

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123701-00004-0000

Fecha: 2008-10-17 16:20:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Trs. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 8

Ref: Expediente No. 04-123.701

Solicitud de patente de invención titulada: "SALES FARMACÉUTICAS DE
REBOXETINA"

Solicitante: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

N.Ref.: P2004/000145

RESPUESTA AL OFICIO No. 9735, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No. 246, DE FECHA 25 DE JULIO DE 2008,

(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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación	Modificación
4-12	Se dirigen a formas cristalinas <u>específicas</u> de las sales succinato y fumarato, que se encuentran soportadas en las páginas 12 y 13 de la Descripción.
5-9 (antiguas)	Eliminadas.

2. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 5 a 9 no son patentables por que reclaman usos y métodos de tratamiento.

2 159

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las reivindicaciones 5 a 9 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador establece que la patente GB2167407 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela enantiómeros de fenoxi-bencil-morfolina, sales de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos para su preparación. El Examinador concluye que la presente solicitud solo se diferencia del arte previo en la mención específica de las sales fumarato y succinato del compuesto de interés, las cuales aparentemente no presentan ningún efecto sorprendente o ventajoso. Adicionalmente, el Examinador anota "según se muestra en los folios 47 y 49 el efecto sobre la higroscopicidad es casi igual, además un experto en la materia realizando variaciones al compuesto base puede llegar a cualquier sal relacionada del producto con características fisicoquímicas que son inherentes al compuesto pero que pueden ser diferentes o mejores que el compuesto original siendo siempre estructuralmente la misma molécula" (mi subrayado).

De manera similar, el Examinador argumenta que el procedimiento para obtener dichas sales y composiciones farmacéuticas que las contienen no sería inventivo.

b- i) En primer lugar, debo aclarar el objeto de la presente solicitud no es el compuesto 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)bencil]morfolina *per se*, o a alguna de sus sales conocidas; por el contrario, la presente invención se dirige específicamente a las sales fumarato y succinato no divulgadas en D1, y a las formas cristalina específicas caracterizadas a través de sus patrones de difracción de rayos X y DSC (Reivindicaciones 5 a 12).

Así pues, D1 no puede ser considerado como arte previo que afecte el nivel inventivo de la presente invención, puesto que éste no contiene ninguna mención o sugerencia específica que guíe a la persona medianamente versada en la materia al desarrollo de las sales fumarato y succinato. Es decir, D1 no proporciona la información necesaria para obtener dichas sales específicas. Es más, D1 no hace referencia a la posibilidad de producir las formas cristalinas concretas de la invención.

D1 en ningún momento se refiere a las sales fumarato y succinato en particular, y de ninguna manera anticipa o siquiera sugiere el desarrollo de nuevas formas sólidas del compuesto 2-

[α -(2-etoxi-fenoxi)bencil]morfolina, de donde además pudiera predecirse o esperarse con una expectativa razonable de éxito su obtención y las propiedades mejoradas e inesperadas obtenidas. De hecho, es imposible que una persona medianamente versada en la materia pueda predecir con certeza alguna que nuevas sales o sus formas cristalinas, como las reclamadas y caracterizadas en el capítulo reivindicatorio, puedan siquiera existir; más aun, cuando el arte previo no brinda siquiera indicios de que dicho compuesto pueda formar las sales particulares o es capaz de constituir formas cristalinas específicas.

El Examinador desvirtúa el nivel inventivo de la presente solicitud, en parte, porque considera que la creación de una nueva sal resulta de la simple variación que un experto puede hacerle a un compuesto. Es decir, la persona medianamente versada en la técnica haciendo variaciones podría llegar a un nuevo compuesto, y aplicando este criterio, el compuesto no tendría nivel inventivo. Este criterio o estándar de nivel inventivo no puede ser correcto.

No puede ser suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones porque éstas siempre serían vistas como logros posibles a partir de el estado de la técnica. Por esta razón, el hecho de implementar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos.

ii) El estudio de solicitudes de patente que conduzca a conclusiones anticipadas, como las expuestas por el Examinador, corresponde a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight”. Para entender el análisis equivocado que realiza la SIC, podemos citar el Manual Andino de Patentes, que indica claramente: “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹ (mi subrayado). No es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención,

¹ Manual Andino de Patentes, Secretaría de la Comunidad Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 10.2.1.

