

2018  
2018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-121339- -00005-0000

Fecha: 2008-07-01 16:49:22 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra 11 PATENTE IYII Eve. 379 FASE NACIONAL II  
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios 6

As. 95.685

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04-12 1339 – solicitud de patente de invención a favor de  
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 4715 del 4 de abril de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486, según el concepto técnico No. 927 notificado por fijación en lista de fecha 4 de abril de 2008.

En primer lugar, con el fin de superar las objeciones del Señor Examinador relacionadas con la claridad de la solicitud y la concisión de las reivindicaciones, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 5 reivindicaciones, el cual define claramente el objeto de la presente solicitud, especificando razonablemente las formulaciones objeto de la invención y sus modalidades preferidas. A su vez, las nuevas reivindicaciones limitan el alcance de la invención y cumplen con todos los requerimientos realizados por el Señor Examinador, al reclamar una composición oral que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sulfónico de un pequeño grupo de compuestos de la Formula I.

Igualmente, dado que se define la composición activa como una sal, el condicionante que complementaba la anterior reivindicación 1 ha sido eliminado; y al mismo tiempo se han eliminado las reivindicaciones relativas a uso y métodos de tratamiento, como también las que incluían la caracterización del objeto de la invención por medio del patrón de difracción de Rayos X.

Las nuevas reivindicaciones, además, encuentran entero sustento en la descripción y en ningún caso amplían la materia ó el alcance inicialmente pretendido.

Por otro lado, en respuesta a la objeción de nivel inventivo realizada por el Señor Examinador es deseo del solicitante precisar que una diferencia clave entre el arte previo (tal como el documento WO02/19990 citado por el Señor Examinador) y la solicitud en estudio es la inclusión de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sulfónico de compuestos de la Formula I en las composiciones objeto de la invención.

Por Ejemplo, las citadas referencias revelan inhibidores de trombina que requieren sustituciones en el anillo fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula y opcionalmente se permite otra sustitución, dónde adicionalmente pueden presentarse otros relevos por el grupo Halo. Contrariamente, los compuestos formulados en la presente invención no presentan tal sustituyente nitro o sulfuro y éstos solo podrían obtenerse haciendo un análisis retrospectivo de la solicitud, lo que a juicio del solicitante no es válido.

Por lo demás, ninguno de los ejemplos presentados en los documentos describe un compuesto en el cual en el anillo fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula exista una sustitución por un grupo alcoxi fluoro-sustituido. De hecho, ninguno de los ejemplos del arte previo detalla un compuesto en el que el anillo fenilo del ácido mandélico se encuentre sustituido por un grupo alcoxi halo-sustituido o incluso sustituido por un grupo alcoxi no sustituido.

En opinión del solicitante, un técnico versado en la materia no habría estado motivado a remover elementos esenciales de los compuestos divulgados en las

anterioridades, como lo es el grupo sustituyente nitro o sulfuro y menos a agregar las sustituciones específicas requeridas por la presente solicitud en las posiciones 3 y 6 del anillo fenilo.

De esta manera, una diferencia clave entre el arte y la solicitud en estudio es la inclusión de una sal específica de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I en las composiciones farmacéuticas reclamadas.

Adicionalmente, el problema objetivo a ser resuelto por las actuales reivindicaciones es el de proveer una composición farmacéutica que brinda un perfil modificado de liberación oral de las sales de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I.

Asimismo, ninguno de los documentos citados solo o en combinación enseñan al técnico versado en la materia la formulación específica de una sal específica de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I en una formulación oral de liberación modificada. En particular, el documento WO02/19990 revela composiciones de liberación modificada que contienen polisacáridos pero que no presentan los compuestos específicos de la presente invención, como son las sales de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I.

Además de lo anterior, tanto el documento WO97/39770 como el documento WO98/16252 enseñan formulaciones para uso parenteral, mientras que las actuales reivindicaciones encierran una composición oral.

