

CAVELIER

ABOGADOS

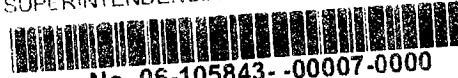
www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, C

202
203

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
4814
7743

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-105843-00007-0000

Fecha: 2010-08-26 16:32:07 Dep: 2020 DIR NULVASOR
Ira: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RLSPUESTAREQUE Folios: 11

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06105843
Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS FARMACÉUTICOS QUE INCLUYEN UNA SAL DE MIRTAZAPINA**
Solicitante : N.V. ORGANON
Clase : A61K 031/000, A61K 031/055, A61P 025/024
Fecha solicitud: October 19, 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, de acuerdo con la sustitución del poder a mí otorgada por el doctor Emilio Ferrero, me refiero al oficio No. **7222** notificado por fijación en lista del 04 de junio de 2010.

2. Mediante oficio No. **7222** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

2.1 Análisis de patentabilidad

Con base en el análisis llevado a cabo por el Examinador frente a los argumentos presentados por el Opositor, se citaron los documentos D1: WO 01/00196 (MIRTAZAPINE FOR WEIGHT GAIN IN WASTING DISEASES); D2: US 4062848 (TETRACYCLIC COMPOUNDS) y D3: "PHARMACEUTICAL SALTS".

2.1.1 Novedad

Afirma entonces el Examinador que el documento D1 afecta la novedad de la presente solicitud, por cuanto revela una sal de un

enantiómero de mirtazapina, correspondiente al elementoto característico de la reivindicación 1.

Lo mismo sucede para el elemento característico de la reivindicación 5, es decir metansulfonato de S-mirtazapina.

2.1.2 Nivel inventivo

Para este requisito se considera que la reivindicación 5 se ve afectada por los documentos D1, D2 y D3 y se menciona que es obvia, porque el experto medio en la materia enfrentado al problema de requerir formulaciones de mirtazapina más 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 de D1.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.

Así, con el fin de diferenciar mejor la presente invención del arte previo se ha modificado la reivindicación 1 para incorporar el contenido de las reivindicaciones 2 y 3. De la misma manera se ha eliminado la reivindicación 4.

En vista de lo anterior se tiene una nueva reivindicación 1 y la nueva reivindicación 2 corresponde a la anterior reivindicación 5.

Solicitamos atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

204
205

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

De otro lado y en vista de los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486, invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto a la presente invención deseamos poner de presente la siguiente información:

El problema técnico a ser resuelto por la solicitud radica en la sublimación de la mirtazapina enantioméricamente pura y el cual puede ser resuelto con la obtención de sales de la misma. En el arte previo, los enantiómeros de mirtazapina sólo están disponibles en forma pura como bases libres.

Es entonces relevante mencionar que las sales de la presente invención [resultan novedosas por cuanto los documentos citados solamente mencionan la existencia de enantiómeros y la posibilidad de obtener sales tanto del enantiómero como de la mezcla racémica.]

205
206

En este sentido podría pensarse que la mención de enantiómeros en una mezcla racémica pueda ser considerado como una revelación de los mismos, dado que éstos existen en la mezcla como tal y que así también se piense en grados adicionales de purificación en vista del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia. Sin embargo, se considera un paso mucho más lejano la derivación de la existencia real de las formas salinas a partir de dicha información y es allí, en donde reside la actividad inventiva.

La persona medianamente versada en la materia sabe que no basta únicamente conocer la posibilidad de existencia de un compuesto para llegar a su obtención de manera obvia, sino que existe una serie de implicaciones estructurales y de interacción de los átomos y enlaces del compuesto que tienen un papel fundamental en la obtención del mismo.

Por lo tanto, las formas salinas reivindicadas resultan novedosas por cuanto no existían ni fueron contempladas en la mente del escritor de ningún documento previo, aún cuando una preparación opcional haya sido mencionada como alternativa para obtener las sales de los enantiómeros o las mezclas racémicas. En el documento D1 citado por el Examinador no existe una referencia explícita para seleccionar una mezcla racémica o un enantiómero para preparar una sal y consecuentemente, dicho tipo de revelación no identifica de manera inequívoca una sal en particular.

Lo anterior fue señalado en la defensa ante la oposición interpuesta por PROCAPS S.A., argumentos que no fueron revertidos por el Examinador y sobre los cuales no hemos recibido una respuesta que permita determinar por qué no fueron considerados suficientes para superar las objeciones por falta de patentabilidad.

Anteriormente también se había mencionado que el documento D1 revela 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

CAVELIER

ABOGADOS

206
207

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 W001/00196 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 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 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 a enseñar el uso de mirtazapina en cualquier forma química, para uso en enfermedad deteriorativa.

CAVELIER

ABOGADOS

Por el contrario, se puede afirmar que el documento D1 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 de la presente invención, dado que únicamente el grupo intencionalmente seleccionado de sales no sublimables se define en la reivindicación.

De otro lado, el documento D2 menciona posibles sales de mirtazapina o enantiómeros. Sin embargo dicha revelación no puede ser equiparada con revelaciones individualizadas de ninguna sal de un enantiómero a menos de que se especifique una sal de mirtazapina racémica como un ejemplo específico.