4

menos aún basándose solamente en la especulación, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención, para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Lo anterior hace necesario que ese Despacho brinde más importancia al problema técnico planteado y a la solución propuesta al momento de enfocar su análisis, en vez de limitarse a la simple comparación de las características técnicas del producto con alguna anterioridad, o aún peor, deduciendo que una invención específica es obvia a partir de suposiciones insustentables, o el uso de el estado de la técnica previo como si se tratara simplemente de armar un rompecabezas que coincida con la invención reclamada, sin tener en cuenta enseñanzas y sugerencias que necesariamente conducirían a la persona medianamente versada en la materia en una dirección opuesta a la invención reivindicada.

El Examinador no puede desatender de manera subjetiva, como lo enseña el MAP, que el análisis objetivo de nivel inventivo debe enfocarse en determinar "si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto, existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la reivindicación"². El mismo documento especifica que las invenciones en el campo químico son consideradas inventivas cuando la invención presenta un efecto sorprendente e inesperado. En ese sentido, las sales cristalinas de la presente invención cumplen a cabalidad dicho requisito, al no ser evidentemente derivables del estado de la técnica, ni sus efectos y ventajas alcanzadas predecibles a partir del mismo (D1), lo que constituye sin lugar a dudas indicios claros de altura inventiva.³

iii) Contrario a lo afirmado por el Examinador, las sales de la presente invención, correspondientes a sales solubles en agua de SS-reboxetina, sí presentan propiedades ventajosas, tales como baja higroscopicidad y alta reproducibilidad de las propiedades biofarmacéuticas, que permiten su administración por vía oral de manera segura y eficaz.

Respecto a la higroscopicidad no se entiende por qué el Examinador considera que "el efecto sobre la higroscopicidad es casi igual". Por el contrario, la presente solicitud muestra resultados experimentales (ver Tablas III a VI) que ilustran las características de las sales de

² Manual Andino de Patentes, Secretaría de la Comunidad Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 10.1.

³ Manual Andino de Patentes, Secretaría de la Comunidad Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 10.4.

la invención (solubilidad, higroscopicidad), demostrando que las mismas presentan propiedades superiores en comparación con la sal mesilato. Por ejemplo, la sal mesilato tiende a absorber grandes cantidades de agua (9% al 90% de HR), mientras que las sales succinato y fumarato de la invención absorben menos de un 0.5% (ver página 17, líneas 10-16). Adicionalmente, en los ensayos de higroscopicidad, la sal mesilato tiende a retener cerca de la mitad de la cantidad absorbida detectada (cerca del 4% - ver página 17, línea 16 a página 18, línea 3) y presenta modificación de la estructura sólida (perdida de cristalinidad – ver tabla IV). Por el contrario, las sales succinato y fumarato de la presente invención no sufrieron cambios tras la estabilización a altos niveles de humedad de acuerdo con el ensayo DVS. Adicionalmente, la baja solubilidad de las sales fumarato y succinato en comparación con la sal mesilato, confiere propiedades ventajosas para el desarrollo de formulaciones de liberación controlada, puesto que la alta solubilidad de la sal mesilato llevaría a que el ingrediente activo se liberara muy rápido generando un perfil de biodisponibilidad no aceptable. Por el contrario, las diferencias en los perfiles de solubilidad (en agua) de las sales succínica y fumárica permiten que el ingrediente activo se libere de una manera controlada alcanzando un perfil de biodisponibilidad aceptable.

(S,S)-sal de reboxetina	Solubilidad (mg/mL)
Succinato	Aproximadamente 30
Fumarato	Aproximadamente 30
Mesilato	>400

Tabla No 1: Solubilidad de sales (S,S)Reboxetina en agua sin buffer a temperatura ambiente después de 24h.

Las anteriores características ventajosas son absolutamente impredecibles, pues no hay absolutamente nada en D1 que siquiera las sugiera.

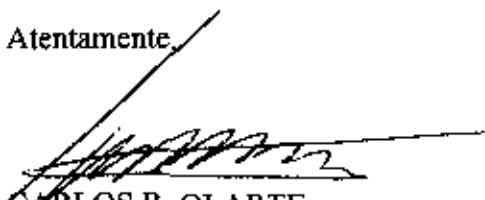
4. Finalmente, deseo subrayar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes Canadá, Nueva Zelanda, Malasia, Perú, Rusia, Singapur, Sur África, Corea y Taiwán.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de

patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y de no haber objeciones adicionales en materia de patentabilidad, respetuosamente solicito se proceda con la concesión del privilegio de patente para la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

⁴ Manual Andino de Patentes, Secretaría de la Comunidad Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 7.3.