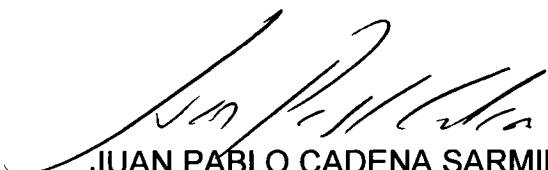
En conclusión, con el arte previo disponible, solo o en combinación, el técnico versado en la materia no habría instituido una formulación como la de la presente solicitud, especialmente debido a que las sales de ácido sulfónico de compuestos de la Fórmula I no se encontraban disponibles al momento de su reclamación.

Finalmente y como complemento a todo lo anteriormente expuesto se debe precisar que es la combinación específica de elementos técnicos especiales e intencionalmente seleccionados la que debe ser considerada como invención, y no los elementos técnicos particulares de manera independiente.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y le nuevo capítulo reivindicatorio, ya que, en opinión del solicitante, cumple con todos los requisitos reglamentados en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 1 de julio de 2008

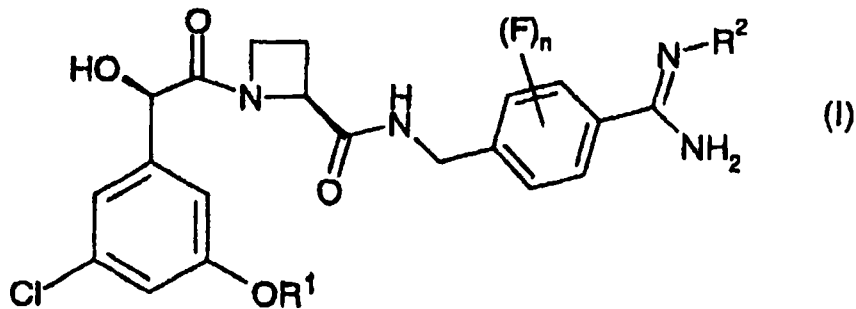
MXBG

Anexos

302  
302  
5

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación modificada que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de fórmula (I):



en donde

R<sup>1</sup> representa - CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F-;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, metoxi o etoxi, y

n representa 0, 1 ó 2; y

hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y opcionalmente otro polímero gelificante o polímeros seleccionados de

polisacáridos (tales como maltodextrina, xantano, escleroglucan, dextrano, almidón, alginatos, ácido hialurónico, quitina, quitosano);

otros polímeros naturales (tales como proteínas, poli-L-lisina, ácido poli(acrílico) sódico);

poli(hidroxialquilmetacrilatos);

carboxipolimetileno;

carbómero;

polivinilpirrolidona;

gomas (tales como goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma de algarrobo, goma de tamarindo, goma de gelana, goma tragacanto, agar, pectina, gluten y similares;

alcohol poli(vinílico);

alcohol etilénico;

poli(óxido de etileno) (PEO); y

ésteres de celulosa (tales como hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), carboxietilcelulosa (CEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC) y carboximetilcelulosa sódica

303

303

6

(Na CMC));

en dónde la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y otro polímero o polímeros gelificante(s) opcional(es) se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes opcionales completan la composición a 100% p/p.

2. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el ingrediente activo es una sal de ácido sulfónico de:  $\rightarrow$  no es esencial

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); o

Ph(3-Cl)(5-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

3. Una composición como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2 en donde el ingrediente activo es una sal cristalina de ácido sulfónico de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); o

Ph(3-Cl)(5-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe);

4. Una composición como se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el ingrediente activo es un ácido etanosulfónico, ácido n-propanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, o sal de adición de ácido n-butanosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe);

5. Una composición como se reivindica en las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el ingrediente activo es una sal de adición del ácido bencenosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe).



