180 180

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 04-122509- -00010-0000
Fecha: 2008-07-28 16:39:20 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 61

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**WYETH**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**NUEVA SAL FORMIATO DE O-DESMETILVENLAFAXINA**".-Clase **A61K 31/19**.-Expediente número **04-122.509.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 14 de Marzo de 2008, así como a mi solicitud de plazo del 11 de Junio de 2008 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **417** bajo los acápites de claridad de la solicitud y nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones hechas a la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido alterar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, **eliminando la reivindicación 41, modificando las reivindicaciones 40 y 42 a 47, y finalmente re-enumerando adecuadamente el nuevo capítulo reivindicatorio**, el cual está compuesto por 46 reivindicaciones.

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref.: [illegible]-Solicitud de Patente de Invención en [illegible] para "NUEVA SAL FORMATO DE O-DESMETIL VENLAFAXINA" Clase A61K 31/19 - Expediente número 04-122.509.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 14 de Marzo de 2008, así como a mi solicitud de plazo del 11 de Junio de 2008 para dar respuesta al auto antes mencionado.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 417 bajo los acápites de claridad de la solicitud y nivel inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones hechas a la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante de la invención en cuestión ha decidido alterar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, eliminando la reivindicación 41, modificando las reivindicaciones 40 y 42 a 47, y finalmente re-enumerando adecuadamente el nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 46 reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

En conexión con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que la modificación realizada en la reivindicación 40 consiste básicamente en la inclusión de la materia revelada en la reivindicación 41 actualmente presentada, razón por la cual dicha última reivindicación ha sido eliminada. Adicionalmente, todas las reivindicaciones 40 y 42 a 47 fueron modificadas mediante la inclusión de la expresión: *"Un compuesto el cual es",* al inicio de cada una de dichas reivindicaciones.

De conformidad con lo anterior, es claro que dichas modificaciones no amplían de manera alguna el objeto inicial de la presente solicitud, tal como fue originalmente presentada.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente con base en los siguientes argumentos:

- ***"Se observa contínua caracterización de un compuesto en el capítulo reivindicatorio por características fisicoquímicas del mismo."***

  En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito destacar que **la reivindicación 1 de la presente solicitud está dirigida a proteger un compuesto químico específico**, esto es, el formiato de O-desmetilvenlafaxina, mientras que **las reivindicaciones 2 a 8, DEPENDIENTES DE LA REIVINDICACIÓN 1, establecen características técnicas adicionales de dicho compuesto específico**.

  Como puede notarse, mediante dichas reivindicaciones el solicitante de la invención en cuestión no busca seleccionar el compuesto químico a proteger a partir de las características fisicoquímicas que éste deba presentar, toda vez que en la reivindicación 1 se está definiendo de manera clara que el compuesto a proteger es el formiato de O-desmetilvenlafaxina; por lo tanto, también es claro que **las características técnicas definidas en las reivindicaciones 2 a 8 corresponden únicamente a ese compuesto**.

En conexión con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que la modificación realizada en la reivindicación 40 consiste básicamente en la inclusión de la materia revelada en la reivindicación 41 actualmente presentada, razón por la cual dicha última reivindicación ha sido eliminada. Adicionalmente, todas las reivindicaciones 40 y 42 a 47 fueron modificadas mediante la inclusión de la expresión: "Un compuesto el cual es", al inicio de cada una de dichas reivindicaciones.

De conformidad con lo anterior, es claro que dichas modificaciones no amplían de manera alguna el objeto inicial de la presente solicitud, tal como fue originalmente presentada.

4. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente con base en los siguientes argumentos:

"Se observa continua caracterización de un compuesto en el capítulo reivindicatorio por características fisicoquímicas del mismo."

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito destacar que la reivindicación 1 de la presente solicitud está dirigida a proteger un compuesto químico específico, esto es, el formiato de O-desmetilvenlafaxina, mientras que las reivindicaciones 2 a 8, DEPENDIENTES DE LA REIVINDICACIÓN 1, establecen características técnicas adicionales de dicho compuesto específico.

