



Alexander Agude
Carlos A. Pati
Juan P. Acos
Andrés Rinc
Mónica Chave
Andrés Nvarat
María C. Caldero
Mauricio Ay
José J. Dangon
Cristina Cácer
Isabella Herre
Zaava Ray
Alejandro Mou
Miguel E. Porr
Catalina Ama
Laura M. Escob
Lorena Andru
Sergio Arboles
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramín
Yvonne M. Sier
Gina A. Ace

Medell
María C. Múne
Eddie Manos
Adrián Santamar

Barranquill
Gina De Lcheon

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 12-056.216

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 1-CLORO-4-(β -D-GLUCOPIRANOS-1-IL)-2-[4-((S)-TETRAHIDROFURAN-3-ILOXI)-BENCIL]-BENCENO Y CLORHIDRATO DE METFORMINA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2012/000021

RESPUESTA AL OFICIO No. 8501, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 029
DE FECHA 22 DE JULIO DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 26 de septiembre de 2013.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3 y 4;
- se incorporaron las características preferidas del inhibidor SGLT-2 y clorhidrato de metformina de las antiguas Reivindicaciones 3 y 4 en la nueva Reivindicación 1;

- se eliminó el término "*aproximadamente*" de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- se eliminó la expresión "*por ejemplo*" de la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10);
- se eliminó la expresión "*(incluyendo una tableta en tableta y una tableta en ojo de buey)*" de la Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 12);
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

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

2. a- El Examinador señala que el título hace referencia a usos y métodos de tratamiento, por lo que sugiere eliminar dichas referencias:

b- Siguiendo las amables sugerencias del Examinador, considero superadas las objeciones respecto al título en tanto éste fue modificado de la siguiente manera:

"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 1-CLORO-4-(β -D-
GLUCOPIRANOS-1-IL)-2-[4-((S)-TETRAHIDROFURAN-3-ILOXI)-BENCIL]-BENCENO Y
CLORHIDRATO DE METFORMINA"

3. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 a 16 mencionan una combinación de empagliflozina y clorhidrato de metformina sin ningún tipo de soporte sobre sinergia de dicha combinación en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 a 3, 5 a 10, y 14 a 16 hacen referencia al uso que puede darse al ingrediente activo y sus excipientes;
- las Reivindicaciones 1, 5, 14 y 15 comprenden los términos "*opcionalmente*", "*aproximadamente*" y "*preferiblemente*", que son imprecisos;
- las Reivindicaciones 2, 5, 12, 15 y 16 reclaman resultados a alcanzar tales como potencia de dosificación, volumen de partícula, fuerza de compresión, peso del núcleo, porcentaje de disolución y carga de fármaco;

- la Reivindicación 10 contiene las expresiones “una o más” y “por ejemplo” características no limitativas de la invención;
- la Reivindicación 10 reclama una combinación de materiales de relleno que no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 12 contiene el término “*ojo de buey*” que no es conocida dentro del ámbito de las ciencias farmacéuticas;
- las Reivindicaciones 1 a 4, 10, 11, 14 y 15 comprenden las definiciones de porcentajes de los ingredientes activos, excipientes y número de capas son muy generales, por lo que debería ser limitada de acuerdo a los Ejemplos, de la siguiente manera:

Ingrediente/condición	Ejemplo Sustentado
1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno 1mg-25mg y 0.1%-2,5% del núcleo de la tableta	1,25mg y 0,10-0,21% 5,0 mg y 0,42%-0,85% 12,5mg y 1,06%, 2,12%
Clorhidrato de metformina 100mg-1000mg y 84% del núcleo de la tableta	500mg-1000mg y 85%
Aglutinante 3,9%-8,3%	Copovidona 8%
Agente de relleno 1 2,3%-8%	Almidón de maíz 3,83%-5,53% Lactosa monohidrato
Agente de relleno 2 0%-4,4%	Celulosa microcristalina 5,5%-5,85%
Agente de relleno 3 0%-33%	No sustenta al D-Manitol
Lubricante 0,7%-1,5%	Silica anhídrida coloidal 0,5% Estearato de magnesio 0,8%
Deslizante 0,05%-0,5%	Talco
Desintegrante 0%-3%	Croscarmelosa 2,0%-2,5%
Capas de la tableta	1 y 2 capas
Agente de película	Hipromelosa
Plastificante	Propilenglicol, macrogol.
Pigmentos	Dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y negro

b- i) En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto y a las modificaciones realizadas sobre éste, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial.

