

CAVELIER

ABOGADOS

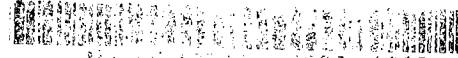
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

73 183
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NO. DE FOLIOS: 75030 0000

FECHA DE RECEPCIÓN: 06/10/2007
FECHA DE EMISIÓN: 06/10/2007
FECHA DE RESPUESTA: 06/10/2007
FOLIOS: 11

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **06.105.843**
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**
Solicitante : **N.V. ORGANON**
Opositor : **PROCAPS S.A.**

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIONES

Yo, Emilio FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de invención de la referencia, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la doctora Laura Catalina SILVA BARRERA, apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.**, opositora en el asunto de la referencia.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio número 12503, mediante el cual ese Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el cinco (5) de octubre de dos mil siete (2007). Por tanto, esta defensa está siendo presentada dentro de la oportunidad legal.

III. RESPUESTA A LA PETICIÓN

Me opongo a la petición de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se

~~24~~
184

presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado "**COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**" cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes. Por tanto, solicito se sirva otorgar a mi representada la patente solicitada.

IV. MODIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Informo a ese Despacho, que junto con este escrito presento Formulario de Modificaciones y Correcciones, con un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual solicito sea tenido en cuenta por ese Despacho.

Este nuevo capítulo reivindicatorio está conformado por 5 reivindicaciones.

V. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con los requisitos del artículo 14 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

En primer lugar, solicito a ese Despacho tener en cuenta para el estudio de patentabilidad el nuevo pliego reivindicatorio aquí presentado, con el cual se subsanan las objeciones que sobre novedad y nivel inventivo, ha señalado el apoderado de la sociedad opositora.

En relación con las objeciones presentadas por la sociedad opositora al invento titulado "**COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**", señalo lo siguiente:

5.1. En primer lugar solicito a ese Despacho tener en cuenta que el argumento tenido en cuenta por la opositora como interés legítimo no se encuentra debidamente fundamentado, pues no es posible que la sociedad **PROCAPS S.A.** comercialice un producto comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones pretendidas por mi representada, esto es una formulación farmacéutica que abarca exclusivamente enantiómeros de mirtazapina y no en

mezcla racémica, dado que no existe la autorización para la comercialización de un enantiómero de S-mirtazapina en ningún país del mundo.

Por lo tanto llamo la atención de su Despacho sobre la ausencia de legítimo interés de la sociedad opositora, requisito exigido en el artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y el cual ha sido objeto de estudio en diversas oportunidades por el Tribunal Andino de Justicia, quien ha señalado lo siguiente:

“La figura de las observaciones constituye una eficaz ayuda para la autoridad competente, porque por medio de ella se ejerce el derecho de oposición de terceros que pueden verse afectados por la concesión de una patente que podría violentar derechos adquiridos o estar en contra de la normatividad vigente”. (Resaltado fuera del texto).¹

Así, el argumento utilizado por el opositor para acreditar su legítimo interés, no cumple con el primer y básico requisito establecido en el artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que su oposición sea admitida y tramitada por su despacho.

Sin embargo, toda vez que dicha oposición ya fue admitida, doy respuesta a las objeciones presentadas por la sociedad **PROCAPS S.A.** pero en todo caso solicito que al momento de tomar una decisión en este asunto la misma sea declarada infundada.

5.2. En relación con la modificación al capítulo reivindicatorio presentado con este escrito, conformado por 5 reivindicaciones, solicito a ese Despacho tener en cuenta que en éste se observa claramente que la protección que pretende mi representada corresponde a una formulación farmacéutica que comprende un enantiómero de mirtazapina, caracterizada porque la mirtazapina esta presente como una sal sólida y no sublimable farmacéuticamente aceptable de mirtazapina.

La importancia de la propiedad de la no higroscopia es parte de la enseñanza general divulgada en la especificación al indicar esta propiedad como un medio para seleccionar realizaciones preferidas de la invención (página 1, línea inferior; página 2 línea superior). Adicionalmente, cada una de las sales no sublimables ejemplificadas también se describe con relación a esta propiedad (ejemplo 1, última línea, ejemplo 2, última línea, ejemplo 3, página 6, líneas superiores, ejemplo 4, últimas dos líneas y para el ejemplo 5 en página 2, línea superior).