Como puede notarse, mediante dichas reivindicaciones el solicitante de la invención en cuestión no busca seleccionar el compuesto químico a proteger a partir de las características fisicoquímicas que éste deba presentar, toda vez que en la reivindicación 1 se está definiendo de manera clara que el compuesto a proteger es el formiato de O-desmetilvenlafaxina; por lo tanto, también es claro que las características técnicas definidas en las reivindicaciones 2 a 8 corresponden únicamente a ese compuesto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

En vista de lo anterior, considero que las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud de patente son absolutamente claras y concisas. Es decir, cumplen a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

- ***"Reivindicaciones 21-24: Se reivindica una forma de dosificación farmacéutica por su composición, por su función final o por su presentación final mas no por las características esenciales de la forma de dosificación que se pretende proteger por lo cual no se acepta."***

En respuesta a la anterior objeción, en primer lugar considero que resulta de gran importancia resaltar que en el campo de la química farmacéutica y de la propiedad intelectual es comúnmente conocido que una forma de dosificación se refiere a la disposición externa que se le da a una formulación, la cual puede estar comprendida por una o más substancias escogidas entre compuestos activos, excipientes y aditivos que facilitan su administración.

Ahora bien, de la atenta lectura de las reivindicaciones 21 y 24 de la presente solicitud de patente es claro que dichas reivindicaciones están dirigidas a proteger una forma de dosificación caracterizada porque comprende: 1) una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina, 2) un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable (reivindcación 21), y porque dicha forma farmacéutica es una tableta ó una cápsula (reivindicación 24).

De lo anterior es claro que **dichas reivindicaciones revelan información técnica relevante para caracterizar una forma de dosificación, de manera que una persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión encuentra en dichas reivindicaciones la información técnica necesaria para comprender a cabalidad las características de la materia que se desea proteger**.

De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que las reivindicaciones 22 y 23 no están dirigidas a proteger "la función final" de la forma de dosificación definida en la reivindicación 21. En este sentido, resulta de gran importancia resaltar que el hecho de que una

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 6 Bogotá D.C. Tel. 6069700 Fax 6069701

En vista de lo anterior, considero que las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud de patente son absolutamente claras y concisas. Es decir, cumplen a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

"Reivindicaciones 21-24: Se reivindica una forma de dosificación farmacéutica por su composición, por su función final o por su presentación final mas no por las características esenciales de la forma de dosificación que se pretende proteger por lo cual no se acepta."

En respuesta a la anterior objeción, en primer lugar considero que resulta de gran importancia resaltar que en el campo de la química farmacéutica y de la propiedad intelectual es comúnmente conocido que una forma de dosificación se refiere a la disposición externa que se le da a una formulación, la cual puede estar comprendida por una o más substancias escogidas entre compuestos activos, excipientes y aditivos que facilitan su administración.

Ahora bien, de la atenta lectura de las reivindicaciones 21 y 24 de la presente solicitud de patente es claro que dichas reivindicaciones están dirigidas a proteger una forma de dosificación caracterizada porque comprende: 1) una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto formiato de O-desmetilveniafaxina, 2) un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable (reivindicación 21), y porque dicha forma farmacéutica es una tableta ó una cápsula (reivindicación 24).

De lo anterior es claro que dichas reivindicaciones revelan información técnica relevante para caracterizar una forma de dosificación, de manera que una persona medianamente versada en la materia técnica en cuestión encuentra en dichas reivindicaciones la información técnica necesaria para comprender a cabalidad las características de la materia que se desea proteger.

De otro lado, atentamente me permito hacer notar al señor Examinador que las reivindicaciones 22 y 23 no están dirigidas a proteger "la función final" de la forma de dosificación definida en la reivindicación 21. En este sentido, resulta de gran importancia resaltar que el hecho de que una

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

forma de dosificación sea de liberación prolongada (reivindicación 22) o de liberación controlada (reivindicación 23), no significa que esa acción sea la función o utilidad de dicha forma de dosificación; contrario a eso, **tales mecanismos de liberación representan indiscutiblemente una característica técnica propia de las formas de dosificación reivindicadas**.

En vista de lo planteado previamente, es claro que la materia revelada en las reivindicaciones 21 a 24 se encuentra definida de una manera clara y concisa, de manera que cumple a cabalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

- ***"Reivindicaciones 40-47: Se reivindica un compuesto llamado formiato de O-desmetilvenlafaxina no por sus características esenciales sino por el método por el cual se produce o por su relación de aspectos o por una propiedad física lo cual no puede aceptarse."***

En respuesta a lo anterior, me permito resaltar una vez más ante ese Despacho que en la presente solicitud de patente se revela un compuesto químico específico, esto es, el formiato de O-desmetilvenlafaxina. En este sentido, es claro que dicho compuesto está caracterizado inherentemente por una estructura química definida, la cual aparece, por ejemplo, en la página 3 de la descripción, y representa sin lugar a dudas la "característica esencial" de dicho novedoso compuesto.

