al Ejemplo 2 de la presente invención; Contenido de BIMB 178: 0.03%; NN-1: 0.01%; NN-2: 0.01%; NN-3: 0.01%; BIMB 174: 0.01%, NN-4: 0.01%.

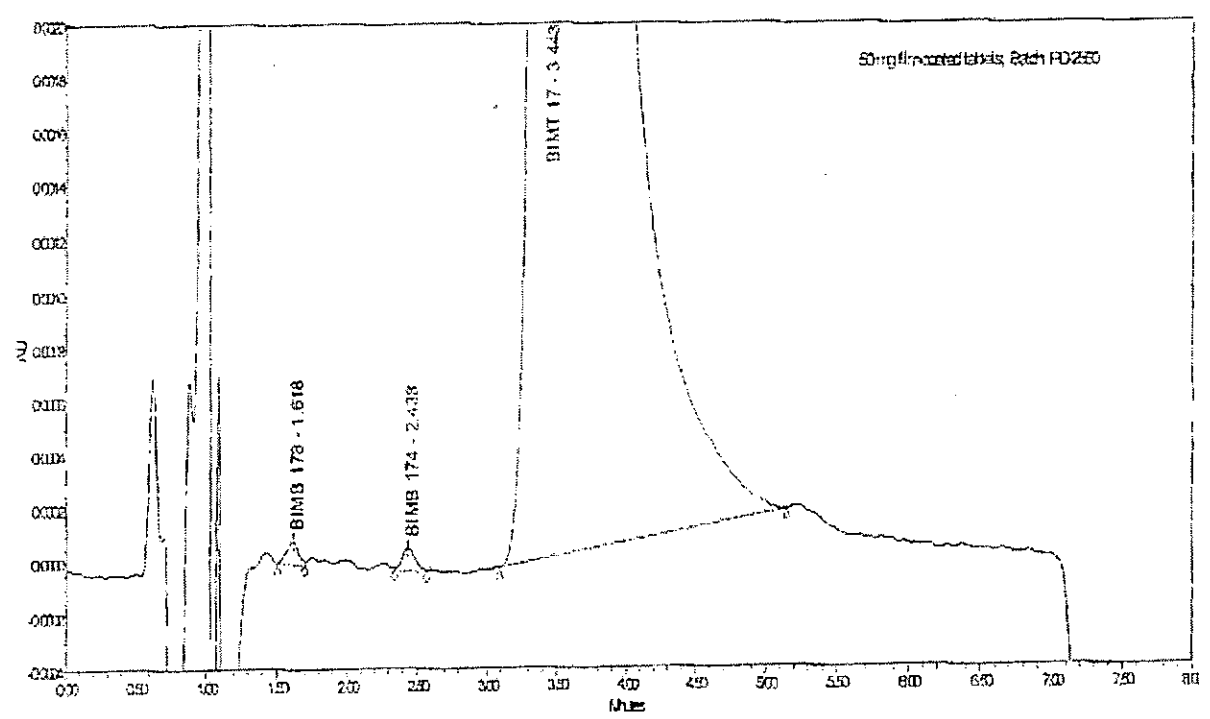


Figura 4. Cromatograma HPLC de núcleos comprimidos de 50 mg de flibanserina conforme al Ejemplo 2 de la presente invención; Contenido de BIMB 178: 0.01%; NN-1: n.d; NN-2: n.d; NN-3: n.d; BIMB 174: 0.01%, NN-4:n.d; (n.d= no detectable).