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Sentencia de interpretación prejudicial del 8 de mayo de 2002, Proceso 25-IP-2002.

Las sales nombradas en la nueva reivindicación 5 se divulgan en los ejemplos: la sal hidratada de fumarato de S-mirtazapina: página 6 primeras dos líneas: "La sal de ácido fumárico atrae agua del ambiente para formar un hidrato"; Monohidrato de bromuro de S-mirtazapina, página 6 ejemplo 4, en la penúltima frase: "La sal de HBr tiene una clara afinidad por el agua y forma un monohidrato bajo condiciones ambientales."

5.3. Ahora bien, en relación con los documentos tenidos en cuenta por la sociedad opositora para argumentar la ausencia de novedad y nivel inventivo de la invención de la referencia, informo a ese Despacho lo siguiente:

5.3.1. El documento WO01/00196 menciona la posible existencia de sales, enumerando por consiguiente un listado de sales posibles (página 7 líneas 4-9). Sin embargo, ninguna sal es preparada realmente y en donde se administra el compuesto en los ejemplos, éste se administra como la base libre del compuesto racémico. Este documento menciona consistentemente el uso de la mirtazapina en cualquier forma, ya sea como mezcla racémica o como uno de los enantiómeros. En la mayoría de menciones en el texto, se indica genéricamente a la mirtazapina como (R), (S) o una mezcla racémica de los mismos (por ejemplo en el resumen, página 1, líneas 10-11; página 6, líneas 29-31). La referencia al término "enantiómero" implica que se incluye la referencia a los enantiómeros presentes en la mezcla racémica. Por ejemplo en el "resumen de la invención" la oración de enlace entre la página 4 y 5, en donde se indica "una sal farmacéuticamente aceptable de un enantiómero de 1,2,3,4,10,14b-etc, en donde dicho enantiómero se selecciona del grupo que consiste en (R), (S) y una mezcla de los mismos". Cuando se hace referencia a la Figura 1 en la página 7, línea 3 "Bajo condiciones en donde los compuestos de la figura 1 son los suficientemente básicos o ácidos para formar sales estables ácidas o básicas no tóxicas, podría ser adecuada la administración de los compuestos como sales." Esta oración claramente no tiene el objeto de estar limitada únicamente a la administración de los enantiómeros puros sino que comprende así mismo la administración del enantiómero en una mezcla con el otro enantiómero. Por consiguiente, la referencia a la administración como sales en este párrafo y en todos los demás apartes en el texto se refieren a la administración de una sal de un enantiómero (R) o (S) o una mezcla de los mismos, incluyendo el compuesto racémico. Al leer el texto de la página 7, líneas 4-9, la fabricación de sales farmacéuticamente aceptables no está limitada por lo tanto únicamente a las sales de enantiómeros puros, sino que comprende las sales del compuesto racémico.

Por consiguiente, la derivación de una sal individual a partir del documento WO01/00196 requiere la selección de dos listas, la lista 1 que comprende los enantiómeros de mirtazapina y mirtazapina racémica y la lista 2 compuesta de una lista de sales. Respecto

37
137

al problema específico del contenido de información de la Figura 1 se puede explicar que en este documento el uso del término enantiómero es con respecto al compuesto tanto en forma racémica como enantiómeros separados. Así mismo la Figura 1 tiene por objeto hacer referencia al compuesto ya sea en forma racémica o en forma enantioméricamente purificada. Cualquier interpretación respecto a que el documento WO01/00196 se refiere específicamente al uso de un enantiómero en lugar al uso como mezcla racémica estaría en total discrepancia con la enseñanza en WO01/00196, el cual está dirigido a enseñar el uso de mirtazapina en cualquier forma química, para uso en enfermedad deteriorativa.

Por el contrario, se puede afirmar que el documento WO01/00196 en el mejor de los casos revela genéricamente la existencia del grupo de sales farmacéuticamente aceptables de un enantiómero de mirtazapina. Este grupo genérico es esencialmente diferente del grupo definido en las reivindicaciones 1 y 4 de la presente invención, dado que únicamente el grupo intencionalmente seleccionado de sales no sublimables se define en la reivindicación. Esta es también una invención inventiva dado que no se hace mención al problema, ni a su solución en el actual estado de la técnica.