You have **Guest** access to ScienceDirect  
Find out more

Login: Register

Home Browse My Settings Alerts Help

Quick Search Title, abstract, keywords

search tips

Journal/book title

Author

Volume

Issue

Page

Clear

Go

International Journal of Pharmaceutics

Volume 129, Issues 1-2, 8 March 1996, Pages 233-241

Font Size:

► Abstract References Purchase PDF (690 K)

doi:10.1016/0378-5173(95)04355-1 Cite or Link Using DOI  
Copyright © 1996 Published by Elsevier Science B.V.

E-mail Article

Add to my Quick Links

Add to **collab**

Request Permission

Cited By in Scopus (31)

Research paper

## Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour

Mohammad Mahiuddin Talukdar , Armand Michoel, Patrick Rombaut and Renaat Kinget

Laboratorium voor Galenische en Klinische Farmacie, Katholieke Universiteit Leuven, Campus Gasthuisberg, B-3000, Leuven, Belgium

Received 1 August 1995; accepted 16 October 1995 ; Available online 26 April 1999

### Abstract

A comparative investigation has been undertaken to assess the performance of xanthan gum (XG) and hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) as hydrophilic matrix-forming agents in respect of compaction characteristics and in vitro drug release behaviour. The overall compaction characteristics are found to be quite similar to each other and typical of polymer behaviour. But the flow characteristics are different, i.e., XG is more readily flowable than HPMC. The observed difference in drug release profiles between these two potential excipients are explored and explained by the difference in their hydrophilicity and subsequent hydration properties

Purchase the full-text article

- PDF and HTML
- All references
- All images
- All tables



### Related Articles in ScienceDirect

- Modeling of drug release from partially coated matrices .  
*International Journal of Pharmaceutics*
- Modeling of drug release from delivery systems based on  
*Advanced Drug Delivery Reviews*
- Effect of varying the restriction degree of 4-aminopyri  
*International Journal of Pharmaceutics*
- Effects of different cellulose derivatives on drug rele  
*Journal of Controlled Release*
- Development and evaluation of sustained release mini-ma...  
*Journal of Controlled Release*

► View More Related Articles

View Record in Scopus



The research collaboration tool



No user rating



No user tags yet



This article has not yet been bookmarked



No comments on this article yet



Not yet shared with any groups

Be the first to add this article in **collab**

**Author Keywords:** Xanthan gum; Hydroxypropylmethyl cellulose; Hydrophilic matrices; Hydration; Controlled release

### Article Outline

- References

International Journal of Pharmaceutics

Volume 129, Issues 1-2, 8 March 1996, Pages 233-241

Home Browse My Settings Alerts Help

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020  
Bogotá, D.C., 23/08/2008Abogado  
**Juan Pablo Cadena Sarmiento**  
(Apoderado)

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| ASUNTO | Radicación | 04 121339 |
|        | Trámite    | 002       |
|        | Evento     | 001       |
|        | Actuación  | 430       |
|        | Oficio     |           |
|        | Folios     | 008 11333 |

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐Vía Nacional ☐Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

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**

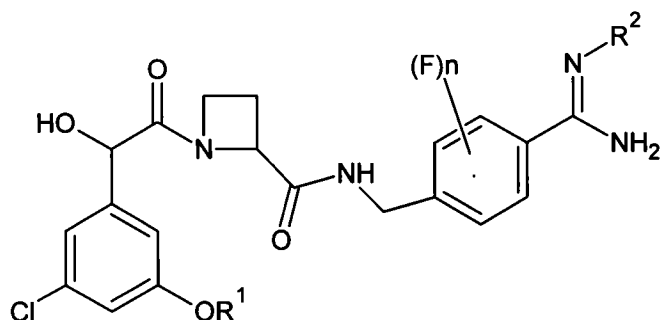
- 1.1. Descripción: Folios: 114 a 220
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 221 a 223  
Folios: 302 y 303
- 1.3. Datos PCT:
- |                             |                |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional:    | PCT/SE03/00858 |
| Capítulo II                 |                |
| Fecha Sol. Internacional:   | 27/05/2003     |
| Publicación. Internacional: | WO03/101424    |
| Fecha Pub. Internacional:   | 11/12/2003     |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 31/12/2004     |
| Fecha Sol. Nacional:        | 01/12/2004     |
- 1.4. Prioridad: SE0201659-0 de 31/05/2002
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 298 a 303 Memorial de 01/07/2008