ii) Considero superadas las objeciones con respecto a los términos “aproximadamente”, “por ejemplo” y “ojo de buey” en tanto éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ii) Ahora bien, respecto a las objeciones del Examinador sobre la falta de soporte de la composición aquí reclamada y los efectos sinérgicos entre la empagliflozina y el clorhidrato de metformina, me permito señalar que la presente invención está dirigida hacia formulaciones farmacotécnicamente eficientes que comprenden dichos ingredientes activos. Es decir, las composiciones de la presente invención están diseñadas de tal forma que su contenido es altamente uniforme, posee formas de dosificación de tamaño aceptable, tiempos de

desintegración cortos, buenas propiedades de disolución, alta biodisponibilidad y producción efectiva en términos de una reducción de pegajosidad, taponamientos y formación de películas indeseadas.

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que el Examinador hace un análisis completamente errado de la invención lo que se evidencia cuando señala que las composiciones de la presente invención carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo. En este momento entonces me permito resaltar que los efectos sinérgicos asociados a la combinación de inhibidores de SGLT-2 y metformina ya son ampliamente conocidos en la industria farmacéutica y por la persona medianamente versada en la materia. Por lo tanto, no existe la necesidad de demostrar efectos sinérgicos de dichos componentes. En ese orden de ideas, y como lo dije anteriormente, la presente invención no está dirigida a una composición sinérgica de un inhibidor de SGLT-2 y clorhidrato de metformina, sino hacia una composición **farmacotécnicamente mejorada** de dichos compuestos con efectos sorprendentes e inesperados no predecibles.

iii) Por otra parte, respecto a la objeción ii, me permito señalar que la redacción de las reivindicaciones mencionadas no pretenden hacer referencia a un uso, tal y como erradamente lo menciona el Examinador. La Reivindicación 1 está redactada como un inhibidor de SGLT-2, que en este caso es 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno; acompañada por otro fármaco, que es clorhidrato de metformina; y en donde los excipientes están divididos entre material de relleno que puede ser celulosa microcristalina, D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; y un aglutinante que es copovidona.

En este sentido, cada uno de los compuestos activos e ingredientes sí tienen propiedades intrínsecas y que cumplen una función dentro de la composición, por lo tanto son características de los ingredientes, más no una referencia a un uso, lo que no entra en conflicto con el artículo 14 de la Decisión 486. La objeción elevada por el Examinador muestra un profundo desconocimiento del campo farmacéutico y mayor sobre la redacción de patentes de química farmacéutica, ya que es evidente que las sustancias involucradas en la presente invención cumplen una función específica ampliamente divulgada en la literatura. Por lo tanto, es equivocado el razonamiento del Examinador, ya que no se reclama la funcionalidad de cada uno de los componentes, pues como ya lo dije anteriormente, cada uno de ellos son conocidos como tales y en donde no se reivindica el uso de ellos, sino se aclara que cada uno de los componentes poseen una función específica dentro de la composición, con la finalidad de mejorar la claridad de las reivindicaciones.

iv) Respecto a los términos “*opcionalmente*” y “*preferiblemente*”, nuevamente me permito resaltar que este tipo de expresiones son comúnmente utilizados en el ámbito de las patentes, en donde la expresión “opcionalmente” indica la presencia o ausencia de uno de los componentes y, por su parte, la expresión “preferiblemente” es alusiva a una modalidad preferida de la invención. Así entonces, la persona medianamente versada en la materia entendería el alcance de la materia reclamada sin ambigüedad o problema alguno.

v) En relación con los supuestos resultados a alcanzar objetados por el Examinador, me permito aclararle que la potencia de dosificación, volumen de partícula, fuerza de compresión, peso del núcleo, porcentaje de disolución y carga de fármaco no corresponden a resultados a alcanzar sino que dichas propiedades hacen parte intrínseca y característica del procesamiento y de la formulación de la forma farmacéutica. Particularmente, la potencia de dosificación y carga de fármaco representan la cantidad de cada uno de los compuestos activos, el volumen de partícula representa el rango de tamaño del activo, la fuerza de compresión es alusiva a un parámetro de procesamiento de la forma farmacéutica, el peso del núcleo indica la suma de todos los componentes involucrados en la composición, porcentaje de disolución hace referencia a la cantidad del fármaco que ya se encuentra disuelto dentro de un tiempo establecido.