5.3.2 Con relación al documento US4,062,848, se tiene que éste revela la sal de HCl de mirtazapina racémica en la columna 11, líneas 28-31 y se puede argumentar que ésta también proporciona las sales de HCl de los enantiómeros de mirtazapina en vista de la clarificación en la columna 6, líneas 47-52. Aunque se puede argumentar que esta revela las sales de HCl sólidas, el solicitante decidió limitar las reivindicaciones a sales no higroscópicas. Se ha determinado que las sales de HCl de S- y R-mirtazapina son higroscópicas (Ver la especificación de la presente invención página 5, ejemplo 1, última línea). Por consiguiente la reivindicación 1 excluye una sal de HCl.

Mi representada considera que la mención de posibles sales de mirtazapina o enantiómeros en el documento US4,062,848 no puede ser equiparado con revelaciones individualizadas de ninguna sal de un enantiómero a menos que tal vez se especifique una sal de mirtazapina racémica sea ejemplificada como un ejemplo revelado. Inclusive la limitación a "sólido" en la reivindicación le imparte novedad a la sal del enantiómero. Otras sales individuales serían individualizadas únicamente si fuesen creadas después de ser seleccionadas de las dos listas en partes diferentes de los documentos. La primera lista consiste en los compuestos para los cuales se pueden hacer sales, la cual es la lista de compuestos en los ejemplos, incluyendo sus posibles enantiómeros y la segunda lista consiste en el mencionado uso de posibles ácidos. Esta es una selección con importantes consecuencias. Sería bastante sorprendente que el examinador favorezca la opinión de que cada una de las sales de las posibles sales mencionadas en un párrafo general haya sido de hecho revelada para cada una de los compuestos ejemplificados.

38
36

Por lo tanto, se concluye que este documento no afecta la novedad de las reivindicaciones de la presente invención.

5.3.3 Con relación a los documentos EP0813873 y WO0119371, es preciso señalar que en ninguno de éstos se revela grupo alguno de sales como las definidas y limitadas en la presente invención. Tampoco es posible que alguien derive la revelación directa de una sal específica de un enantiómero a partir de estos documentos. No se prepara ninguna sal en estos documentos y los mismos se refieren a sales únicamente en combinación con una referencia genérica al grupo de mirtazapina y sus enantiómeros.

5.3.4 Adicionalmente, la presente invención comprende nivel inventivo dado que el problema no está resuelto en el estado de la técnica. Los usos previos de enantiómeros en una formulación farmacéutica usan la base libre sublimable del compuesto (Fink e Irwin, tal como se citan en la especificación).

5.4. Los hechos anteriormente mencionados, permiten concluir que los documentos citados como fundamento de la oposición, no afectan los requisitos de novedad y nivel inventivo de la solicitud de patente que se tramita en el expediente de la referencia.

Adicionalmente, cualquier objeción en relación con estos requisitos de patentabilidad ha sido subsanada teniendo en cuenta la modificación al capítulo reivindicatorio aquí presentada.

En consecuencia, quedan desvirtuadas las afirmaciones de la opositora en contra de la ausencia de patentabilidad del invento para el cual solicita la protección mi representada.

VI. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Declarar infundada la oposición presentada por **PROCAPS S.A.**
- 6.2. Declarar que el invento titulado **"COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA"** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

289

- 6.3. Conceder la patente para el invento "**COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**" a nombre de mi representada, la sociedad **N.V. ORGANON**.

VII. PRUEBAS

Atentamente solicito a ese Despacho se sirva tener como prueba, todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente y que reposan en los archivos del Despacho a su cargo.

VIII. ANEXOS

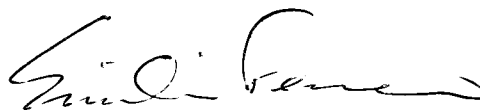
Anexo a este escrito los siguientes documentos:

- 8.1. Formulario de Modificaciones y Correcciones;
- 8.2. Nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones;
- 8.3. Recibo de pago por concepto de la tasa oficial por modificaciones en solicitud pendiente.

IX. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-00299-264-001-7

COLO-00299-841-003-5

168 JGG\JGG\ID-115844\WPCL0299

No. M-2007-115844\JGG



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

88

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: N.V. ORGANON

sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes de Holanda

Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Holanda

Teléfono: 546 09 70

E-mail: clientes@camyp.com

Fax: 249 40 70

Domicilio: AB Oss, Holanda

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: Emilio Ferrero

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

Fax: 217 92 11

Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 06.105.843

Clase: A61K 031/055

Título: COMPUESTOS FARMACEUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

Se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones, sobre el cual solicito se efectúe el examen de patentabilidad. (Ver hojas anexas).