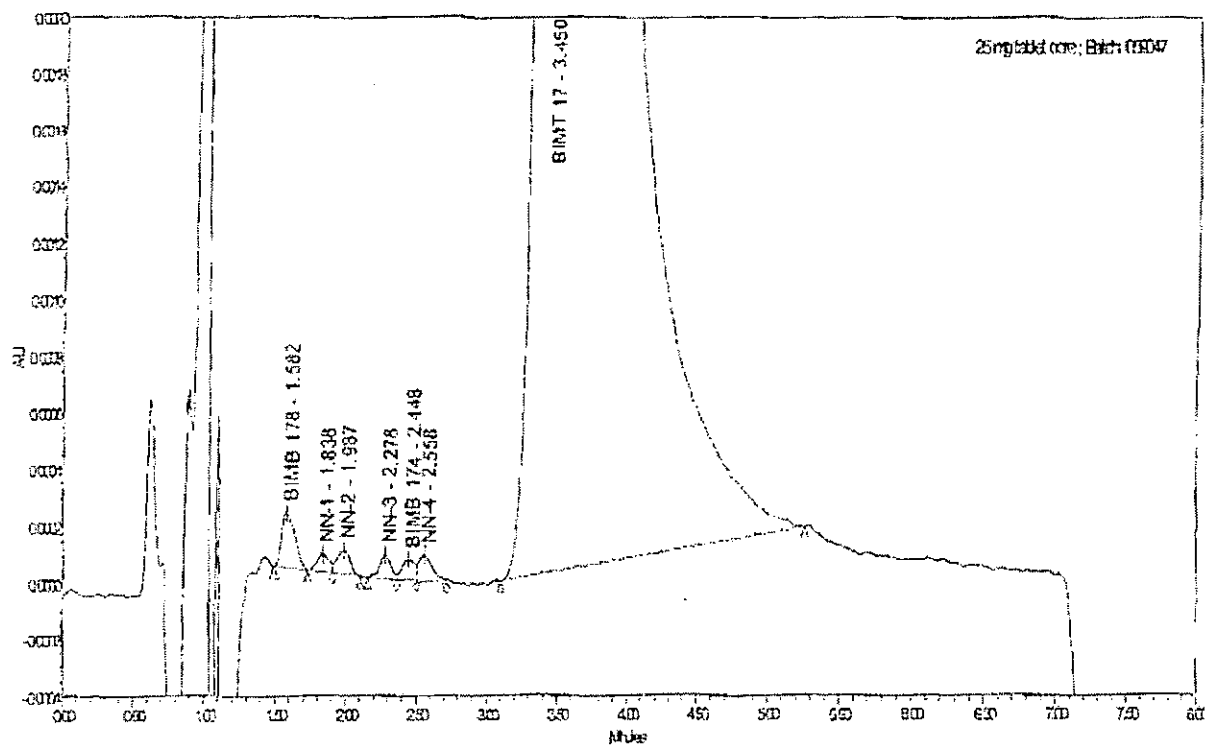


Figura 5. Cromatograma HPLC de núcleos comprimidos de 25 mg de flibanserina conforme al Ejemplo 1 de la presente invención; Contenido de BIMB 178: 0.04%; NN-1: 0.01%; NN-2: 0.01%; NN-3: 0.01%; BIMB 174: 0.01%, NN-4: 0.01%.