Aun así, si el perfil de disolución se entiende como un resultado a alcanzar, igualmente la presente invención se encuentra definida por sus características técnicas estructurales esenciales (una composición de acuerdo con la Reivindicación 1), en este sentido, me permito respetuosamente llamar la atención sobre el hecho que el Manual Andino de Patentes (MAP)¹ y la Guía para Examen de Patentes de la SIC² establecen que un parámetro y un resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, **pero puede aparecer en la reivindicación acompañado de las características técnicas que definen la invención.**

vi) En cuanto a la expresión “*una o más*”, ésta es perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, puesto que sin ambigüedad alguna permite distinguir la invención del estado de la técnica, al establecer la cantidad mínima del fármaco que comprende la formulación farmacéutica. Es decir, que dicha formulación tiene un límite inferior de la cantidad de ingredientes que deben estar presentes.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2012). Sección 2.6.5.8 Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar.

vii) Finalmente, en cuanto a las definiciones de porcentajes de los ingredientes activos, excipientes y número de capas, no puede olvidarse que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, tales como las estrictamente ejemplificadas en el Capítulo Descriptivo, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección del concepto inventivo desarrollado.

viii) En conclusión, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador señala que las patentes WO2008/055940 (D1), en combinación con WO2003/099836 (D2) y WO2008/116195 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) El Examinador argumenta que D1 y D2 son considerados el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 (y sus dependientes 2-9 y 11-16) en tanto D1 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden empagliflozina y metformina, útiles en el tratamiento de la diabetes (resumen y Reivindicaciones 1, 6 y 7); y D2 divulga composiciones que comprenden 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxibencil)-benceno y metformina para el tratamiento de diabetes. Así entonces, la diferencia entre la presente invención y D1 es el uso del clorhidrato de metformina en vez de la base libre, como en la presente invención.

El Examinador reconoce que dicha diferencia potencializa/mejora la eficiencia biológica de la composición, y por ende, la presente invención resuelve el problema de cómo proveer una

composición farmacéutica alternativa que comprende una biguadina y una β -D-glucopiranososa para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, el Examinador argumenta que el uso del clorhidrato de metformina ya se encuentra divulgado en D2 (resumen y Reivindicaciones 1, 6 y 7), por lo que la persona medianamente versada en la materia incluiría el clorhidrato de metformina divulgado en D2 junto con un derivado de β -D-glucopiranososa en la composición de D1, llegando al objeto de la presente invención, por lo que se considera obvia y no cumple con el requisito de nivel inventivo.

De forma análoga, el Examinador argumenta que D1 y D3 son el arte previo más cercano a la Reivindicación 10, bajo los mismos lineamientos de D1 usados dentro del análisis de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de la invención. Frente a D3, el Examinador señala que D3 divulga composiciones que comprenden el compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-cloro-3-(4-ctoxibencil)fenil]-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol para el tratamiento de la obesidad y diabetes (resumen y Reivindicación 1), en donde D1 difiere de la presente invención en la cantidad de inhibidor de SGLT-2, que en D1 es del 40%, mientras que en la presente invención se encuentra entre 0,1%-2,12%.

