

Bogotá D.C., 23 de abril de 2010.



No. 06-074815- -00007-0000

Fecha: 2010-04-23 15:26:29 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Tra: 2 PATENTES Eje: 1 REGDLPPOSITO
Act: 444 RESPUESTAAREQUE Folios: 4

Señores

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Expediente No.: **06 074 815**

Asunto: Contestación de requerimiento de fondo de la Patente:
"NUEVA FORMA CRISTALINA DE LA AGOMELATINA,
SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LS
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS
CONTIENEN".

Solicitante: **LES LABORATOIRES SERVIER**

JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA, abogado en ejercicio, identificado con la cédula de ciudadanía número 79'779.990 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional número 113.206 del C. S. de la J., domiciliado en esta ciudad en la carrera 11 No. 86 — 32 (oficina 101) de Bogotá, D.C., en mi condición de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, tal y como consta en el poder radicado en el expediente el pasado 22 de octubre, por medio del presente escrito doy respuesta al requerimiento de fondo que obra en el Oficio número 512 notificado el 21 de enero de 2010, en el siguiente sentido:

MOTIVOS Y DERECHO:

El documento citado, EP0447285 revela la síntesis de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida conforme a ocho pasos a partir de 7-metoxi-1-tetralona. El solicitante llevó a cabo el diagrama de difracción de rayos X sobre polvo de la forma cristalina obtenida en EP0447285 y comparó esos parámetros obtenidos con los datos proporcionados en la presente solicitud de patente. Los resultados son los siguientes:

Diagrama de difracción de rayos X sobre polvo de la forma cristalina revelada en EP0447285

103

2-Theta (°) exp.	D (Å) exp.	Intensidad (%)
11.20	7.893	14
11.90	7.429	41
17.56	5.045	37
18.41	4.815	22
18.63	4.758	17
19.59	4.527	94
19.83	4.474	100
20.58	4.313	22

Diagrama de difracción de rayos X sobre polvo de la presente forma cristalina V

2-Theta (°) exp.	D (Å) exp.	Intensidad (%)
9.84	8.979	17
12.40	7.134	15
13.31	6.646	19
15.14	5.848	18
15.98	5.543	118
16.62	5.329	19
17.95	4.939	100
18.88	4.697	65
20.49	4.332	24
20.99	4.228	34
23.07	3.852	39
23.44	3.792	36
24.28	3.663	58
25.10	3.545	19
26.02	3.422	15
26.82	3.322	19
27.51	3.239	16

Los resultados obtenidos demuestran inequívocamente que la nueva forma cristalina descrita en la presente solicitud de patente posee distintos parámetros en comparación con la técnica anterior. Nuestra forma cristalina V es novedosa comparada con la técnica anterior.

Además, la agomelatina es un principio activo de biodisponibilidad débil. La biodisponibilidad está relacionada con fenómenos superficiales, como son la

adsorción o la disolución. En consecuencia, el área superficial específica de un sólido es un parámetro muy importante en la definición de su biodisponibilidad. El área superficial específica de un sólido puede calcularse por medio del método de Brunauer Emmett Teller (BET), método que permite medir el área de superficie específica y la porosidad por adsorción de gas inerte (nitrógeno). Cuanto mayor es el área superficial del sólido, mayor será la superficie del área de contacto entre el sólido y el solvente y que conduzca a un índice de disolución más importante.

El solicitante llevó a cabo la determinación del área superficial específica de la presente forma novedosa cristalina y la comparó con el área superficial específica de la forma de la técnica anterior: la nueva forma cristalina V muestra una superficie específica de 1,137 m²/g, en tanto que la cifra es 0,532 m²/g para la forma cristalina obtenida en EP0447285.

En conclusión, la forma cristalina V recién obtenida posee una mejor área superficial específica, lo cual constituye una gran mejora de este principio activo. La forma cristalina V descrita en la presente invención es novedosa y posee propiedades valiosas si se compara con la forma existente en la técnica anterior.