De conformidad con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que **las reivindicaciones 40 a 46 definen la materia que se desea proteger no solamente por su característica esencial (toda vez que en cada una de ellas de define claramente que el compuesto a proteger es el formiato de O-desmetilvenlafaxina), sino también por otro tipo de características estructurales, como lo es, por ejemplo, su relación de aspectos**.

Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que las reivindicaciones 40 a 46 de la presente solicitud de patente son claras, esto es, pueden ser comprendidas fácilmente por una persona capacitada en la materia técnica en cuestión. En consecuencia, dichas reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

forma de dosificación sea de liberación prolongada (reivindicación 22) o de liberación controlada (reivindicación 23), no significa que esa acción sea la función o utilidad de dicha forma de dosificación; contrario a eso, **tales mecanismos de liberación representan indiscutiblemente una característica técnica propia de las formas de dosificación reivindicadas.**

En vista de lo planteado previamente, es claro que la materia revelada en las reivindicaciones 21 a 24 se encuentra definida de una manera clara y concisa, de manera que cumple a cabalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

"Reivindicaciones 40-47: Se reivindica un compuesto llamado formiato de O-desmetilvenlafaxina no por sus características esenciales sino por el método por el cual se produce o por su relación de aspectos o por una propiedad física la cual no puede aceptarse."

En respuesta a lo anterior, me permito resaltar una vez más ante este Despacho que en la presente solicitud de patente se revela un compuesto químico específico, esto es, el formiato de O-desmetilvenlafaxina. En este sentido, es claro que dicho compuesto está caracterizado inherentemente por una estructura química definida, la cual aparece, por ejemplo, en la página 3 de la descripción, y representa sin lugar a dudas la "característica esencial" de dicho novedoso compuesto.

De conformidad con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que **las reivindicaciones 40 a 46 definen la materia que se desea proteger no solamente por su característica esencial (toda vez que en cada una de ellas se define claramente que el compuesto a proteger es el formiato de O-desmetilvenlafaxina), sino también por otro tipo de características estructurales, como lo es, por ejemplo, su relación de aspectos.**

Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que las reivindicaciones 40 a 46 de la presente solicitud de patente son claras, esto es, pueden ser comprendidas fácilmente por una persona capacitada en la materia técnica en cuestión. En consecuencia, dichas reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requisitos de patentabilidad estipulados en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

De otro lado, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- US 4,535,186 **(D1)**
- "Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites" **(D2)**

En este sentido, el señor Examinador afirma que la única diferencia de la solicitud en estudio con D1 es que en dicha anterioridad no se menciona explícitamente la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina, pero sin embargo allí sí se encuentran incluidas todas las sales farmacéuticamente aceptables para el principio activo venlafaxina, por lo cual la presente invención no está proporcionando un salto tecnológico sorprendente. Adicionalmente, el señor Examinador afirma que un experto en la materia esperaría que formando la sal formiato del compuesto debería mejorarse su solubilidad y absorción in vivo.

Finalmente, el señor Examinador concluye que:

"el compuesto y las variantes de composiciones en su forma de sal, así como su proceso de obtención, se consideran tan solo una alternativa o formas de presentación equivalentes al compuesto en su forma de base libre ya conocida con anterioridad por lo cual no se observa algún salto tecnológico que la haga superior o diferente a lo previamente conocido.

Así las cosas el Problema Técnico objetivo fundamental de la Invención reivindicada no puede definirse y el compuesto, procesos y composiciones reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin algún efecto que lo haga superior a lo previamente conocido.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio para un experto en la materia llegar a desarrollar este tipo de compuesto en forma de sal a partir del principio activo en su forma de base libre ya existente previamente en el estado de la técnica, así como formular composiciones a partir de estos compuestos y desarrollar los procedimientos por medio de una reacción con un ácido."

5. EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO

De otro lado, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

- US 4,535,186 (D1)
- "Nonaqueous capillary electrophoresis-mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites" (D2)

En este sentido, el señor Examinador afirma que la única diferencia de la solicitud en estudio con D1 es que en dicha anterioridad no se menciona explícitamente la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina, pero sin embargo allí sí se encuentran incluidas todas las sales farmacéuticamente aceptables para el principio activo venlafaxina, por lo cual la presente invención no está proporcionando un salto tecnológico sorprendente. Adicionalmente, el señor Examinador afirma que un experto en la materia esperaría que formando la sal formiato del compuesto debería mejorarse su solubilidad y absorción in vivo.