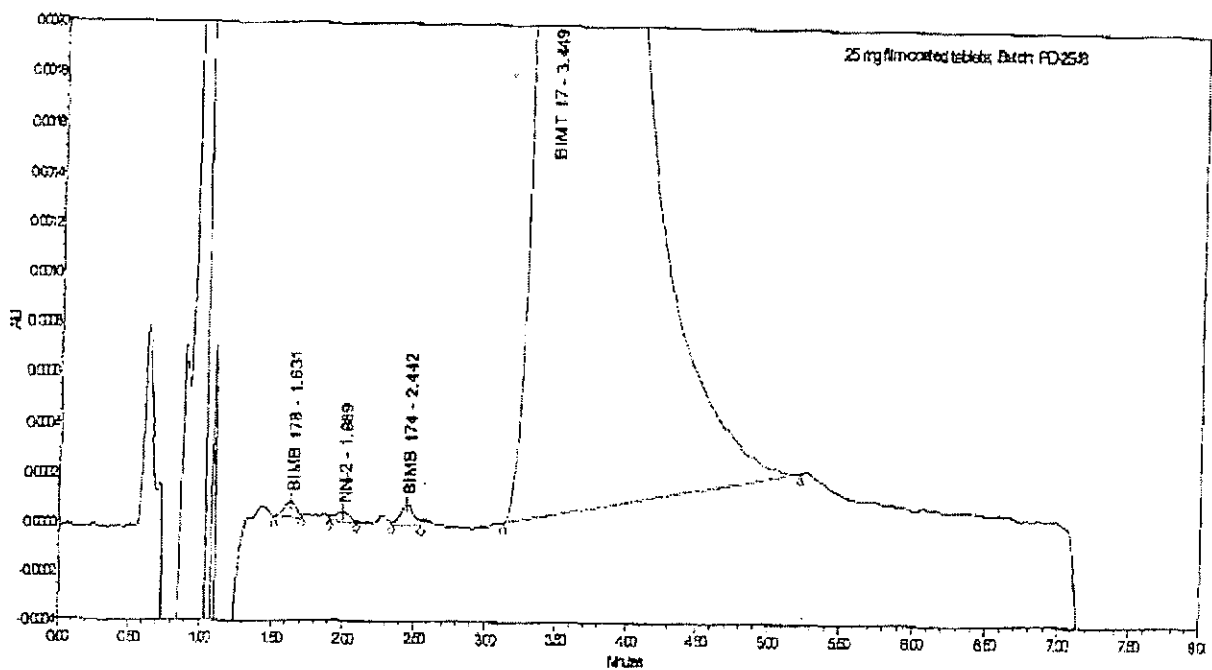


Figura 6. Cromatograma HPLC de núcleos comprimidos de 25 mg de flibanserina con un recubrimiento de película conforme al Ejemplo 1 de la presente invención; Contenido de BIMB 178: 0.01%; NN-1: n.d ; NN-2: n.d ; NN-3: n.d ; BIMB 174: 0.01%, NN-4: n.d; (n.d= no detectable)

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 1-1347	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud internacional No. PCT/EP03/05226	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 19.05.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 22.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/496		
Solicitante BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este **INFORME** consta de una total de 4 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de **ANEXOS**, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 14.09.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Villa Riva, A Teléfono No.

**INFORME DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP03/05226

I. Base del informe

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: *(Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17))*:

La descripción, páginas

1-19 como se presentaron originalmente

Las reivindicaciones, Números

1-10 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **lenguaje**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier **secuencia de nucleótido y/o amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).**

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)

Formato PCT/IPEA/409 (Recuadro I) (julio 1998)

III. No-establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ las reivindicaciones Nos. 9, 10 (ia)

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 9, 10 (ia) se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):

Ver Hoja Separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):
- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. _____ no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos. _____

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1-10	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-8	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Ver Hoja Separada

Sección III

Esta Autoridad considera que el objeto de las reivindicaciones 9, 10 se encuentra cubierto por lo provisto en la Regla 67.1 (iv) PCT. Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto de la aplicabilidad industrial de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Sección V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 03 014079 A

D2: WO 03 013539 A

D3: EP-A-0 526 434, citado en la solicitud

D4: Giron Et al: Thermochemica Acta, 248, 1995, 1-59.

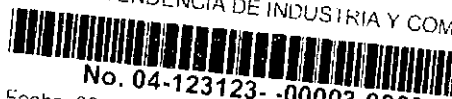
Los documentos intermedios potencialmente relevantes D1 y D2 son mencionados de acuerdo con la Regla 70.10 y 64.3 PCT.

El objeto de las presentes reivindicaciones 1-10 parece ser novedoso e inventivo sobre los documentos del arte previo citado D3 y D4, que no revelan composiciones farmacéuticas que comprendan en particular al polimorfo A de Flibanserina (Art. 33 del PCT).

Para determinar si las presentes reivindicaciones 9 y 10 son industrialmente aplicables, no existe ningún criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones del uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PRP/WPC13736/ID-000387

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123123-00003-0000

Fecha: 2008-06-24 16:40:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 48,135
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CARVIER ABGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2677868	16/06/2008	34,985,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

010 1336-801-049-4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	04-123123
	Trámite	011
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	005 10163

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP03/05226</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>19-05-2003</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | |
|------|-----------------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios <u>74-93 y 96</u> como se radicó inicialmente. |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios <u>94-95</u> como se radicó inicialmente. |
| | | Folios <u>133-137</u> como se radicó el 24-06-2008. |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | Folio <u>1</u> 122-05-2002, EP, 02011224.9 |
| 1.4. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios 120-128 como se radicó el 24-06-2008. |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN FLIBANSERINA POLIMORFO A.

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

Reivindicaciones 1-23: una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un núcleo comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y un recubrimiento de película que envuelve dicho núcleo comprimido.

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica oral de flibanserina como principio activo, que posea mejores propiedades de estabilidad a condiciones ambientales, dado que la flibanserina es ligeramente sensible a la luz y además tiene sabor amargo (folio 89, pág. 16).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica para una tableta con película de recubrimiento.

La presente invención se cataloga en A61K9/20, A61K9/28, A61K9/36, A61K31/496, A61P25/16, A61P25/28, A61P15/00, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 22-05-2002, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0526434	Benzimidazolone derivatives as 5-HT _{1A} and 5-HT ₂ antagonists.	03-02-1993
D2	US 3096248	Method of making an encapsulated tablet.	02-07-1963
D3	US 6187340	Stabilized pharmaceutical preparation.	13-02-2001

Anterioridad D1 en folios 103-107, D2 en folios 108-114 y D3 en folios 120-122.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicaciones 1-23 para una composición farmacéutica de administración oral que comprende un núcleo comprimido que contiene el polimorfo A de flibanserina mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (de agentes de relleno, aglutinantes, desintegrantes, reguladores de flujo, lubricantes y antiadhesivos), y un recubrimiento de película (que contiene dióxido de titanio y/o talco) que envuelve dicho núcleo comprimido.