Nuevamente, el Examinador reconoce que dicha diferencia mejora la eficiencia biológica de la composición (la inclusión de inhibidor SGLT-2 en un rango de 0.1% al 2.12% de la composición), y por lo tanto la presente invención intenta proveer composiciones farmacéuticas que comprenden una biguadina y una β -D-glucopiranososa alternativas que sean útiles en el tratamiento de la diabetes. No obstante, la solución de la presente invención es obvia a la luz de las enseñanzas de D3, en tanto éste divulga cantidades de inhibidor de SGLT-2 en cantidades entre 0.1% al 70% (Resumen, Tabla 1 y Reivindicación 1).

b- i) En primer lugar, me permito subrayar que la presente invención reclama una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, el fármaco acompañante clorhidrato de metformina, y uno o más excipientes farmacéuticos, en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente en un intervalo de dosificación de 1 mg o 25 mg, y en donde el clorhidrato de metformina está presente en un intervalo de dosificación de 500mg, 850mg o 1000mg, en donde los excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en uno o más agentes de relleno seleccionados entre el grupo que consiste de celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un aglutinante seleccionado de un grupo que consiste de copovidona.

ii) Ahora bien, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, objetado por el Examinador en su examen de fondo, me permito desarrollar mis argumentos utilizando la aproximación de nivel inventivo de método “problema-solución”, que utiliza la SIC según los lineamientos de la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (de ahora en adelante “Guía de la SIC”).³

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo *“debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando”*⁴ (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

A- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En el presente caso, vale la pena primer llamar la atención sobre la Guía de la SIC, la cual determina que *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”*⁵ (énfasis fuera del texto).

Teniendo en cuenta lo anterior, y aplicándolo al presente caso, D1 puede ser considerado el estado de la técnica cercano, en tanto enseña el inhibidor de SGLT-2 de la presente invención y menciona que la metformina en combinación con este tipo de inhibidores tiene un efecto sinérgico (página 21, líneas 27 a 30). Adicionalmente, éste se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más clases de inhibidores de SGLT-2 en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad (I, II y III), obesidad visceral, obesidad abdominal y síndrome metabólico. Más específicamente, los Ejemplos de D1 divulgan derivados de β -D glucopiranos-1-il-2-bencilfenilo como ingrediente activo A, con diferentes compuestos (inhibidores de la síntesis de

³ Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.5.1.

⁴ Ibidem.

⁵ Ibid., página 132.

ácido úrico o uricosúricos para la prevención de la gota), tales como metformina, glimepirida, tiazolidinonas y miglitol.

B- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

De acuerdo con la Guía de la SIC, se debe desarrollar una matriz que determine las diferencias entre la invención reivindicada y el estado de la técnica más cercano. En este caso, me permito llamar la atención de la SIC sobre el hecho que D1 describe una combinación entre 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y metformina con dosis de 1 mg a 1000 mg y 500 mg a 1000 mg. Sin embargo, las composiciones de D1 no comprenden específicamente los excipientes descritos en la nueva Reivindicación 1, en particular agentes de relleno seleccionados entre celulosa microcristalina (MCC), D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado y un aglutinante seleccionado de un grupo que consiste de copovidona, los cuales son características esenciales de la presente invención.

D1 no describe de ninguna manera una forma farmacéutica sólida que permita la combinación de un fármaco (el inhibidor de SGLT2) con una baja dosis de carga y un fármaco asociado (clorhidrato de metformina) con una alta dosis de carga y que de forma simultánea posea propiedades ventajosas como: alta uniformidad de contenido, un tamaño aceptable de la forma de dosificación, un tiempo de desintegración corto, buenas propiedades de disolución, alta biodisponibilidad y efectividad en la producción con la reducción en la pegajosidad, taponamiento y aparición de películas; características alcanzadas con los excipientes específicos descritos en la nueva Reivindicación 1.

En este sentido, resulta claro que la SIC deja de lado las principales diferencias de D1 con la presente invención, y simplemente se limita a señalar una diferencia sesgada, que limita el examen de nivel inventivo de la presente invención.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Dadas las diferencias entre la presente invención y el arte previo expuestas en el presente memorial, el efecto técnico alcanzado en el presente caso consiste en todos y cada uno de los resultados demostrados en las Tablas 8 y 9, y sobre los resultados presentados en las tablas de datos de estabilidad en las páginas 83 a 86 del Capítulo Descriptivo, que al parecer, el Despacho ignoró por completo.