**2. Objeto de la invención**Título de la solicitud

## Formulación farmacéutica de liberación modificada

### Reivindicaciones

**Reivindicaciones 1 a 5:** Se reivindica una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I):



En particular, el ingrediente activo es una sal de ácido sulfónico o cristalina de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)  
 Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); o  
 Ph(3-Cl)(5-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)

O el ingrediente activo es un ácido etanosulfónico, ácido n-propanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, o sal de adición de ácido n-butanosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)-CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF<sub>2</sub>)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe)

El vehículo está compuesto por:

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y opcionalmente otro polímero gelificante o polímeros seleccionados entre:

- Polisacáridos (tales como maltodextrina, xantano, escleroglucan, dextrano, almidón, alginatos, ácido hialurónico, quitina, quitosan)
- Otros polímeros naturales (tales como proteínas, poli-L-lisina, ácido poli(acrílico) sódico)
- Polihidroxialquilmetacrilatos
- Carboxipolimetileno
- Carbómero
- PVP
- Gomas (tales como goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma algarrobo, goma tamarindo, goma gelana, goma tragacanto, agar, pectina, gluten y similares)
- Alcohol etilen-vinílico
- Poli(óxido de etileno) PEO
- Éteres de celulosa (tales como HMC, HEC, HPC, MC, EC, CEC, EHEC, CMHEC, HPMC, HPEC, NaCMC).

En donde la HPMC y otro polímero o polímeros gelificantes opcionales se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes adicionales completan la composición al 100% p/p.

Sustento Descriptivo

La solicitud se refiere a formulaciones novedosas que posibilitan la liberación modificada de sustancias farmacológicamente activas como los inhibidores de trombina de fórmula (I). La forma farmacéutica posibilita la liberación de un medicamento durante un periodo de tiempo amplio y reduce el número de dosis diarias requeridas, dicho tiempo influye en la velocidad de liberación, la cual puede ser sustancialmente uniforme y constante en una zona específica del tubo digestivo.

En particular, utiliza un polímero gelificante neutro fácilmente erosionable cuya solubilidad es independiente del pH, se prefieren además las composiciones que permitan la liberación retardada o sostenida del medicamento.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en las secciones: **A 61 K<sup>31</sup>/<sub>397</sub> // A 61 P<sup>9</sup>/<sub>22</sub>** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

**3. De la solicitud de Patente**

**3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)**

Como se señaló en la oportunidad jurídica anterior, el artículo 28 de la Decisión establece el deber, en cabeza del solicitante, de divulgar la invención en términos que permitan establecer las diferencias y eventuales ventajas con respecto al arte previo, que para el presente caso corresponde a la descripción de las composiciones convencionales que contienen derivados de azetidinona de fórmula (I). Sin embargo, del estudio y análisis de la materia descrita es posible coligar que no existe referencia alguna a las ventajas técnicas atinentes al diseño y desarrollo de formulaciones de liberación modificada con respecto a las formulaciones presentes en el estado del arte, es decir, aquellas que utilizan materiales celulósicos diferentes al HPMC y un material gelificante y mucho menos a las diferencias técnicas en lo atinente al número de dosis diarias requeridas, velocidad de liberación, tiempo de vida media, aclaramiento plasmático, concentración máxima, entre otros parámetros farmacocinéticos, que darían cuenta de la solución positiva al problema técnico persistente en la administración de sustancias de fórmula (I).