Discrepamos completamente de la denegación del Examinador por por razones de obviedad con base en D2, que es un repaso general de las propiedades de un sólido y que relaciona todas las posibilidades que es posible utilizar en un enfoque de búsqueda de polimorfismos. El Examinador olvida que el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas. Por ejemplo, la sacarosa se cristaliza en un solo sistema cristalino. Aun no existe método alguno que sirva para predecir los polimorfos de un compuesto sólido con certeza significativa. La búsqueda de polimorfos es en gran medida un ejercicio empírico. El hallazgo de una nueva forma cristalina no es tarea fácil de reportar por medio de la aplicación de un método analítico común: la obtención de una forma cristalina bien definida, perfeccionada, reproducible y polimórfica depende de numerosos criterios o condiciones, como por ejemplo la clase de método que se utilizará, la clase de solvente que se empleará (polar, no polar, hidrofílico, hidrofóbico), la adición opcional de un segundo solvente, la temperatura utilizada, el enfriamiento rápido o lento de las soluciones, la agitación, la calefacción, la sublimación, el Ph..., todas estas condiciones que no se deducen fácilmente de la técnica anterior ni del conocimiento normal del hombre versado en el arte sin necesidad de experimentaciones excesivas.

Los reticulados y el número de reticulados de un polimorfo no son predecibles. Incluso si fuera posible predecir la existencia de polimorfos, no existe en la técnica enseñanza, sugerencia o metodología general que permita predecir la forma de hacer un polimorfo específico. no existe en la técnica enseñanza o sugerencia

4
105

alguna que permita identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo específico antes de identificarlo.

NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la Carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) de la ciudad de Bogotá, D.C., o en el casillero asignado al suscrito por su Despacho.

Cordialmente,



JULIO CESAR RAMÍREZ PIÑA

CC No. 79'779.990 de Bogotá

T. P. No. 113.206 del C. S. de la J.

106
108

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés sédatives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, migraine, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale.

Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers et qu'administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la seborrhée, protègent la peau et favorisent la pousse des cheveux. Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leur propriété sur le pelage.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables, injectables, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits décrits dans les "préparations" ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des dérivés de l'invention.

PREPARATION 1 : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)ETHYLAMINE

STADE A : (7-METHOXY 1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHTYLIDENE) ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1-tétralone, 40 g de bromoacétate d'éthyle et 150 cm³ de benzène par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Ajouter le mélange sur du zinc en aiguilles activé (18,6 g) selon Reformatsky et un cristal d'iode. Chauffer à 60°C et ensuite porter à reflux pendant 45 minutes. Hydrolyser sur de la glace en présence d'acide chlorhydrique. Extraire au benzène, sécher et porter à ébullition en présence de P₂O₅. Filtrer et porter à sec. Le résidu est utilisé tel quel dans l'étape suivante.
Rendement : 80%

STADE B : (7-METHOXY NAPHT-1-YL)ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1,2,3,4 tétrahydro-1-naphtylidène acétate d'éthyle à 7,35 g de soufre et chauffer à 215°C pendant 10 heures. Refroidir, ajouter 300 cm³ d'acétate d'éthyle, agiter pendant 30 minutes, filtrer. Porter à sec. Le résidu obtenu est utilisé tel quel pour l'étape de saponification.
Rendement : 70%

STADE C : ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Chauffer à reflux pendant 3 heures un mélange du 7-méthoxy naph-1-yl acétate d'éthyle obtenu précédemment dans 250 cm³ de soude à 20 % dans l'éthanol. Porter à sec et laver le résidu à l'éther. Précipiter par un courant d'acide chlorhydrique gazeux.
Point de fusion : 155-156 °C
Rendement : 68%

EXEMPLE H : POTENTIALISATION DU SOMMEIL INDUIT PAR LES BARBITURIQUES

50 mg.kg⁻¹ de pentobarbital sont injectés par voie intrapéritonéale à des souris (22-25 g). On mesure le temps d'apparition et la durée du sommeil. On admet qu'il y a sommeil lorsque les animaux perdent le réflexe de retournement. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection du barbiturique. Certains produits de l'invention augmentent la durée du sommeil induit par le pentobarbital.