Particularmente, las Tablas 8 y 9 muestran los comportamientos de las diferentes composiciones elaboradas a lo largo del Capítulo Descriptivo, más precisamente composiciones en donde se varió la proporción entre el inhibidor de SGLT-2 y el clorhidrato de metformina. De estas tablas resulta evidente que el tiempo de desintegración de cada uno de los ensayos realizados es menor o igual a 15 minutos. Es comúnmente conocido por la persona medianamente versada en la materia que un tiempo de desintegración bajo representa un beneficio para el paciente en la medida que al ser menor el tiempo que requiere el fármaco en el organismo para absorberse y llegar al blanco terapéutico, la respuesta biológica frente al medicamento se va a presentar en un menor tiempo.

Por otra parte, y como lo mencioné anteriormente, es de sumo interés los resultados de estabilidad. En estos ensayos, se probó la estabilidad de las composiciones en diferentes condiciones, entre ellas la estabilidad en una botella de vidrio de 40°C, botella de vidrio de 40°C abierta, botella de vidrio de 60°C con NaCl y botella de vidrio de 60°C para comprimidos con una capa del compuesto (I.9), o la forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) + metformina HCl durante un período de 8 semanas.

De los resultados es evidente que en cada uno de los casos, una vez transcurridas las 8 semanas la degradación del compuesto (I.9), o forma cristalina (I.9X) del compuesto (I.9) es menor al 0.2% en 12 de los 16 ensayos realizados. Es más, en los cuatro ensayos restantes en donde hubo una degradación mayor al 0.2%, el máximo fue de 1.6% del compuesto, en condiciones de una botella de vidrio de 60°C en presencia de NaCl.

Los datos experimentales muestran que las formulaciones de la presente invención muestran una alta fuerza de compresión, de más de 100N en la formulación resultante.

En resumen, la forma farmacéutica sólida tal y como se encuentra reivindicada en la presente invención permite la combinación de un activo (inhibidor de SGLT2) con baja carga y un activo acompañante (clorhidrato de metformina) con alta carga y al mismo tiempo muestra las siguientes propiedades:

- Alta uniformidad en el contenido.
- Tamaño aceptable de la forma de dosificación.
- Bajo tiempo de desintegración.
- Buenas propiedades de disolución.
- Alta biodisponibilidad

- Producción efectiva con baja adherencia apelmazamiento y formación del películas.

Por su parte, D1 no provee a la persona medianamente versada en la materia ensayos de estabilidad ni composiciones con excipientes específicos que permitan determinar los perfiles y propiedades farmacotécnicas de las composiciones reclamadas allí. Por consiguiente, no existe indicio alguno en D1 que llevase a la persona medianamente versada en la materia a producir una composición tal y como se encuentra aquí reclamada, ni mucho menos con los efectos sorprendentes e inesperados presentados anteriormente.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en todo lo mencionado respecto al arte previo, el problema técnico que soluciona la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda un inhibidor de SGLT2 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno y el fármaco acompañante metformina con propiedades farmacotécnicas mejoradas que facilite su proceso de producción.

De acuerdo con lo anterior, es claro que el Examinador se equivoca al definir el problema técnico objetivo de la presente invención, ya que deja completamente de lado los resultados logrados por la invención, y por lo tanto los mismos lineamientos de la Guía de patentes de la SIC, que señala que *“la definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y el los resultados logrados por la invención.”*⁶ (subrayado fuera del texto)

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Evidentemente, el arte previo citado por la SIC no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la presente invención sin ambigüedad alguna, puesto que D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una o más clases de inhibidores de SGLT-2 en combinación con uno o más agentes terapéuticos para el

⁶ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2012). Sección 2.13.5.1 Método “Problema solución”.

tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, la tolerancia alterada a la glucosa, hiperglucemia, hiperglucemia posprandial, sobrepeso, obesidad (I, II y III), obesidad visceral, obesidad abdominal y síndrome metabólico, sin mención alguna en su Capítulo Descriptivo sobre el tipo de excipientes y/o sus proporciones.

Así las cosas, bien establece la guía de la SIC que “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*”⁷ (énfasis fuera del texto). No se trata entonces de una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, como si se tratara de armar un rompecabezas, sino de una enseñanza específica para hacer las modificaciones.