6

Comprobante de pago No. 07-100,281 y 07-104,418

Fecha 10 y 26 de diciembre de 2007

7

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificación de solicitud en trámite.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un enantiómero de mirtazapina, caracterizada porque la mirtazapina está presente como una sal sólida y no sublimable farmacéuticamente aceptable de mirtazapina.
2. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizada porque la sal es de ácido maléico o de ácido metanosulfónico.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 o 2 caracterizada porque el enantiómero de mirtazapina es el S-enantiómero.
4. Un método para prevenir la sublimación de mirtazapina de una formulación farmacéutica que comprende un enantiómero de mirtazapina en una forma sólida al realizar la formulación por medio de la adición de portadores a la forma sólida del enantiómero de mirtazapina, caracterizado porque la forma sólida del enantiómero es una sal sólida y no sublimable farmacéuticamente aceptable de S- o R-mirtazapina.
5. Maleato de S-mirtazapina, metanosulfonato de S-mirtazapina, hidrato de fumarato de S-mirtazapina o monohidrato de bromuro de S-mirtazapina.

25128

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-105843--00005-0000

01.01.1970
 02.01.1970
 03.01.1970

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49377610	10/12/2007	44.065,000.00

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

RESPONSABLE :

---CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo ~~00361-841-169-2~~
00299-264-001-7.

83,193

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,418
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768292	26/12/2007	33,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			11,000.00
TOTAL :			\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00299-264-001-7

Journal of Pharmaceutical Sciences

JANUARY 1977
VOLUME 56, NUMBER 1



REVIEW ARTICLE

Pharmaceutical Salts

STEPHEN M. BERGE¹, LYLE D. BIGHLEY², and
DONALD C. MONKHOUSE³

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

CONTENTS

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

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

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

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

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

reproduced with permission of the Publisher. This article is protected by copyright and cannot be further reproduced without the publisher's permission and payment of a royalty fee for each copy made. All rights reserved.

Table 1—FDA-Approved Commercially Marketed Salts

[illegible][illegible]

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

POTENTIALLY USEFUL SALTS

Salt formation is an acid-base reaction involving either a proton transfer or neutralization reaction and is therefore controlled by factors influencing such reactions. Theoretically, every compound that exhibits acid or base characteristics can participate in salt formation. Particularly important is the relative strength of the acid or base—the acidity and basicity constants of the chemical species involved. These factors determine whether or not formation occurs and are a measure of the stability of the resulting salt.²

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

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

25th ed. (7). Table I categorizes all salt forms approved by the Food and Drug Administration (FDA), while Table II lists those not approved by the FDA but in use in other countries. (Only salts of organic compounds are considered because most drugs are organic substances.) The relative frequency with which each salt type has been used is calculated as a percentage, based on the total number of anions or cations salts to use through 1974. Because of simple availability and physiological reasons, the monochloride hydrochlorides have been by far the most frequent choice of the available anionic salt-forming radicals, outnumbering the sulfates nearly six to one. For smaller reasons, sodium has been the most predominant cation. Knowledge that one salt form imparts greater water-solubility, is less toxic, or allows dissolution rate would greatly benefit chemists and formulators. In some cases, such generalizations can be made. Miller and Miller (8) discussed some properties associated with specific classes of salt forms. They stated that, in general, salt combinations with monocarboxylic acids are insoluble in water and tend themselves to repository preparations, while those of dicarboxylic acids confer water solubility if one carboxylic group is left free. Fumaric acid, an aromatic dicarboxylic acid, is an exception since it is used as a means of obtaining prolonged action by forming slightly soluble salts with certain basic drugs. Sales *et al.* (9) reviewed the use of water-soluble salt forms in preparing sustained-release preparations. More recently, Johnston *et al.* (10) reviewed aminocyclitol

Major Research Institute of the Ministry of Defense (MIR)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-105843
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	202 07 222

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP2005/051714		
Fecha de Presentación Internal.	2005/04/19		

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: 36 a 53

Reivindicaciones: Folios 54 como se radicó inicialmente
Folios 65 y 81 enmendadas
Folios 192 última modificación posterior a las oposiciones

Oposiciones: Folios 84 a 92
Nombre(s) del opositor(es): PROCAPS S.A.