EXEMPLE I : TEST DE BINDING AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

Le binding aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisé selon des techniques classiques. Il apparaît que les composés de l'invention se lient de façon très spécifique aux récepteurs de la mélatonine avec une affinité supérieure à la mélatonine elle-même. Les plus intéressants ont un K_d de 5,5 x 10⁻¹³ alors que la mélatonine elle-même possède un K_d de 6,3 x 10⁻¹¹, ce qui signifie que certains produits de l'invention ont une affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine 100 fois supérieure à la mélatonine elle-même.

EXEMPLE J : ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Des souris mâles KK ont été placées dans des cages à l'âge de huit semaines. Elles sont utilisées pour l'expérience lorsque leur poids est supérieur à 40 grammes à l'âge de 4-5 mois.

Le composé de l'invention est placé en suspension dans du sirop de gomme. Chaque composé testé est administré oralement 18 heures avant le prélèvement sanguin.

Le sang est recueilli par prélèvement au niveau de la veine caudale dans un tube à hématocrite, puis centrifugé. Le plasma est recueilli et le dosage de la glycémie effectué.

Il apparaît que certains composés de l'invention diminuent la glycémie de façon significative.

EXEMPLE K : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

Comprimés dosés à 50 mg de N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butyramide

30

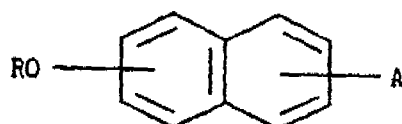
N[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]butyramide	50 g
Amidon de blé	15 g
Amidon de maïs	15 g
Lactose	15 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropyl cellulose	2 g

45

Revendications

1 - Composés de formule générale (I) :

50



(I)

55

dans laquelle :

A représente un groupement

108
108

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JULIO CESAR RAMIREZ PIÑA

ASUNTO	Radicación	06-074815
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	411
	Oficio	116435
	Folios	008

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 26-30 y 33	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 31-32	como se radicó inicialmente
Prioridad:	Folio 1	FR, 75 INPI PARIS 26 bis SP-0508278, 03-08-2005
Respuesta al Solicitante	Folios 102-105	como se radicó

2. Objeto de la invención

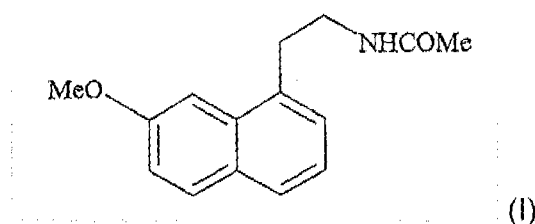
Título de la solicitud: NUEVA FORMA CRISTALINA Y DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener otra forma cristalina de agomelatina (antagonista del receptor 5-HT_{2C}), que sea útil en la preparación de formulaciones para el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones (folio 26-28; pág. 1-3).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicación 1: forma cristalina V de la agomelatina (formula I).

de
ya



Reivindicación 2: un procedimiento para preparar la forma cristalina V de agomelatina (formula I).

Reivindicaciones 3-5: composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina V de agomelatina en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/165, C07C233/18, A61P25/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En las reivindicaciones 4-5 no es adecuada la caracterización de una composición farmacéutica por ser útil en la fabricación de medicamentos para diversos trastornos; ya que una composición debe caracterizarse por los elementos técnicos que la comprenden como son activo y excipientes, se recomienda eliminar estas reivindicaciones.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 03-08-2005, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0447285	Naphthalene derivatives, procedure for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.	18-09-1991
D2	Bibliografía 1	Preformulación, Propiedades físicas, Polimorfismo.	1985

Anterioridad D1 en folios 87-89 y D2 en folios 90-97.

Bibliografía 1: Farmacia Remington 2, Preformulación, Propiedades físicas, Polimorfismo; 17ª Edición; 1985; Pág. 1910, 1913, 1915-1916 y 1920.

D1 se refiere a compuestos derivados de naftaleno, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas que son útiles en el tratamiento de desordenes del sistema nervioso central (folio 8; portada).