**4. 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: 31/05/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

| N° | Documento  | Título                                                                                                                                                                 | Fecha de Publicación |
|----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO0219990  | "Modified release formulation"                                                                                                                                         | 14/03/2002           |
| D2 | Artículo 1 | "Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behavior" | August 1995          |

Anterioridad D1 en los folios 275 a 280 y D2 en los folios 304 y 305

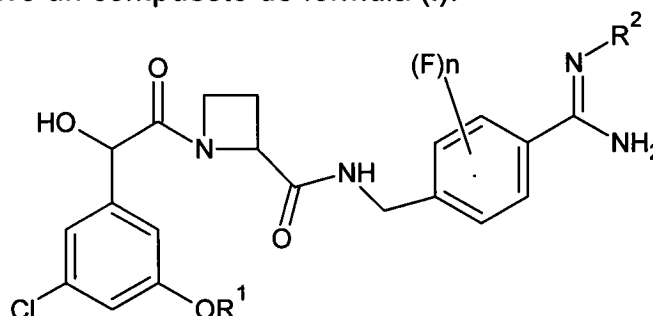
## 7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

### 7.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales definidas en el pliego reivindicatorio y los elementos definidos en las composiciones reveladas por el arte previo.

#### • Se reivindica:

Una formulación farmacéutica de liberación modificada que contiene como ingrediente activo un compuesto de fórmula (I):



En particular, el ingrediente activo es una sal de ácido sulfónico o cristalina de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)  
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); o  
 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe)

O el ingrediente activo es un ácido etanosulfónico, ácido n-propanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, o sal de adición de ácido n-butanosulfónico de Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)-CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe)

El vehículo está compuesto por:

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y opcionalmente otro polímero gelificante o polímeros seleccionados entre:

- Polisacáridos (tales como maltodextrina, xantano, escleroglucan, dextrano, almidón, alginatos, ácido hialurónico, quitina, quitosan)
- Otros polímeros naturales (tales como proteínas, poli-L-lisina, ácido poli(acrílico) sódico)
- Polihidroxiálquilmecrilatos
- Carboxipolimetileno
- Carbómero
- PVP
- Gomas (tales como goma guar, goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma algarrobo, goma tamarindo, goma gelana, goma tragacanto, agar, pectina, gluten y similares)
- Alcohol etilen-vinílico
- Poli(óxido de etileno) PEO

310

310

- Éteres de celulosa (tales como HMC, HEC, HPC, MC, EC, CEC, EHEC, CMHEC, HPMC, HPEC, NaCMC).

En donde la HPMC y otro polímero o polímeros gelificantes opcionales se encuentran en una cantidad de 5 a 99.5% (p/p) de la composición final y el ingrediente activo y otros excipientes adicionales completan la composición al 100% p/p.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

**Anterioridad D1:**

La publicación **D1** revela composiciones de materia de liberación modificada que comprenden un ingrediente activo y un polisacárido acuosoluble, en particular, el folio 276 de la anterioridad se refiere a un derivado de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa HPMC y una goma que puede ser de tipo guar o tragacanto.

El sistema obtenido corresponde a una tableta con dureza no mayor a 6kP, al cual pueden incorporarse otros solventes como alcoholes, ésteres o ácidos orgánicos que faciliten la solubilidad del polisacárido. Dentro de las sustancias susceptibles de formularse en este sistema se encuentran: glicina y N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster.

En la oportunidad jurídica inmediatamente anterior se señaló que las diferencias en términos de características esenciales entre el objeto reclamado y las enseñanzas del arte previo – ver documento **D1** - no daban cuenta del desarrollo de una verdadera actividad inventiva en cuanto al diseño farmacotécnico de las composiciones. Al respecto esta Dependencia procede a reiterar lo siguiente:

Al evaluar los elementos característicos de las formulaciones reclamadas, a saber:

ingredientes activos de tipo inhibidores de trombina y excipientes como HPMC y un agente gelificante seleccionado entre: polisacáridos, polímeros naturales, polihidroxialquilmetacrilatos, carboxipolimetileno, carbómero, PVP, gomas, alcohol polivinílico, alcohol etilenvinílico, polioxietileno y éteres de celulosa, para obtener un sistema de liberación modificada,

y compararlos con los elementos singulares que revelan los documentos pertenecientes al estado del arte previo a la invención, es posible concluir que la diferencia entre el objeto reivindicado y la formulación revelada por el documento **D1** se funda sólo en el uso de HPMC por Hidroxietilcelulosa, que corresponde al polímero usado por los investigadores que publicaron el antecedente **D1**. Por lo demás las formulaciones presentan características similares dado que también utilizan gomas dentro del vehículo para la liberación modificada de la sustancia N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster, un análogo estructural de los compuestos formulados por el señor solicitante.

**Anterioridad D2:**

La anterioridad **D2** hace referencia a estudios comparativos realizados para determinar el efecto técnico generado cuando se combina en un vehículo los excipientes HPMC y goma xantana con el fin de conseguir la liberación controlada de un activo.

De acuerdo con el resumen de la publicación estos excipientes se combinan con el fin de obtener matrices hidrofílicas compactas. La goma le otorga mayor flexibilidad a la matriz que cuando se utiliza únicamente HPMC y se analiza además la incidencia del agente gelificante en los perfiles de disolución de los fármacos dadas las diferencias que causan en términos de hidrofiliidad e hidratación de la matriz.

Al estudiar las enseñanzas de la anterioridad **D2** bajo la óptica de los elementos característicos que forman parte de las composiciones reclamadas por el solicitante es posible entrever que la diferencia entre ellos estriba en la calificación del principio activo, es decir, la anterioridad no especifica que halla utilizado un agente derivado o cercano a los compuestos de estructura (I) que formula el señor solicitante.

Sin embargo, al combinar las enseñanzas de las anterioridades es posible llegar a una solución como la que plantea el señor solicitante para formular compuestos que logren liberarse durante un lapso mayor al convencional. La anterioridad **D1** ya daba cuenta de la posibilidad de combinar un excipiente tipo celulosa (HEC) con una goma como vehículo idóneo capaz de soportar una sustancia activa derivada del núcleo de las azetidinas y de lograr su liberación modificada, mientras que el documento **D2** indica los resultados que se alcanzan en términos de la liberación controlada de un activo cuando se formula con excipientes como HPMC y una goma.

En este sentido, el concepto inventivo que reclama el señor solicitante ha sido anticipado por las enseñanzas previas que acompañan las publicaciones **D1** y **D2** ya que si bien en el documento **D2** no hace referencia a compuestos activos con las mismas características fisicoquímicas de los activos de estructura (I), en el documento **D1** si se hace referencia a compuestos estructuralmente análogos, tal es el caso de: N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster, sustancia que se libera de manera controlada a partir de un núcleo constituido por HEC y una goma.

De otro lado, el sustento descriptivo que acompaña la solicitud hace referencia expresa a la preferencia que se tiene de utilizar HPMC y goma xantana como componentes gelificantes hidrófilos para la formulación de activos derivados de azetidina de fórmula (I), dado que las matrices gelificantes regulan la velocidad de liberación del activo y controlan la proporción del mismo que alcanza el sitio blanco o de acción (ver folios 126 a 129), es decir, encuentran el mismo resultado técnico que previamente había sido estudiado por *Talukdar, Michoel y sus colaboradores* (ver documento **D2**), situación ésta que deja entrever la falta de altura inventiva de la materia objeto de estudio.