Finalmente, el señor Examinador concluye que:

"el compuesto y las variantes de composiciones en su forma de sal, así como su proceso de obtención, se consideran tan solo una alternativa o formas de presentación equivalentes al compuesto en su forma de base libre ya conocida con anterioridad por lo cual no se observa algún salto tecnológico que la haga superior o diferente a lo previamente conocido.

Así las cosas el Problema Técnico objetivo fundamental de la Invención reivindicada no puede definirse y el compuesto, procesos y composiciones reivindicados se consideran tan solo una alternativa, sin algún efecto que lo haga superior a lo previamente conocido.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio para un experto en la materia llegar a desarrollar este tipo de compuesto en forma de sal a partir del principio activo en su forma de base libre ya existente previamente en el estado de la técnica, así como formular composiciones a partir de estos compuestos y desarrollar los procedimientos por medio de una reacción con un ácido."

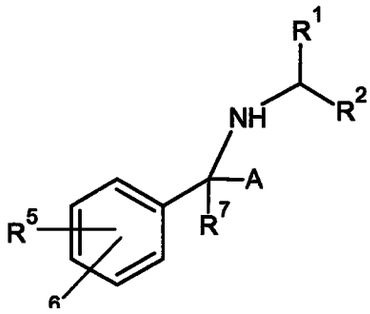
JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones de nivel inventivo realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, a continuación me permito analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y mostrar además una serie de argumentos técnicos que permiten superar completamente dichas objeciones.

5.1) **Consideraciones Respecto al Documento US 4535186 (D1)**

En términos generales, el documento D1 revela compuestos derivados de fenetilamina que son útiles como antidepresivos y presentan la siguiente estructura química general:



en donde los posibles significados de las variables A, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 están adecuadamente definidos, por ejemplo, en la columna 1 de dicho documento.

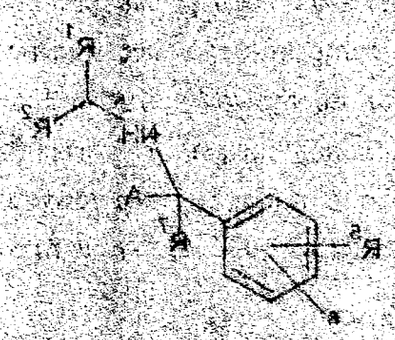
Adicionalmente, los autores de D1 establecen que las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí revelados son obtenidos convencionalmente mediante la reacción de la base libre con una cantidad equivalente de algún ácido que pueda formar una sal no tóxica. En este sentido, en D1 se establece que los posibles ácidos que pueden emplearse para tal fin son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fumárico, maleico, succínico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, acético, cítrico, oxálico y ácidos similares.

Finalmente, en D1 también se enseñan algunos mecanismos de síntesis para obtener los compuestos químicos allí revelados.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones de nivel inventivo realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, a continuación me permito analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y mostrar además una serie de argumentos técnicos que permitan superar completamente dichas objeciones.

5.1) Consideraciones Respecto al Documento US 4535185 (D1)

En términos generales, el documento D1 revela compuestos derivados de la fenetrimina que son útiles como antidepresivos y presentan la siguiente estructura química general:



en donde los posibles significados de las variables A, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 están adecuadamente definidos, por ejemplo, en la columna 1 de dicho documento.

Adicionalmente, los autores de D1 establecen que las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos allí revelados son obtenidos convencionalmente mediante la reacción de la base libre con una cantidad equivalente de algún ácido que pueda formar una sal no tóxica. En este sentido, en D1 se establece que los posibles ácidos que pueden emplearse para tal fin son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fumárico, maleico, succínico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, acético, cítrico, oxálico y ácidos similares.

Finalmente, en D1 también se enseñan algunos mecanismos de síntesis para obtener los compuestos químicos allí revelados.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas de dicho documento D1, a continuación me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

- Inicialmente resulta de gran importancia resaltar que, tal como lo reconoce el señor Examinador en su Concepto Técnico, el documento D1 no enseña la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina, es decir, no enseña el novedoso compuesto químico revelado en la presente solicitud de patente. A este respecto, me permito aclarar que en D1 únicamente se revela de manera explícita la sal fumarato de la O-desmetilvenlafaxina (ejemplo 26), compuesto químico que no solamente se caracteriza por presentar claras diferencias estructurales frente a la sal formiato, sino que adicionalmente presenta características fisicoquímicas y de permeabilidad que no son apropiadas para su uso farmacológico (lo anterior será analizado en detalle más adelante).

  En consecuencia, es claro que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1.