85
174

7

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

1. Una sal del 2S, 3S enantiómero de 2-[α -(2-etoxi-fenoxi)-bencil]-morfolina el cual es la sal fumarato ó la sal succinato del mismo.
2. Una sal como se reivindicó en la Reivindicación 1, la cual es la sal fumarato.
3. Una sal como se reivindicó en la Reivindicación 1, la cual es la sal succinato.
4. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 3 en donde la sal es cristalina.
5. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 4 la cual se caracteriza por difracción de rayos X (PXRD) la cual muestra picos principales en 6.45, 12.85, 16.85, 21.20 y 24.05 grados 2θ .
6. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 5 en donde la sal además tiene en el patrón de difracción de rayos X (PXRD) unos picos en 9.00, 18.10, 30.10 y 30.30 grados 2θ .
7. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde la sal además tiene en el patrón de difracción de rayos X (PXRD) unos picos en 19.30, 22.05, 25.70 y 30.90 grados 2θ .
8. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 4 en donde la curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) muestra una endoterma aguda y fina en 148°C.
9. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 2 en donde la sal es cristalina.
10. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 9 la cual se caracteriza por difracción de rayos X (PXRD) la cual muestra picos principales en 8.90, 12.75, 16.65 y 24.05 grados 2θ .
11. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 10 en donde la sal además tiene en el patrón de difracción de rayos X (PXRD) unos picos en 6.40, 17.40, 17.85, 21.30, 22.25, 23.20, 25.60, 25.70 y 29.85 grados 2θ .
12. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 9 en donde la curva de calorimetría diferencial de barrido muestra una endoterma aguda y fina en 171°C.
13. Una composición farmacéutica que comprende una sal, como se reivindicó en la Reivindicación 1, como ingrediente activo y un excipiente ó vehículo farmacéuticamente aceptable.

-85
1-25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-123701 - 00004-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2008-10-17 16:20:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eva: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA A QUE Folios: 8

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 81,795
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBER	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81240600	15/10/2008	5,650,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1977

VOLUME 56 NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

STEPHEN M. BERGE*, LYLE D. BIGHLEY*, and
DONALD C. MONKHOUSE*

Keywords: Pharmaceutical salts—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review. Salts, pharmaceutical—general pharmacy, physicochemical properties, bioavailability, pharmaceutical properties, toxicology, review. Physicochemical properties—dissolution, solubility, stability, and organoleptic properties of pharmaceutical salts, review. Bioavailability—formulation effects, absorption alteration and pharmacokinetics of pharmaceutical salts, review. Toxicology—pharmaceutical salts, review.

CONTENTS

Potentially Useful Salts	2
Physicochemical Studies	4
Dissolution Rate	5
Solubility	7
Organoleptic Properties	8
Stability	9
Miscellaneous Properties	10
Bioavailability	10
Formulation Effects	11
Absorption Alteration	11
Pharmacokinetics	13
General Pharmacy	14
Pharmacological Effect	14
Dialysis	14
Miscellaneous	14
Toxicological Considerations	15
Toxicity of Salt Ion	15
Toxicity of Salt Form	15
Conclusions	16
References	16

The chemical, biological, physical, and economic characteristics of medicinal agents can be manipulated and, hence, often optimized by conversion to a salt form. Choosing the appropriate salt, however, can be a very difficult task, since each salt imparts unique properties to

Salt-forming agents are often chosen empirically. Of the many salts synthesized, the preferred form is selected by pharmaceutical chemists primarily on a practical basis: cost of raw materials, ease of crystallization, and percent yield. Other basic considerations include stability, hygroscopicity, and flowability of the resulting bulk drug. Unfortunately, there is no reliable way of predicting the influence of a particular salt species on the behavior of the parent compound. Furthermore, even after many salts of the same basic agent have been prepared, no efficient screening techniques exist to facilitate selection of the salt most likely to exhibit the desired pharmacokinetic, solubility, and formulation profiles.

Some decision-making models have, however, been developed to help predict salt performance. For example, Walkling and Appino (1) described two techniques, "decision analysis" and "potential problem analysis," and applied them to the selection of the most suitable derivative of an organic acid for development as a tablet. The derivatives considered were the free acid and the potassium, sodium, and calcium salts. Both techniques are based on the chemical, physical, and biological properties of these specific derivatives and offer a promising avenue for developing optimal salt forms.