D2 se refiere al tema de polimorfismo, en los preparados farmacéuticos y su elaboración (folio 92; col. 1).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en la reivindicación 1 la forma cristalina V de la agomelatina, caracterizada por presentar los valores señalados de d (distancia interreticular), ángulo 2-theta ($^{\circ}$ en ángulo de Bragg) y % de la intensidad relativa en un diagrama de difracción de rayos X en polvo; y en las 3-5 composiciones farmacéuticas que la contienen en combinación con uno o varios vehículos farmacéuticamente aceptables.

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 que divulga una forma cristalina de agomelatina (folio 88; pág. 7, ej. 1) y composiciones farmacéuticas que la contienen junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, en especial adecuadas para administración oral y particularmente en formas sólidas como tabletas ó capsulas, las cuales son útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones del sistema nervioso central (folio 106-107; pág. 5, 16).

Así, la diferencia de la solicitud con D1 es que específicamente señala la forma polimórfica V (con valores característicos de d -distancia interreticular-, ángulo 2-theta y % de la intensidad relativa en un diagrama de difracción de rayos X en polvo).

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener otra forma cristalina específica de agomelatina, que es adecuada en la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones (folio 26-28; pág. 1-3).

De modo que, el problema técnico objetivo de la solicitud es obtener otra forma cristalina de agomelatina, que sea adecuada en la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de estrés, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otras condiciones.

No obstante, se aclara primero que para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otras formas cristalinas de un compuesto no es considerado como inesperado, puesto que es de rutina común entre los parámetros de investigación preliminar de un compuesto: la detección de polimorfismo, la cantidad de polimorfos, el grado relativo de estabilidad de los mismos, sus solubilidades, puntos de fusión, efectos e interacciones con excipientes de composiciones farmacéuticas, entre otros; asimismo, es de rutina preliminar para establecer las condiciones apropiadas de preparación (por micronización o molienda, por recristalización desde un solvente, con cambios de temperatura y agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas, monitorearlas mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que aseguren uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado, tal como lo enseña D2 (folios 97, 95-97; pág. 1913, 1915-1916, 1920).

Segundo, que por tanto, para un experto en la materia el hallazgo y existencia de otra forma cristalina de agomelatina útil en composiciones farmacéuticas y diferente a la divulgada por D1, no se considera inesperado; asimismo, D1 ya indica que la agomelatina se presenta en forma cristalina y que es adecuada en composiciones farmacéuticas de administración oral, especialmente sólidas (folios 106-107; pág. 5, 16).

En consecuencia, para un experto en la materia, dado que D1 divulga una forma cristalina de agomelatina que es adecuada en composiciones farmacéuticas de administración oral, especialmente sólidas, la forma cristalina de agomelatina reclamada es una alternativa a la forma cristalina de agomelatina de D1; por tanto, la materia reclamada no tiene nivel inventivo.

Adicionalmente, en relación con la información anexa sobre la mayor área superficial para la forma cristalina de agomelatina de la solicitud ($1,173 \text{ m}^2/\text{g}$) en comparación con la forma cristalina de agomelatina de D1 ($0,532 \text{ m}^2/\text{g}$), se aclara:

- Que es conocido por el experto en la materia que la absorción gastrointestinal de un fármaco poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas y del área superficial de las mismas, tal como lo enseña D2 al señalar que las partículas mas pequeñas aceleran la disolución y producen una absorción más rápida y una mayor biodisponibilidad, ejemplificando que existen compuestos donde se observó una mayor biodisponibilidad con partículas mas pequeñas, dado que el grado de absorción de la dosis de tal compuesto aumento al aumentar el área superficial de las mismas (folio 91; col. 1).

Por tanto, la mayor área superficial en la forma cristalina de agomelatina reclamada respecto a la forma cristalina de D1, no le concede nivel inventivo a la materia reclamada porque esto es obvio para el experto en la materia.

- Se solicita en la reivindicación 2, un procedimiento para preparar la forma cristalina V de agomelatina (formula I), caracterizado por: someter la agomelatina a un triturado mecánico denominado de alta energía.