- De otro lado, en relación con la importancia y la obviedad de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos activos, <u>atentamente me permito señalar ante ese Despacho que no existe ninguna razón técnica para aseverar que:</u> *"el experto en la materia esperaría que formando la sal formiato del compuesto se mejorara su solubilidad y absorción in vivo"*, y mucho menos para afirmar que: *"el compuesto y las variantes de composiciones en su forma de sal, así como su proceso de obtención, se consideran tan sólo una alternativa o formas de presentación equivalentes al compuesto en su forma de base libre ya conocida con anterioridad por lo cual no se observa algún salto tecnológico que lo haga superior o diferente a lo previamente conocido."*, tal como lo hace el señor Examinador en su Concepto Técnico.

  En conexión con lo anterior, me permito poner en consideración de ese Despacho las enseñanzas de dos artículos científicos (adjuntos como anexo) relacionados con las sales farmacéuticas de compuestos activos:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter inventivo de la materia revelada en la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas de dicho documento D1, a continuación me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

Inicialmente resulta de gran importancia resaltar que, tal como lo reconoce el señor Examinador en su Concepto Técnico, el documento D1 no enseña la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina, es decir, no enseña el novedoso compuesto químico revelado en la presente solicitud de patente. A este respecto, me permito aclarar que en D1 únicamente se revela de manera explícita la sal fumarato de la O-desmetilvenlafaxina (ejemplo 26), compuesto químico que no solamente se caracteriza por presentar claras diferencias estructurales frente a la sal formiato, sino que adicionalmente presenta características fisicoquímicas y/o de permeabilidad que no son apropiadas para su uso farmacológico (lo anterior será analizado en detalle más adelante).

En consecuencia, es claro que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1.

De otro lado, en relación con la importancia y la obviedad de las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos activos, atentamente me permito señalar ante ese Despacho que no existe ninguna razón técnica para aseverar que: "el experto en la materia esperaría que formando la sal formiato del compuesto se mejorara su solubilidad y absorción in vivo", y mucho menos para afirmar que: "el compuesto y las variantes de composiciones en su forma de sal, así como su proceso de obtención, se consideran tan sólo una alternativa o formas de presentación equivalentes al compuesto en su forma de base libre ya conocido con anterioridad por lo cual no se observa algún salto tecnológico que lo haga superior o diferente a lo previamente conocido.", tal como lo hace el señor Examinador en su Concepto Técnico.

En conexión con lo anterior, me permito poner en consideración de ese Despacho las enseñanzas de dos artículos científicos (adjuntos como anexo) relacionados con las sales farmacéuticas de compuestos activos:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

1. Berge S. M. et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 66 (1): 1-19, 5 (1977); y,

2. Bighley L. D. et al., "Salt forms fo drugs and absorption", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 13, pp. 453-499 (1995).

En el primero de ellos, por ejemplo, claramente se establece lo siguiente:

"Las características químicas, biológicas, físicas y económicas de un agente medicinal pueden ser manipuladas, y por ende, optimizadas mediante la conversión a una forma de sal. Sin embargo, la selección de la sal apropiada puede ser una tarea muy difícil debido a que cada sal impone propiedades únicas al compuesto madre". (página 1 de Berge et al.)

Adicionalmente se establece que:

"Desafortunadamente, no existe un mecanismo para predecir la influencia de una especie de sal en particular sobre el comportamiento del compuesto madre", entre otras razones porque "varias sales de un mismo compuesto se comportan generalmente de manera muy diferente debido a las propiedades físicas, químicas y termodinámicas que imponen sobre dicho compuesto madre." (páginas 1 y 2 de Berge, et al.)

Asimismo, en el artículo escrito por Bighley y colaboradores se establece lo siguiente:

"...por lo tanto, la selección de una determinada sal aún se mantiene como ua decisión empírica y compleja, simplemente porque el hecho de que una forma de sal presente ciertas propiedades deseadas, no significa que otras formas de sal de la misma droga exhiban propiedades similares." (páginas 479 a 487 de Bighley et al.)

De lo anterior puede concluirse que las afirmaciones realizadas por el señor Examinador resultan ser completamente contrarias a lo enseñado en los artículos científicos de Berge et al. y Bighley et al., pese a que las conclusiones técnicas expuestas en dichos documentos son el resultado

1. Berge S. M. et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 66 (1): 1-19, 5 (1977); y,

2. Bigbley L. D. et al., "Salt forms to drugs and absorption", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 12, pp. 453-499 (1995).

En el primero de ellos, por ejemplo, claramente se establece lo siguiente:

"Las características químicas, biológicas, físicas y económicas de un agente medicinal pueden ser manipuladas, y por ende, optimizadas mediante la conversión a una forma de sal. Sin embargo, la selección de la sal apropiada puede ser una tarea muy difícil debido a que cada sal impone propiedades únicas al compuesto madre". (página 1 de Berge et al.)