Prioridad: Fecha: 2004/04/21, país: EP y número: 04101664.3

Respuesta del solicitante: Folios: 73 a 81 y 190 a 192 Modificaciones

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Compuestos farmacéuticos que incluyen una sal de mirtazapina. Número de folio: 1

EXP 2006 105843 1^{er} estudio de fondo con oposiciones

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formulaciones farmacéuticas de mirtazapina mas estables.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona de formulaciones farmacéuticas que comprendan un enantiómero puro de una sal mirtazapina.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/55

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- Reivindicación 1: Se caracteriza una formulación porque su principio activo no esta sublimado, no es higroscópico y es un sólido, lo cual no será tenido en cuenta pues dichas propiedades son inherentes al compuesto.
- Reivindicación 4: Se refiere a un método que se está caracterizando porque la forma sólida del enantiómero es una sal de S- o R- mirtazapina no sublimada y sólida, lo cual es inaceptable ya que dicho método no muestra las etapas secuenciales por las cuales debería caracterizarse.

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

Después de la lectura de los argumentos presentados por parte de PROCAPS S.A. así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por PROCAPS S.A. se fundamenta en que:

El documento WO 0100196 (D1) enseña un enantiómero de mirtazapina seleccionado de un grupo que consiste de (R), (S), y una mezcla de los mismos, página 5, ln 33-34, página 6, ln 17-19 la figura 1 ilustra los dos enantiómeros. Párrafo 1, pag 7 se revelan los compuestos de la figura 1 que son administrados como sal. Página 7, ln 3-9 se definen las sales inorgánicas que pueden ser formadas incluyendo hidroc্লórico, sulfato, nitrato, bicarbonato y sales carbonatadas. Se mencionan varias sales particularmente, una sal de un enantiómero de mirtazapina como el metanosulfonato, por lo tanto una formulación que incluye un enantiómero de mirtazapina presente como una sal sólida y no sublimable no es novedoso.

El documento US4062848 (D2) enseña en el ej 19 un enantiómero de mirtazapina como una sal. Las sales de adición ácidas de los compuestos son ampliamente definidas en esta anterioridad tales como el ácido hidroc্লórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido maleico y ácido fumárico. Por lo tanto este documento afecta la novedad de la presente solicitud.

El documento EP813873 (D3) enseña una combinación que comprende mirtazapina o una sal y un SSRI. Incluye un estereoisómero el cual esta al alcance de cada uno de los (R), (S) enantiómeros del compuesto y sus sales, cl 2, ln 21-28. el uso de una forma enantiomérica de una sal de mirtazapina está claramente desarrollada. Este documento ya evidencia con anterioridad lo aquí

revelado, por lo tanto la presente solicitud carece de novedad.

El documento WO0119371 (D4) enseña un antagonista que puede incluir un compuesto piperazinoazepina tal como la mirtazapina en donde el enantiómero (S) es específicamente definido. A partir de este documento en combinación con D1 a D3 es posible derivar lo revelado, de manera que es obvio llegar a una formulación que incluye un enantiómero de mirtazapina caracterizada porque la mirtazapina esta presente como una sal sólida y no sublimable. Por lo tanto la presente invención tampoco tiene nivel inventivo.

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones de PROCAPS S.A. que el argumento tenido en cuenta por la opositora como interés legítimo no se encuentra debidamente fundamentado pues no es posible que PROCAPS S.A. comercialice un producto comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones pretendidas en la presente solicitud pues no existe la autorización para la comercialización de un enantiómero de S-mirtazapina en ningún país del mundo y por lo tanto solicita que al momento de tomar una decisión la oposición se declare infundada; sin embargo, aclara que la formulación pretendida se caracteriza porque la mirtazapina esta presente como una sal sólida y no sublimable y que además la importancia de la propiedad de la no higroscopia es parte de la enseñanza general divulgada en la especificación al indicar estar propiedad como un medio para seleccionar realizaciones preferidas de la invención, cada una de las sales no sublimables ejemplificadas se describe con relación a esta propiedad