El documento del estado de la técnica más próximo es D1 que divulga composiciones farmacéuticas de tabletas comprendiendo un principio activo de formula I (como flibanserina compuesto 3, folio 104) junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como talco, lactosa, estearato de magnesio, almidón de maíz, vehículos acuosos o no acuosos, polivinilpirrolidona, fosfato de sodio, manitol, sorbitol, polímeros hidrosolubles, PVP, PEG 4000-20000, entre otros, mencionando además que las tabletas pueden ser recubiertas (folio 105, pág. 13).

Asimismo, D1 especifica que las dosis unitarias efectivas de dichos compuestos de formula I están entre (0,01-100) mg (folio 105), siendo compuestos afines a los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT₂ y por tanto útiles para el tratamiento de

depresión, esquizofrenia, ansiedad, desordenes sexuales, esquizofrenia, desordenes mentales, deterioro de la memoria asociado con la edad, entre otros (folio 107).

El documento D2 por su parte divulga que el recubrimiento de tabletas tiene como propósito mejorar la apariencia de la tableta, textura, olor y sabor, proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la humedad, luz, aire, etc. (folio 108).

D2 especifica que los materiales de recubrimiento que pueden ser usados para tabletas de medicamentos deben ser relativamente no tóxicos aun en administración crónica, preferiblemente blancos, estables y sólidos a temperatura ambiente, resistentes al aire, humedad, luz, calor, química y farmacéuticamente compatibles con los ingredientes de la tableta, palatables o prácticamente inodoros e insaboros y solubles en los fluidos del cuerpo. Expone que el material de recubrimiento de tabletas puede ser coloreado con colorantes y/o un pigmentos adecuados; presenta en los ej. 3, 10, 13 películas de recubrimiento que contienen dióxido de titanio y/o talco (folio 109-111).

D2 detalla que las sustancias de recubrimiento pueden ser gomas, polímeros, copolímeros o plastificantes derivados de celulosas; como los polietilenglicoles de alto peso molecular (carbowax 4000-20000), resinas acrílicas como polimetilmetacrilato y poliacrilamidas, derivados de celulosa (hidroxietil celulosa, etil celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa), acetato-ftalato de celulosa, entre otros (folio 108-109).

De acuerdo con lo anterior, las diferencias con D1 son que esta solicitud divulga específicamente a) que el principio activo es la forma A de flibanserina y b) que la tableta o núcleo posee una película de recubrimiento que contiene dióxido de titanio y/o talco.

Sin embargo, a) en vista que no existen resultados de estudios comparativos (ej. de estabilidad) entre composiciones similares que contengan la forma A de flibanserina o la forma de flibanserina usada en D1, que permitan evidenciar una ventaja o efecto técnico sorprendente dado por la forma A de flibanserina a la composición, se considera que una composición que tenga la forma polimórfica A de flibanserina es una alternativa a una composición que tenga otra forma de flibanserina como la de D1 y por tanto no le confiere nivel inventivo a la composición.

Y b) la película de recubrimiento del núcleo tampoco concede ningún efecto técnico inesperado o ventaja, ya que D1 mencionaba que las tabletas de flibanserina podían ser recubiertas y D2 ya señalaba que el recubrimiento de tabletas puede ser hecho con diversos fines, entre estos mejorar el sabor y proteger los ingredientes de la tableta del deterioro y destrucción por la luz, mediante el uso de sustancias adecuadas como óxido de titanio y/o talco o colorantes en las películas de recubrimiento.

Haciendo así obvio dicho recubrimiento del núcleo que contiene flibanserina, para un experto en la materia quien ya conoce que óxidos metálicos como óxido de zinc, óxido de hierro y principalmente óxido de titanio son usados comúnmente en películas de recubrimiento como agentes protectores de la luz en combinación con los polioles (ej. polietilen glicol 6000) y derivados de celulosas, tal como lo demuestra D3 (folios 120-122). Por lo tanto, el recubrimiento que contiene óxido de titanio y/o talco tampoco le confiere actividad inventiva a la solicitud.