Adicionalmente se establece que:

"Desafortunadamente, no existe un mecanismo para predecir la influencia de una especie de sal en particular sobre el comportamiento del compuesto madre", entre otras razones porque "varias sales de un mismo compuesto se comportan generalmente de manera muy diferente debido a las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas que imponen sobre dicho compuesto madre." (páginas 1 y 2 de Berge, et al.)

Asimismo, en el artículo escrito por Bigbley y colaboradores se establece lo siguiente:

"...por lo tanto, la selección de una determinada sal aún se mantiene como un decisión empírica y compleja, simplemente porque el hecho de que una forma de sal presente ciertas propiedades deseadas, no significa que otras formas de sal de la misma droga exhiban propiedades similares." (páginas 479 a 487 de Bigbley et al.)

De lo anterior puede concluirse que las afirmaciones realizadas por el señor Examinador resultan ser completamente contrarias a lo enseñado en los artículos científicos de Berge et al. y Bigbley et al., pese a que las conclusiones técnicas expuestas en dichos documentos son el resultado

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

de una extensa revisión de las propiedades farmacéuticas mostradas por distintas sales de diferentes compuestos activos.

De conformidad con lo anterior, es claro como mientras en el artículo de Berge et al. se concluye que la selección de una sal puede influenciar significativamente las características químicas esenciales de una droga, como la solubilidad, la velocidad de disolución, la absorción , la toxicidad, la farmacocinética, la biodisponibilidad, la tensión superficial, la estabilidad, la tendencia a la desagregación y las propiedades organolépticas (páginas 4 a 16 de berge et al.), el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que: "no se considera que sales como el formiato de O-demetilvenlafaxina por mencionar alguna de las sales derivadas del principio activo venlafaxina tenga una diferencia tal con el propio compuesto u otra de sus sales o metabolitos mencionados por el estado de la técnica que le otorgue nivel invetivo a la solicitud en estudio debido a que un compuesto no se diferencia de otro tan sólo por sus propiedades fisicoquímicas tales como su solubilidad, endotermia, tamaño de partícula, etc, sino por las características químicas esenciales de la molécula como tal, a las cuales de se deben aquellas."

En este sentido, me permito manifestar ante ese Despacho que los artículos publicados por Berge et al. y Bighley et al. son una prueba contundente de que las formas de sal realmente proporcionan diferencias fisicoquímicas y farmacológicas significativas frente a un determinado compuesto activo madre.

- Finalmente, en este punto resulta de gran importancia resaltar una vez más ante ese Despacho que los resultados experimentales obtenidos por el solicitante de la invención en cuestión con la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina (los cuales se encuentran adecuadamente detallados y analizados en las páginas 5 a 9 de la descripción) demuestran de manera contundente que dicha novedosa sal formiato presenta una mejor absorción en el intestino delgado y en el cólon con respecto a lo observado con la sal fumarato (compuesto conocido en el estado de la técnica), hecho que puede favorecer ampliamente la biodisponibilidad, la farmacocinética y los perfiles de toxicidad de la sal formiato en comparación con las características farmacológicas mostradas por la sal fumarato.

de una extensa revisión de las propiedades farmacéuticas mostradas por diferentes sales de diferentes compuestos activos.

De conformidad con lo anterior, es claro como mientras en el artículo de Berge et al. se concluye que la selección de una sal puede influenciar significativamente las características químicas esenciales de una droga, como la solubilidad, la velocidad de disolución, la absorción, la toxicidad, la farmacocinética, la bioisponibilidad, la tensión superficial, la estabilidad, la tendencia a la desagregación y las propiedades organolépticas (páginas 4 a 16 de Berge et al.), el señor Examinador afirma en su Concepto Técnico que: "no se considera que sales como el formiato de O-desmetilvenlafaxina por mencionar algunas de las sales derivadas del principio activo venlafaxina tenga una diferencia tal con el propio compuesto u otra de sus sales o metabolitos mencionados por el estado de la técnica que le otorgue nivel inventivo a la solicitud en estudio debido a que un compuesto no se diferencia de otro tan solo por sus propiedades fisicoquímicas tales como su solubilidad, endotermia, tamaño de partícula, etc, sino por las características químicas esenciales de la molécula como tal, a las cuales de se deben aquellas".