Dice el solicitante que el documento WO 0100196 (D1) menciona la posible existencia de sales, enumerando un listado posible, sin embargo ninguna sal es preparada realmente y en donde sea administra el compuesto en los ejemplos este se administra como la base libre del compuesto racémico. En la mayoría del texto se indica genéricamente a la mirtazapina como (R), (S), o una mezcla racémica de los mismos. La referencia al termino enantiómero implica que se incluye la referencia a los enantiómeros presentes en la mezcla racémica. En el resumen, se indica "una sal farmacéuticamente aceptable de un enantiómero en donde dicho enantiómero se selecciona del grupo que consiste en (R), (S) y una mezcla de los mismos". En la parte del documento donde se menciona que los compuestos son lo suficientemente básicos o ácidos para formar sales estables ácidas o básicas no tóxicas, se observa que no se limita únicamente a la administración de los enantiómeros puros sino que comprende así mismo la administración del enantiómero en una mezcla con el otro enantiómero, por lo tanto, al referencia a la administración esta dada para una sal de un enantiómero (R) o (S) o una mezcla y no se limita a las sales de enantiómeros puros sino que comprende las sales del compuesto racémico. Por consiguiente la derivación de una sal individual a partir de dicha anterioridad requiere la selección de dos listas. Cualquier interpretación respecto a que D1 se refiere específicamente al uso de un enantiómero en lugar al uso como mezcla racémica estaría en total discrepancia con la enseñanza de D1, el cual está dirigido al uso de mirtazapina en cualquier forma química.

Dice el solicitante con relación al documento US4062848 (D2) se tiene que éste revela la sal de HCl de mirtazapina racémica y se puede argumentar que ésta también proporciona las sales de HCl de los enantiómeros de mirtazapina . aunque se puede argumentar que esta revela las sales de HCl sólidas el solicitante decidió limitar las reivindicaciones a sales no higroscópicas, por consiguiente la reivindicación 1 excluye estas sales. Según el solicitante

debería ejemplificarse en dicho documento una sal de mirtazapina racémica para poder equipararse con alguna revelación individualizada de alguna sal de un enantiómero. Inclusive la limitación a “sólido” en la reivindicación le imparte novedad a la sal del enantiómero. Sería bastante sorprendente para el solicitante que el examinador favoreciera la opinión de que cada una de las sales de las posibles sales mencionadas en un párrafo general haya sido de hecho revelada para cada uno de los compuestos ejemplificados ya que debe seleccionarse de dos listas.

Dice el solicitante que con relación a D3 y D4 ninguno revela grupo alguno de sales como las definidas y limitadas en la presente invención. Tampoco es posible que alguien derive la revelación directa de una sal específica de un enantiómero a partir de estos documentos. No se prepara ninguna sal en estos documentos y los mismos se refieren a sales únicamente en combinación con una referencia genérica al grupo de mirtazapina y sus enantiómeros.

El problema no se había resuelto en el estado de la técnica ya que los usos previos de enantiómeros en una formulación farmacéutica usan la base libre sublimable del compuesto.

En respuesta a las oposiciones, el solicitante presenta modificaciones en el capítulo reivindicatorio para subsanar cualquier objeción en relación con los requisitos de patentabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara la existencia de formulaciones que contienen sales de enantiómeros de mirtazapina. De esta manera, la oposición se considera fundada y la invención no cumple con los requisitos de patentabilidad. *como los índices de enantiómeros*

En conclusión, los documentos presentados en la oposición son relevantes y se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2004/04/21

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 01/00196	MIRTAZAPINE FOR WEIGHT GAIN IN WASTING DISEASES	2001/01/04
D ₂	US 4062848	TETRACYCLIC COMPOUNDS	1977/12/13
D ₃	JOURNAL	PHARMACEUTICALS SALTS	1977/01

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1-3 Una formulación farmacéutica que comprende: una sal de un enantiómero de mirtazapina farmacéuticamente aceptable (ácido maleico o ácido metanosulfónico y el enantiómero es el S-enantiómero)

Reivindicación 5: Maleato de S-mirtazapina, metansulfonato de S-mirtazapina, fumarato hidrato de S-mirtazapina o bromuro monohidrato de S-mirtazapina

D1 enseña un enantiómero de mirtazapina el cual es administrado como una sal farmacéuticamente aceptable vía oral preferiblemente y bien sea como enantiómero (R), (S) o una mezcla racémica de los mismos, ver abstract, página 5, ln 33-34, página 6, ln 17-19. Párrafo 1, pag 7 se revelan los compuestos de la figura 1 que son administrados como sal. Página 7, ln 3-9 se definen las sales inorgánicas se mencionan varias sales particularmente, una sal de un enantiómero de mirtazapina como el metanosulfonato.