Así, el problema técnico planteado en esta solicitud, relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica oral de flibanserina como principio activo, que

posea mejores propiedades de estabilidad a condiciones ambientales, dado que la flibanserina es ligeramente sensible a la luz y además tiene sabor amargo, se resolvió sin involucrar una actividad inventiva y la solución propuesta por la presente solicitud es una alternativa obvia de las que un experto en la materia lograría en vista de lo divulgado por D1 y D2. Por lo que la solicitud no se considera que tenga nivel inventivo.

5. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0526434	1-23	Nivel inventivo
D2	US 3096248	1-23	Nivel inventivo

6. Respuesta al solicitante

- El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (con 23 reivindicaciones) que es aceptado por esta oficina.
- El solicitante argumenta que para que una composición tenga nivel inventivo, es necesario que el compuesto posea una estructura inesperada o que exhiba un uso o un efecto sorprendente, según el Manual para examen de solicitudes (pág. 83); aduciendo que la composición reivindicada contiene en particular el polimorfo A de flibanserina, el cual no se encuentra divulgado en el estado de la técnica y que por tanto no resulta necesario presentar ningún tipo de información o datos comparativos que permitan sustentar y/o entender la presente invención y el avance que representa en el estado del arte.

Al respecto esta Oficina aclara primero, que el Manual andino de patentes (numeral 10.8.1.b, pág. 81) define los puntos: 1) que el compuesto posea una estructura inesperada o 2) que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente; como puntos necesarios para considerar si tiene nivel inventivo un compuesto, no una composición como lo plantea el solicitante.

Segundo, que aunque la forma A de flibanserina sea nueva, su estructura química no lo es porque la flibanserina ya existe (EP0526434) y dicha forma A no exhibe un efecto sorprendente que le de una ventaja técnica a la composición reivindicada, por lo que se considera que una composición que tenga la forma polimórfica A de flibanserina es una alternativa a una composición que tenga otra forma de flibanserina como la de EP0526434 (D1) y por tanto no le confiere nivel inventivo a la composición.

- El solicitante cita que el documento D1 (EP0526434) fue calificado en la categoría "A" en el informe de búsqueda internacional, por lo que no es de particular relevancia.

En relación con lo anterior esta Oficina considera que aunque el documento D1 haya sido calificado como "A", cada Oficina tiene plena autonomía para analizar y evaluar el contenido de los documentos citados en la búsqueda internacional a fin

de realizar objetivamente el análisis de patentabilidad de la invención. Cabe la pena mencionar que el documento D1 también es considerado relevante para la evaluación del nivel inventivo de la presente solicitud en las Oficinas de Europa y de Estados Unidos.

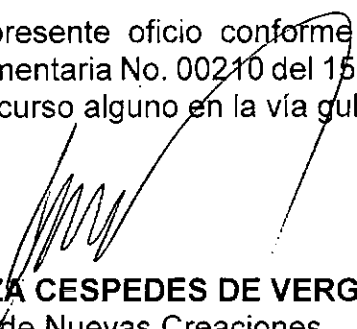
- El solicitante señala que dado que la descomposición de la flibanserina por efecto de la luz no era conocida en el estado del arte, ya que ni D1 ni D2 sugieren concretamente que la flibanserina sea sensible a la luz ni que su estabilidad en las tabletas pueda ser mejorada con un recubrimiento de película que comprenda dióxido de titanio y/o talco; y puesto que la mejora de la estabilidad de la flibanserina fue sorprendentemente descubierta al adicionar una significativa cantidad de dióxido de titanio y/o talco al recubrimiento, la composición reivindicada posee nivel inventivo.

Referente a lo anterior esta oficina aclara que el nivel inventivo de una invención no se evalúa ni se confiere al hecho de determinar el problema técnico (sensibilidad de la flibanserina a la luz), sino a la forma como se resuelve dicho problema (tableta con película de recubrimiento que contiene dióxido de titanio y/o talco). De manera que un experto en la materia al encontrarse con el problema de inestabilidad a la luz de la flibanserina, hubiese tenido en cuenta los documentos D1 y D2 para obtener una formulación de tableta con recubrimiento (con dióxido de titanio y/o talco) como la reivindicada con el fin de evitar o reducir la degradación del activo por efecto de la luz, sin que intervenga una actividad inventiva.

En consecuencia, no se considera inesperado para un experto en la materia que la degradación de flibanserina en una tableta se reduzca por efecto de una película de recubrimiento que contengan agentes protectores de la luz como óxido de titanio y/o talco.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
08 AGO. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 2164	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--