En este sentido, me permito manifestar ante ese Despacho que los artículos publicados por Berge et al. y Bronley et al. son una prueba contundente de que las formas de sal realmente proporcionan diferencias fisicoquímicas y farmacológicas significativas frente a un determinado compuesto activo madre.

Finalmente, en este punto resulta de gran importancia resaltar una vez mas ante ese Despacho que los resultados experimentales obtenidos por el solicitante de la invención en cuestión con la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina (los cuales se encuentran adecuadamente detallados y analizados en las páginas 5 a 9 de la descripción) demuestran de manera contundente que dicha novedosa sal formiato presenta una mejor absorción en el intestino delgado y en el colon con respecto a lo observado con la sal fumarato (compuesto conocido en el estado de la técnica), hecho que puede favorecer ampliamente la bioisponibilidad, la farmacocinética y los perfiles de toxicidad de la sal formiato en comparación con las características farmacológicas mostradas por la sal fumarato.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

Por lo tanto, es claro que dichos resultados experimentales demuestran no solamente que la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina es realmente un compuesto químico diferente a la base libre y a la sal fumarato, sino que también representa una sorprendente y significativa contribución técnica al estado del arte.

En conclusión, como resultado de todo lo expuesto previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

5.2) **Consideraciones Respecto al Documento *"Nonaqueous capillary electrophoresis -mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites"* (D2)**

En términos generales, el documento D2 revela métodos electroforéticos para separar el compuesto venlafaxina de sus metabolitos. Específicamente, dicha publicación enseña la utilidad de la electroforesis capilar no acuosa para lograr la efectiva separación de dichos compuestos químicos, revelando que si bien la separación completa es lograda a pH básico (valor cercano al pKa de la venlafaxina), bajo dichas condiciones no es posible obtener una resolución adecuada en los electroferogramas. Adicionalmente, en D2 se revela que al llevar a cabo la separación bajo condiciones ácidas no es posible lograr una separación completa de las drogas estudiadas. Finalmente, dicho documento enseña la realización de pruebas experimentales tendientes a estudiar el comportamiento del sistema bajo estudio en un medio no acuoso, esto es, utilizando diferentes mezclas metanol-acetonitrilo y empleando soluciones de formiato de amonio 25 mM y ácido fórmico 1 M.

Ahora bien, con base en lo planteado previamente, me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D2, toda vez que:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá D.C. Tel. 6069700 Fax 6069744

Por lo tanto, es claro que dichos resultados experimentales demuestran no solamente que la sal formiato de O-desmetilvenlafaxina es realmente un compuesto químico diferente a la base libre y a la sal fumarato, sino que también representa una sorprendente y significativa contribución técnica al estado del arte.

En conclusión, como resultado de todo lo expuesto previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso e inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

5.2) Consideraciones Respecto al Documento "Nonaqueous capillary electrophoresis -mass spectrometry for separation of venlafaxine and its phase I metabolites" (D2)

En términos generales, el documento D2 revela métodos electroforéticos para separar el compuesto venlafaxina de sus metabolitos. Específicamente, dicha publicación enseña la utilidad de la electroforesis capilar no acuosa para lograr la efectiva separación de dichos compuestos químicos, revelando que si bien la separación completa es lograda a pH básico (valor cercano al pKa de la venlafaxina), bajo dichas condiciones no es posible obtener una resolución adecuada en los electroferogramas. Adicionalmente, en D2 se revela que al llevar a cabo la separación bajo condiciones ácidas no es posible lograr una separación completa de las drogas estudiadas. Finalmente, dicho documento enseña la realización de pruebas experimentales tendientes a estudiar el comportamiento del sistema bajo estudio en un medio no acuoso, esto es, utilizando diferentes mezclas metanol-acetonitrilo y empleando soluciones de formiato de amonio 25 mM y ácido fórmico 1 M.

Ahora bien, con base en lo planteado previamente, me permito manifestar que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D2, toda vez que:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

- En dicha anterioridad NO es mencionado y tampoco sugerido el compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina sólido;

- El documento D2 se encuentra dirigido exclusivamente a describir un medio electroforético para permitir la migración diferenciada de la venlafaxina y sus metabolitos, el cual eventualmente puede comprender ácido fórmico como parte de una solución buffer, es decir, como parte de la solución iónica necesaria para la realización de dichas pruebas electroforéticas; y,

- Una persona experta en la materia técnica en cuestión no encuentra en el documento D2 ningún tipo de indicación técnica que le pueda sugerir que el compuesto formiato de O-demetilvenlafaxina presenta las propiedades farmacológicas ventajosas reveladas en la presente solicitud de patente frente a la forma base ó a frente a la sal fumarato, de manera que dicha persona experta no cuenta con ninguna razón técnica para sugerir la utilidad de sintetizar dicho novedoso compuesto.