Information on salts is widely dispersed throughout the pharmaceutical literature, much of which addresses the use of salt formation to prolong the release of the active component, thereby eliminating various undesirable drug properties (2-6). This review surveys literature of the last 25 years, emphasizing comparisons between the properties of different salt forms of the same compound. Included also is a discussion of potentially useful salt forms. Our purpose is twofold: to present an overview of the many different

reprinted with permission by the Publisher. This material is protected by copyright and cannot be further reproduced without electronic permission. A full-text permission and payment of a royalty fee for each copy must be made to the publisher.

133

Table I—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

Anion	Percent ^a	Anion	Percent ^a
Acetate	1.26	Iodide	2.02
Benzenesulfonate	0.23	Isonitrate ^b	0.85
Benzate	0.61	Lactate	0.76
Bicarbonate	0.13	Lactobionate	0.13
Bitartrate	0.63	Malate	0.13
Bromide	4.66	Malate	3.03
Calcium edetate	0.25	Mandelate	0.36
Carbamate ^c	0.25	Methylate	2.92
Carbonate	0.36	Methylbromide	0.18
Chloride	4.17	Methylglucuronate	0.36
Citrate	3.03	Methylsulfate	0.86
Dihydrochloride	0.51	Mucate	0.13
Edetate	0.25	Napevate	0.25
Edisylate ^d	0.32	Nitrate	0.64
Estolate ^e	0.13	Pantoate (Embonate)	1.01
Evylate ^f	0.13	Pantothenate	0.25
Formate	0.25	Phosphate/diphosphate	3.16
Glucaptate ^g	0.13	Polygluturonate	0.13
Glucuronate	0.51	Salicylate	0.83
Glutamate	0.25	Stearate	0.25
Glycylglycylarginylate ^h	0.13	Subacetate	0.36
Hexylescricinate	0.13	Succinate	0.25
Hydrobenzoin ⁱ	0.25	Sulfate	7.48
Hydrobromide	1.90	Tartrate	0.86
Hydrochloride	42.93	Tartrate	3.54
Hydroxynaphthoate	0.25	Teclate ^j	0.13
		Triethylidide	0.13
Cation	Percent ^a	Cation	Percent ^a
Organic:		Metallic:	
Benzathine ^k	0.66	Aluminum	0.66
Chloroprocaine	0.33	Calcium	10.49
Choline	0.33	Lithium	1.64
Dichlorodiamine	0.83	Magnesium	1.31
Ethylendiamine	0.86	Potassium	10.52
Meglumine ^l	2.39	Sodium	61.97
Procaine	0.66	Zinc	2.93

^a Percent is based on total number of anionic or cationic salts in use through 1974. ^b Camphorsulfonate. ^c 1,2-Ethanedithiolate. ^d Lauryl sulfate. ^e Ethanesulfonate. ^f Glucosylate. ^g p-Glycylamidophenylacetate. ^h N,N'-Dihydroxybis(2-ethylendiamine). ⁱ 2-Hydroxyethanesulfonate. ^j 8-Chlorotheophyllinate. ^k N,N'-Dibenzylethylendiamine. ^l N-Methylglucamine.

to assemble data that will provide, for the student and practitioner alike, a rational basis for selecting a suitable salt form.

POTENTIALLY USEFUL SALTS

Salt formation is an acid-base reaction involving either a proton-transfer or neutralization reaction and is therefore controlled by factors influencing such reactions. Theoretically, every compound that exhibits acid or base characteristics can participate in salt formation. Particularly important is the relative strength of the acid or base—the acidity and basicity constants of the chemical species involved. These factors determine whether or not formation occurs and are a measure of the stability of the resulting salt.

The number of salt forms available to a chemist is large; surveys of patent literature show numerous new salts being synthesized annually. Various salts of the same compound often behave quite differently because of the physical, chemical, and thermodynamic properties they impart to the parent compound. For example, a salt's hydrophobicity and high crystal lattice energy can affect dissolution rate and, hence, bioavailability. Ideally, it would be desirable if one could predict how a pharmaceutical agent's properties would be affected by salt formation.

Tables I and II list all salts that were commercially marketed through 1974. The list was compiled from all agents listed in "Martindale The Extra Pharmacopoeia,"

26th ed. (7). Table I categorizes all salt forms approved by the Food and Drug Administration (FDA), while Table II lists those not approved by the FDA but in use in other countries. (Only salts of organic compounds are considered because most drugs are organic substances.) The relative frequency with which each salt type has been used is calculated as a percentage, based on the total number of anionic or cationic salts in use through 1974. Because of simple availability and physiological reasons, the monoprotonic hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, outnumbering the sulfates nearly six to one. For similar reasons, sodium has been the most predominant cation.