A pesar del incumplimiento del Examinador de sus mismos lineamientos por los que se debe regir en el momento de realizar su examen de fondo, ya que cita más de un documento adicional que indicaría a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, realizaré el análisis comparativo pertinente respecto a D2 y a D3.

En primer lugar, con respecto a D2, éste documento se refiere a composiciones que comprenden el compuesto 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-(4-etoxibencil)-benceno, lo cual es completamente diferente al objeto de la presente invención, que describe composiciones específicas con el compuesto 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas diferentes a las descritas por D2, ya que dentro de las características esenciales de la presente invención, además de incluir el compuesto específico inhibidor de SGLT-2, también establece su combinación con clorhidrato de metformina, caracterizados por los intervalos de dosificación para cada uno de estos principios activos, que en el caso del inhibidor de SGLT-2 debe encontrarse entre 1 mg y 25 mg y para la metformina debe encontrarse entre 500mg, 850mg o 1000mg. Adicionalmente, como lo establece la nueva Reivindicación 1, la composición de la presente invención requiere de excipientes de formulación particulares, seleccionados del grupo que consiste de celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; y un aglutinante que es copovidona.

⁷ Ibídem. Páginas 133 y 134.

Por otra parte, D3 describe métodos para tratar la diabetes empleando dapagliflozin o el hidrato de polietilenglicol del mismo, el mismo agente activo que en D2 y no se especifica que dicho inhibidor de SGLT2 pueda estar en combinación específicamente con metformina y mucho menos con metformina clorhidrato.

Así las cosas, D2 y D3 hacen referencia a inhibidores de SGLT-2 cuya estructura química es diferente. En vista de esto, una estructura química diferente acarrea a propiedades diferentes, tanto fisicoquímicas como biológicas. En este sentido, resulta de gran importancia resaltar que propiedades fisicoquímicas diferentes tales como diferentes formas cristalinas, diferentes puntos de fusión, higroscopicidad, etc., requieren de un desarrollo individual de composiciones farmacéuticas y de sus estudios de dosificaciones. Por su parte, las propiedades biológicas diferentes conllevan diferentes actividades inhibitoras y por lo tanto diferentes dosificaciones. A partir de esto, es evidente para la persona medianamente versada en la materia que las composiciones conocidas para un principio activo conocido o combinaciones de principios activos no pueden ser extrapoladas a otro tipo de combinaciones.

En este momento llamo la atención del Examinador sobre el Anexo 1 en donde se compara el efecto de los diferentes polímeros para mejorar la granulación de una combinación de inhibidor SEGLT-2, específicamente 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, y clorhidrato de metformina. Entre ellos se encuentran Copovidona (Kollidon VA64), Povidona (PVP; Kollidon K25), Hipromelosa (HPMC; Methocel E5), Hidroxipropil celulose (HPC; Klucel EF) y Polivinil alcohol (PVA). De allí se puede leer directamente en la última línea del anexo que la copovidona mostró los mejores incrementos en la densidad a granel de los granulados resultantes. Esto demuestra cómo el estudio del efecto del aglutinante conlleva a una mejor composición. Además, ni D2 ni D3 hacen referencia sobre un aglutinante en particular o sus ventajas asociadas.

En este sentido, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la composición reclamado tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **uso o efecto sorprendente**.⁸ Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de las composiciones reclamadas es inesperada, sino también que los efectos técnicos logrado por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

⁸ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

Adicionalmente, me permito señalar que solamente aplicando un estándar de "posibilidad de alcanzar se habrían podido llegar a las conclusiones de falta de nivel inventivo de la invención a las que llega el Examinador, estándar que haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a la composición de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona el Examinador sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Así, resulta notable que en el momento de la realización del examen de fondo, el Examinador no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados, tal y como lo demostré a través de las tablas citadas y el anexo 1.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha

información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna⁹.