- ♦ El elemento característico de la formulación de la reivindicación 1, es decir: **una sal de un enantiómero de mirtazapina** había sido divulgado previamente en el Estado de la Técnica (ver D1 f 95 abstract), según la tabla siguiente:

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁
una sal de un enantiómero de mirtazapina farmacéuticamente aceptable	SI F 95, 100, 101,102,

- ♦ El elemento característico los compuestos de la reivindicación 5, es decir: **metansulfonato de S- mirtazapina** había sido divulgado previamente en el Estado de la Técnica (ver D1 Página 7, ln 3-9), según la tabla siguiente:

TABLA 2	
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁
metansulfonato de S- mirtazapina	SI F 102 ln 6

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicación 1 y en consecuencia sus dependientes, así como la reivindicación 5, no es nuevo.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicación 5: **Maleato de S-mirtazapina**, metansulfonato de S-mirtazapina, fumarato hidrato de S-mirtazapina o bromuro monohidrato de S-mirtazapina

Dichas sales del enantiómero de mirtazapina están afectadas por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D1 enseña un enantiómero de mirtazapina el cual es administrado como una sal farmacéuticamente aceptable via oral preferiblemente y bien sea como enantiomero (R), (S) o una mezcla racémica de los mismos, ver abstract, página 5, ln 33-34, página 6, ln 17-19. Párrafo 1, pag 7 se revelan los compuestos de la figura 1 que son administrados como sal. Página 7, ln 3-9 se definen las sales inorgánicas se mencionan varias sales particularmente, una sal de un enantiómero de mirtazapina como el metanosulfonato.

D2 enseña en el ej 19 un enantiómero de mirtazapina como una sal. Las sales de adición ácidas de los compuestos son ampliamente definidas en esta anterioridad tales como el acido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido maleico (cl 16 ln 28, cl 19 ln 44) y ácido fumárico, y ácido bromhidrico (cl 19, ln 61).

D3 que enseña las sales reconocidas farmacéuticamente aceptables en donde ya se conocía la sal maleato, fumarato, bromhidrato (folio 196).

TABLA 3		
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₂	D ₁
Maleato de S- mirtazapina	SIMILAR F 126 cl 6 ln 67 Esta la sal maleato pero no como enantiomero	SIMILAR F 95 abstract Esta la forma enantiomérica (S) y cualquier sal de adición básica o ácida
Fumarato hidrato de S- mirtazapina	SIMILAR F 126 cl 6 ln 67 Esta la sal fumarato pero no el enantiómero	SIMILAR F 95 abstract Esta la forma enantiomérica (S) y cualquier sal de adición básica o ácida
Bromuro monohidrato de S- mirtazapina	SIMILAR F 133 cl 19 ln 61-67 Esta la cristalización de la sal bromuro pero no el enantiómero	-

La solicitud difiere con D₂ en que las sales están presentes en forma enantiomérica.

El efecto técnico logrado por esta diferencia es mayor estabilidad.

202-201

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como lograr mayor estabilidad para las formulaciones de mirtazapina que las previamente conocidas.

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el experto medio en la materia enfrentado al problema de necesitar formulaciones de mirtazapina mas estables y conociendo el estado de la técnica desarrollaría enantiómeros de las sales de mirtazapina, de acuerdo a las sales ya conocidas en D2 y D3 y a los enantiómeros ya conocidos en D1) con logrando los compuestos reivindicados.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

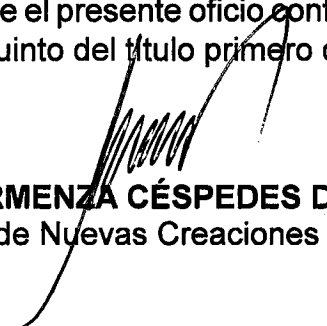
6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 01/00196	1-3, 5 5	NOVEDAD NIVEL INVENTIVO
D ₂	US 4062848	5	NIVEL INVENTIVO
D ₃	JOURNAL	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 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

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

04 JUN. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 585	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--