Knowledge that one salt form imparts greater water solubility, is less toxic, or slows dissolution rate would greatly benefit chemists and formulators. In some cases, such generalizations can be made. Miller and Heller (8) discussed some properties associated with specific classes of salt forms. They stated that, in general, salt combinations with monocarboxylic acids are insoluble in water and lend themselves to repository preparations, while those of dicarboxylic acids confer water solubility if one carboxylic group is left free. Pantoic acid, an aromatic dicarboxylic acid, is an exception since it is used as a means of obtaining prolonged action by forming slightly soluble salts with certain basic drugs. Sales et al. (9) reviewed the use of this salt form in preparing sustained-release preparations. More recently, latentiation of dihydrostreptomycin (10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04123701
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	3825
	Folios	181

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP03/05261		
Fecha de Presentación Interna.	4/06/2003		

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

Descripción: Folios: 33 a 51

Reivindicaciones: Folios 52 a 53 Como se radicó inicialmente
Folios 54 a 55 Modificadas
Folio 174 Modificadas como respuesta a artículo 45.

Fecha: 17/06/2002, País: EP, Número: 02077366.9

Respuesta del solicitante: Folios: 168 a 173

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Sales farmacéuticas de reboxetina. Número de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles para la depresión.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una nueva sal de la reboxetina soluble en agua, dotada con menor higroscopicidad y buenas y reproducibles propiedades biofarmacéuticas para dar lugar a una administración por vía oral más segura y eficaz con una actividad de inhibición selectiva de recaptación de la norepinefrina significativamente superior que la reboxetina racemato.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): C07D265/00

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 17/06/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	GB2167407	ENANTIOMERS OF PHENOXY DERIVATIVES OF BENZYL MORPHOLINE AND SALTS THEREOF	29/05/1986
D ₂		JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES Volume 66 number 1	01/1977

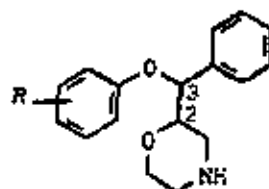
4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (de 1 - 12) Una sal del enantiómero 2S, 3S de 2-[α-(2-etoxi-fenoxi)-bencil]- morfolina, la cual es la sal fumarato o succinato del mismo; (13) Composición que comprende la sal reivindicada y un excipiente o vehículo.

Dicho compuesto se ve afectado por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña enantiómeros de derivados fenoxi de bencil morfolina (fórmula I) y sus sales relacionadas, un proceso de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen (Ver folios: 74-84).



La única diferencia con D₁ es que esta solicitud **menciona sales específicas como lo son fumarato o succinato** mientras que la anterioridad hace referencia a todas las sales y composiciones relacionadas y sugiere sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros con ácidos inorgánicos tales como ácido fumárico pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado pues partiendo del compuesto base un experto en la materia mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica como los mencionados en el capítulo descriptivo y que ya se han eliminado del capítulo reivindicatorio por no ser nuevos realizaría variaciones al compuesto base para así llegar a cualquier sal relacionada del producto pero que estructuralmente siempre seguirá siendo la misma molécula. Adicionalmente D₂ ya enseñaba que las sales como lo son fumarato y succinato estaban aprobadas comercialmente por la FDA para uso farmacéutico (ver folio 177).

La composición reivindicada tampoco será inventiva ya que el compuesto no lo es.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que a pesar de reconocerse que se ha encontrado que las sales de la solicitud (folios 47 y 49) poseen propiedades físicoquímicas mejores (higroscopicidad) no se considera que sea un hallazgo inesperado pues es bastante conocido en el área farmacéutica que un compuesto en su forma sal actuará mejor y tendrá ventajas como ocurre en el caso de las sales reivindicadas.

Por lo tanto el **problema técnico objetivo fundamental** de la invención podría definirse en: "obtención de nuevas sales de reboxetina".

Así, los compuestos y composiciones reivindicadas se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que lo haga superior a lo previamente conocido.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos y composiciones para un experto en la materia.

6. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	GB2167407	1-13	NIVEL INVENTIVO
D ₂	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES Vol 66 n 1	1-13	NIVEL INVENTIVO

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- No se considera como argumento válido el hecho de que haya sido otorgada la patente en otro país ya que cada país es responsable de sus propios exámenes de patentabilidad.

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 60 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 MAR, 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 220	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--

11
xip