Es decir, la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, los cuales, como se demostró a lo largo de la presente Respuesta al examen de fondo, no existen. En consecuencia, con base en D1 y D2 o D3, no sería posible para la persona medianamente versada en la materia llegar a la composición tal y como se encuentra reivindicada, ya que no existen indicios o sugerencias sobre el efecto del aglutinante sobre la tableta, esto no puede ser considerado como una sugerencia que llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar sin dificultad alguna la composición de la presente invención.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de las composiciones de la invención habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1 y D2 o D3. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

Finalmente, tal y como se demostró anteriormente, la Reivindicación 1 cumple a todas luces con el requisito de nivel inventivo, por lo tanto la Reivindicación 10 **dependiente** también cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad. A este respecto, la SIC señala que *“una reivindicación dependiente es patentable, si la reivindicación independiente de la cual se deriva es patentable, por lo cual, en este caso, no hay que hacer búsqueda para la reivindicación dependiente.”*¹⁰ Por lo tanto, el análisis anterior demuestra también la patentabilidad de la Reivindicación 10 de la invención.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el

⁹ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

¹⁰ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2012). Sección 2.6.4.2 Reivindicaciones dependientes.

Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo 1: Estudio sobre aglutinantes

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de SGLT-2 1-cloro-4-(β -D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-bencil]-benceno, el fármaco acompañante clorhidrato de metformina, y uno o más excipientes farmacéuticos,

en donde el inhibidor de SGLT-2 está presente en un intervalo de dosificación de 1 mg o 25 mg, y

en donde el clorhidrato de metformina está presente en un intervalo de dosificación de 500mg, 850mg o 1000mg,

en donde los excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en uno o más agentes de relleno seleccionados entre el grupo que consiste de celulosa microcristalina (MCC); D-manitol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado; un aglutinante seleccionado de un grupo que consiste de copovidona.

2. La composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la distribución del tamaño de partícula, preferiblemente por volumen, preferiblemente determinada por el método de difracción de rayo láser, del inhibidor de SGLT2 es tal que $1\mu\text{m} < X90 < 200\mu\text{m}$.

3. La composición farmacéutica según las Reivindicaciones 1 o 2, que comprende algodón de maíz o celulosa microcristalina como agente de relleno.

4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende estearato de magnesio o estearil-fumarato de sodio como lubricante.

5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende sílice anhidro coloidal como deslizante.

6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende el agente de relleno celulosa microcristalina, el lubricante estearil-fumarato de sodio y el deslizante sílice anhidro coloidal.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una o más de las siguientes cantidades (% en peso de la masa total del comprimido recubierto)

0.1-2.12 % inhibidor de SGLT-2;

47-88 %	clorhidrato de metformina;
3.9-8.3 %	aglutinante (copovidona);
2.3-8.0 %	agente de relleno 1 (almidón de maíz);
0-4.4 %	agente de relleno 2 (almidón pregelatinizado),
0-33 %	agente de relleno 3 (D-manitol);
0.7-1.5 %	lubricante (estearato de magnesio);
0.05-0.5 %	deslizante (sílica anhidra coloidal);
0.00-3.0 %	desintegrante (crospovidona o croscarmelosa de sodio).

8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación farmacéutica es una tableta.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8, en la que la tableta se selecciona entre una tableta mono-capa, una tableta bi-capa, una tableta recubierta por compresión y una tableta que tiene una película que está recubierta con una película para la carga del fármaco.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 8 o 9, en donde la tableta comprende una película de recubrimiento.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, en la que la película de recubrimiento comprende el agente de película de recubrimiento hipromelosa, el plastificante propilenglicol y/o polietilenglicol; opcionalmente el deslizante talco, y opcionalmente uno o más pigmentos seleccionados del grupo que consiste de dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y/u óxido de hierro amarillo y/u óxido de hierro negro y mezclas de los mismos.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de tableta en mono-capa, en donde:

el porcentaje del clorhidrato de metformina es del 84% en peso del núcleo de la tableta;

el porcentaje de inhibidor de SGLT-2 es del 0,1% - 2,5% en peso del núcleo de la tableta;

la fuerza de compresión de la tableta es mayor o igual a 100 N;

el peso del núcleo de la tableta es de 550 hasta 1180 mg.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una forma de dosificación farmacéutica de liberación inmediata,

caracterizada porque en un ensayo de disolución después de 45 minutos al menos el 75% en peso de cada inhibidor de SGLT-2 y el fármaco acompañante está disuelto.