El estado de la técnica más cercano es D1 que divulga un proceso de una forma cristalina de agomelatina por recristalización desde éter isopropílico, forma cristalina que es útil en la preparación de composiciones farmacéuticas (folio 88; pág. 7).

La diferencia de la solicitud con D1 es que divulga un proceso de triturado mecánico de alta energía para obtener una forma cristalina de agomelatina.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es lograr obtener otra forma cristalina de agomelatina (la forma V), útil en la preparación de composiciones farmacéuticas.

Así, el problema técnico objetivo es cómo lograr obtener otra forma cristalina de agomelatina, que sea útil en la preparación de composiciones farmacéuticas.

No obstante, se aclara primero que para un experto en la materia es de rutina preliminar determinar los diferentes polimorfos de un compuesto dado, pues de antemano sabe que pueden presentarse formas cristalinas de agomelatina (como lo señala D1) y que dependiendo del proceso de cristalización u obtención se podrán obtener diferentes formas cristalinas, es decir que es de rutina establecer las condiciones apropiadas de preparación (por micronización o molienda, recristalización desde un solvente, cambios de temperatura y agitación, etc.) de cada una de las formas cristalinas encontradas y su monitoreo mediante ensayos de identificación por cristalografía, difracción de rayos X, calorimetría diferencial, solubilidad, etc. que asegure uniformidad y repetitividad en la forma cristalina obtenida con un proceso dado, como lo señala D2 (folios 91, 93, 95-97; pág. 1910, 1913, 1915-1916 y 1920).

Segundo, que por tanto, para un experto en la materia la obtención de otra forma cristalina de agomelatina mediante un proceso de triturado mecánico (molienda) es obvio, ya que D2 enseña que mediante un proceso de molienda las sustancias sufren una transformación polimórfica (folio 91; col.1).

En consecuencia, para un experto en la materia, dado que D1 divulga una forma cristalina de agomelatina que es útil en la preparación de composiciones farmacéuticas y teniendo en cuenta que D2 enseña que mediante un proceso de molienda las sustancias sufren una transformación polimórfica, el proceso reclamado no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante no anexa un nuevo capítulo reivindicatorio; por tanto, la evaluación se realiza con el capítulo anterior (folios 31-32).

➤ En cuanto al nivel inventivo, el solicitante señala:

Que la agomelatina es un activo de biodisponibilidad débil y que la biodisponibilidad está relacionada con fenómenos superficiales/ (absorción y la disolución) y cuanto mayor es el área superficial de un sólido mayor será la superficie de contacto entre el sólido y el solvente para conducir a un índice de disolución más importante (folios 103-104; pág. 2-3).

Y que la mayor área superficial para la forma cristalina de agomelatina de la solicitud ($1,173 \text{ m}^2/\text{g}$) en comparación con la forma cristalina de agomelatina de D1 ($0,532 \text{ m}^2/\text{g}$), que constituye una mejora de este principio activo (folio 104; pág. 3 de respuesta).

En relación con las observaciones anteriores, se aclara primero que tal como lo señala el solicitante la biodisponibilidad de un activo está relacionada con el área superficial de las partículas, ya que es reconocido por el experto en la materia que la absorción gastrointestinal de un fármaco poco soluble puede ser influida por la distribución del tamaño de las partículas y del área superficial de las mismas, tal como lo enseña D2 al señalar que las partículas más pequeñas aceleran la disolución y producen una absorción más rápida y una mayor biodisponibilidad, ejemplificando que existen compuestos donde se observó una mayor biodisponibilidad con partículas más pequeñas, dado que el grado de absorción de la dosis de tal compuesto aumento al aumentar el área superficial de las mismas (folio 91; col. 1).

Por tanto, la mayor área superficial en la forma cristalina de agomelatina reclamada respecto a la forma cristalina de D1, no le concede nivel inventivo a la materia reclamada porque esto es obvio para el experto en la materia.

7. Conclusión

113

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0447285	1-5	Nivel inventivo
D2	Bibliografía 1	1-5	Nivel inventivo

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

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


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 de Julio 2002

CONCEPTO TECNICO No. 4570	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--