En consecuencia, la formulación reclamada no puede considerarse en sentido estricto el producto de una verdadera actividad inventiva por cuanto el estado del arte previo a la invención ya daba las pautas para el diseño de formulaciones de liberación modificada de inhibidores de trombina que incluyeran una celulosa como HPMC o HEC y un agente gelificante, tal es el caso de las gomas.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

## 8. Conclusión:

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

| Nº | Documento Nº | Reivindicaciones Afectadas | Requisito que Afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO0219990    | 1 a 5                      | Nivel Inventivo      |
| D2 | Artículo 1   | 1 a 5                      | Nivel Inventivo      |

#### 9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

De acuerdo con el señor solicitante una diferencia clave entre el arte previo y la solicitud en estudio es la inclusión de una sal farmacéuticamente aceptable de ácido sulfónico de compuestos de la fórmula (I) en las composiciones objeto de la invención.

Señala además el señor solicitante que las referencias citadas revelan inhibidores de trombina que requieren sustituciones en el anillo de fenilo del ácido mandélico en el lado izquierdo de la molécula y opcionalmente se permite otra sustitución, donde adicionalmente puede presentar otros relevos por el grupo halo. En contraposición los compuestos formulados en la invención no presentan tal sustituyente nitro o sulfuro y éstos sólo podrían obtenerse haciendo un análisis retrospectivo de la solicitud.

Al respecto es preciso señalar que si bien las características fisicoquímicas del compuesto activo son determinantes al momento de precisar la calidad de los excipientes que habrán de acompañarlo dentro de una formulación, las diferencias citadas por el señor solicitante no parecen conferir un efecto técnico relevante dado que el arte previo en el documento D1 indica que los elementos del vehículo HEC y la goma permiten formular compuestos prácticamente insolubles (por efecto de sus propiedades fisicoquímicas) o levemente solubles.

Tal como lo señala el señor solicitante la incorporación de grupos y las sustituciones que puedan llegar a efectuarse sobre un anillo común pueden llegar a modificar propiedades como solubilidad, polaridad, hidrofiliidad y lipofiliidad, de igual manera puede suceder con la formulación de una base o de sus sales de combinación con diferentes ácidos. Sin embargo, las enseñanzas del documento D1 son determinantes al afirmar que mediante la incorporación de un polisacárido hidrosoluble en una composición es posible obtener una composición de liberación modificada de sustancias activas, mediante la formación de coprecipitados del polisacárido, el cual, al ponerse en contacto con la solución del polisacárido hidrosoluble logra modificar la solubilidad del agente activo y la velocidad con la cual se libera desde el comprimido.

En síntesis, el concepto inventivo que reclama el señor solicitante para solución del problema técnico fue anticipada por las enseñanzas del documento técnico D1, ya que los investigadores lograron combinar favorablemente un derivado de celulosa como HEC y una goma, es decir un agente gelificante seleccionado entre las gomas tragacanto o guar, para dejar de lado los problemas de solubilidad de los agentes activos y conseguir formulaciones de liberación modificada, independientemente de si el compuesto se encontraba en la forma de una sal o presentaba problemas de solubilidad por efecto de los grupos o sustituciones que acompañan su estructura química.

Para corroborar este hecho basta con analizar las características de las sustancias activas que fueron formuladas en dicho sistema: el compuesto N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminoetil]-fenil]metil]amino]carbonil]1-azetidil-2-oxoetil]-etil éster,

metoprolol y felodipino, sustancias que se caracterizan precisamente por su diversidad química y estructural y por las diferencias en solubilidad en medio acuoso; por ejemplo, el metoprolol presenta una solubilidad >1000mg/ml en agua, el activo felodipino es poco soluble en agua y el derivado de azetidina, análogo estructural de los compuestos reclamados, es altamente soluble en agua, es decir, el sistema que logró definir en su momento el grupo de investigadores de *Eklund y colaboradores* – ver documento D1- permite formular sustancias con características diversas, con el fin principal de conseguir un perfil liberación modificada de las sustancias e independiente del hecho que se encuentren en la forma de una sal o que contengan grupos altamente lipófilos.

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

  
**ÁLIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 2439 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202044 |
|---------------------------|-----------------------------------------|