Anexo 1: Estudios sobre aglutinantes
(Primer Examen de Fondo)

Comparison of different polymers for improving the fluid bed granulation of a SGLT2 inhibitor / metformin HCl Immediate Release (IR) Fix Dose Combination (FDC)

Effect of several water soluble polymers, such as Copovidone (Kollidon VA64), Povidone (PVP; Kollidon K25), Hypromellose (HPMC; Methocel E5), Hydroxypropyl cellulose (HPC; Klucel EF) and Polyvinyl alcohol (PVA) for the fluid bed granulation of the SGLT2 inhibitor 1-chloro-4-(β-D-glucopyranos-1-yl)-2-[4-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzyl]-benzene in combination with metformin hydrochloride as a fixed dose immediate release tablet was tested.

The amount of the polymer was each 8% per tablet 12.5 mg /1000 mg SGLT2 inhibitor / metformin HCl formulation regarding the formulation with copovidone as a binder for SGLT2 inhibitor / metformin hydrochloride.

The composition of the test sample with copovidone is given by Table 1.

Table 1 Qualitative and quantitative composition of
SGLT2 inhibitor / Metformin hydrochloride film-coated tablets

Dosage strengths	12.5 / 1000mg	
	[mg/tablet]	[%/ core]
SGLT2 inhibitor	12.50	1.06
Metformin hydrochloride	1000.00	84.75
Maize starch, undried	57.76	4.89
Copovidone	94.40	8.00
Silica, colloidal anhydrous	5.90	0.50
Magnesium stearate	9.44	0.80
Water, purified*	*	
Total tablet core	1180.00	100.00

*Removed during process, does not appear in the final product.

All the test samples were prepared by the fluid bed granulation method with lab scale equipment. The powder density and powder flowability of the resultant fluid bed granulate samples was measured to compare the granulates. And compressed with a single punch press at different compression forces.

Table 2 Different binders were compared:

Binder class	Specific compound
copovidone	Polyvidon VA64
povidone	Polyvidon K25
hydroxypropylcellulose	Klucel EF
hypromellose	Methocel E5
polyvinylalcohol	Polyvinylalcohol

Table 3 Results of powder testing with different binders: bulk and tapped density

Batch No. final blend/tablet cores	binder	sieve analysis (µm)			bulk density (g/mL)	tapped density (g/mL)
		D10	D50	D90		
79	copovidone	102	199	301	0,44	0,50
81	povidone	100	206	322	0,42	0,49
83	hydroxypropylcellulose	156	282	433	0,36	0,42
85	hypromellose	166	331	477	0,33	0,39
87	polyvinylalcohol	118	305	481	0,38	0,44

The fluid bed granulates as final blends showed for copovidone the best powder behavior. High bulk density of 0.44 g/ml and tapped density of 0.50 g/ml were found.

The other 3 final blends with different binders of HPC, HPMC and PVA were not able for tableting, due to the low bulk density. It was not possible to fill the target tablet mass of 1180 mg into the die of a typically excenter press. Furthermore, the resultant granulates with very low bulk density, which caused problems in the die filling process during high speed tableting with an excenter and a rotary press.

In addition, it was found that the use of PVA was critical with respect to manufacturability, as the risk of blocking during fluid bed granulation process has been strongly increased.

The viscosity of the HPC and HPMC granulation liquid was rather high compared to copovidone and poviodone, which deemed not preferable from the manufacturing process point of view. For the HPC and HPMC granulation liquid water must added to the granulation liquid to decrease the viscosity, which resulted in very longer process time and problems of blocking during fluid bed granulation.

Furthermore, the resultant granulates with HPC, HPMC showed very low bulk density, which caused a problem in the die filling process during high speed tableting with a rotary press.

On the other hand, the viscosity of the copovidone and of the poviodone granulation liquid was comparably low and the fluid bed granulation process run without any blocking problems. Copovidone showed the best increase in the bulk density of the resultant granulates.