De conformidad con lo anterior, y tal como se ha analizado a lo largo del presente memorial, es absolutamente claro que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inobjetable carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, de manera que dicha solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. <u>CONCLUSIÓN</u>

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y como consecuencia de las consideraciones técnicas presentadas para demostrar el inequívoco carácter inventivo de la presente invención, dentro de las que se incluyen:

1) la imposibilidad de predecir las características fisicoquímicas y farmacológicas presentadas por una determinada sal de un compuesto activo;

En dicha anterioridad NO es mencionado y tampoco sugerido el compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina sólido;

El documento D2 se encuentra dirigido exclusivamente a describir un medio electroforético para permitir la migración diferenciada de la venlafaxina y sus metabolitos, el cual eventualmente puede comprender ácido fórmico como parte de una solución buffer, es decir, como parte de la solución iónica necesaria para la realización de dichas pruebas electroforéticas; y,

Una persona experta en la materia técnica en cuestión no encuentra en el documento D2 ningún tipo de indicación técnica que le pueda sugerir que el compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina presenta las propiedades farmacológicas ventajosas reveladas en la presente solicitud de patente frente a la forma base ó a frente a la sal fumarato, de manera que dicha persona experta no cuenta con ninguna razón técnica para sugerir la utilidad de sintetizar dicho novedoso compuesto.

De conformidad con lo anterior, y tal como se ha analizado a lo largo del presente memorial, es absolutamente claro que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inobjetable carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, de manera que dicha solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y como consecuencia de las consideraciones técnicas presentadas para demostrar el inequívoco carácter inventivo de la presente invención, dentro de las que se incluyen:

1. la imposibilidad de predecir las características fisicoquímicas y farmacológicas presentadas por una determinada sal de un compuesto activo;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

2) las propiedades técnicas sorprendentes y ventajosas presentadas por el novedoso compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina en comparación con la forma base y la sal fumarato (compuestos conocidos en el estado de la técnica); y

3) la inexistencia de sugerencias técnicas dentro de la materia revelada en los documentos D1 y D2 para que una persona experta en la materia pudiera predecir las sorprendentes ventajas técnicas reveladas en la solicitud de patente en cuestión,

Es absolutamente claro que se han superado satisfactoriamente las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la solicitud de patente en cuestión, y por tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(a) Recibo número 08-57,491, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio compuesto por 46 reivindicaciones, el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas; y

(c) Copia de los artículos científicos:

- Berge S. M. et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 66 (1): 1-19, 5 (1977); y

- Bighley L. D. et al., "Salt forms fo drugs and absorption", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 13, pp. 453-499 (1995).

2) las propiedades técnicas sorprendentes y ventajosas presentadas por el novedoso compuesto formiato de O-desmetilvenlafaxina en comparación con la forma base y la sal fumarato (compuestos conocidos en el estado de la técnica); y

la inexistencia de sugerencias técnicas dentro de la materia revelada en los documentos D1 y D2 para que una persona experta en la materia pudiera predecir las sorprendentes ventajas técnicas reveladas en la solicitud de patente en cuestión,

Es absolutamente claro que se han superado satisfactoriamente las objeciones expuestas por el señor Examinador frente a la solicitud de patente en cuestión, y por tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(a) Recibo número 08-57.491, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(b) Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio compuesto por 45 reivindicaciones, el cual reemplaza al actualmente presentado y en el que se han realizado las modificaciones previamente mencionadas; y

(c) Copia de los artículos científicos:

- Berge S. M. et al., "Pharmaceutical salts", J. Pharm. Sci., 66 (1): 1-19, 5 (1977); y

- Bighley L. D. et al., "Salt forms fo drugs and absorption", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 13, pp. 453-499 (1995).

192
192

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
10 JUL 2008
Bogotá, D.C.
Ante mi PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron: Alicia Lloreda Ricaurte
quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 39.690.713
TP 53.215
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA PABLO MENDEZ BARAJAS Notario Sexto Encargado

NOTARIA SEXTA BOGOTA D.C. CODEX JURIS CIVILIS

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Bogotá, D.C. Tel. 6089700 Fax 6089701

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

10 JUL 2008

Bogotá, D.C.

Ante mí PABLO MENDEZ BARRAS

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparecieron:

[illegible]

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto. La constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. Nro. 39.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA

PABLO MENDEZ BARRAS

NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

13