Lo anterior también aplica al documento D3, el cual se refiere de manera muy general a la preparación de sales farmacéuticas. La persona medianamente versada en la materia sabe bien que una es la teoría y otra la práctica a la hora de obtener un compuesto específico, porque a pesar de que el conocimiento sobre particularidades de los átomos y enlaces de los compuestos pueda permitir predecir la existencia de un compuesto particular, dicha expectativa puede verse afectada en la práctica por los mismos elementos, los cuales pueden y tienen por lo general, comportamientos inesperados.

En vista de lo anterior es relevante mencionar que además de que las sales no sublimables de la presente invención no fueron preparadas ni administradas en el arte previo, tampoco existe mención sobre sus propiedades. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no encuentra en ninguno de los documentos citados o en la combinación de las enseñanzas de D2 ó D3 con D1 que ciertas sales son no sublimables.

Así, la persona versada en la materia no puede resolver el problema de sublimación siguiendo las enseñanzas de los documentos citados, otorgándole nivel inventivo a la presente solicitud.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos anteriores, los cuales consideramos demuestran de manera suficiente que la presente solicitud es tanto novedosa como inventiva sobre el arte

CAVELIER

ABOGADOS

previo de manera que las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones
- Copia auténtica la sustitución del poder otorgado por el Doctor EMILIO FERRERO, a mi favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-00299-841-003-5
JMS\JMS\ID-177096\WPCL0299
No. M-2010-177096\JMS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N.V. ORGANON Sociedad constituida y existente bajo las leyes de los Países Bajos Dirección: Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Países Bajos Domicilio: Oss, Países Bajos Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.105.843</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☒ Copia auténtica de la Sustitución del poder otorgada por el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de la presente solicitud en favor de la sociedad solicitante.	

CAVELIER

ABOGADOS

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

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : N.V. ORGANON

Poder conferido el : 05-11-1986

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

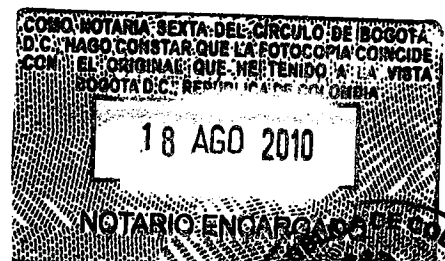
C.C. N° 438.019 de Usaquén

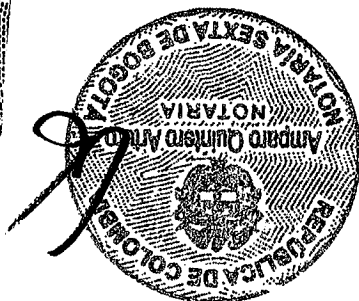
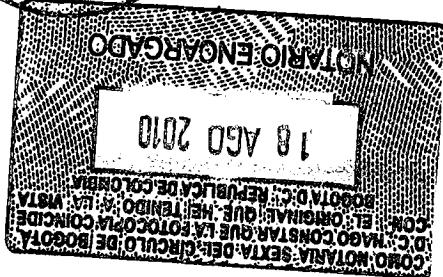
Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén





Amo Quintana Amparo
Luz Clemencia Obispo

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Año mil novecientos y noventa y nueve, 04 NOV 2009

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparecieron
Emilio Fajardo
Williamson Luz Obispo
Gustavo de Paz

Cuñados) exhibieron) la(s) C.C.
R38019
R38019
35456344 78 33555
Y declaró(aron) que le(s) firmó(s) que a: ace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

213
212

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un enantiómero de mirtazapina, caracterizada porque la mirtazapina está presente como una sal farmacéuticamente aceptable de ácido maléico o de ácido metanosulfónico y porque el enantiómero de mirtazapina es el S-enantiómero.

2. Maleato de S-mirtazapina, metanosulfonato de S-mirtazapina, hidrato de fumarato de
S-mirtazapina o monohidrato de S-mirtazapina.

promuio

JMS\JMS\ID-177139\WPCL0299

213
214

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO	Radicación	06-105843
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	007
	Folios	007 08268

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

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 36-53	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folio 54	como se radicó inicialmente
	Folio 181	como se radicó el 30-10-2007
	Folio 191	como se radicó el 02-01-2008
	Folio 213	como se radicó el 26-08-2010
Prioridad:	Folio 1	EP, 04101664.3, 21-04-2004
Oposiciones:	Folio 75-82	como se radicó el 31-07-2007, NV ORGANON
Respuesta del solicitante	Folios 173-189	como se radicó el 02-01-2008
	Folios 203-209	como se radicó el 26-08-2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Compuestos farmacéuticos que incluyen una sal de mirtazapina (folio 1)

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener sales solidas de mirtazapina que no sublimen y permitan obtener formulaciones solidas estables de mirtazapina (folios 36-37; pág. 1-2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica que comprende la sal maleato de (S)-mirtazapina o la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina; además suministra la sal maleato de (S)-mirtazapina, la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina, una sal hidrato fumarato de (S)-mirtazapina y la sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con A61K31/55 A61P43/00, C07D471/14, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

Expediente 2006 105843, 2º Art 45

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 2 se solicita el monohidrato de S-mirtazapina; no obstante, de acuerdo con la descripción (folio 44; pág. 9) es la sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina. Así mismo, se solicita un hidrato fumarato de S-mirtazapina; pero, el termino un hidrato es ambiguo y no conciso porque no permite reconocer cuántas moléculas de agua tiene dicha sal. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias de acuerdo con lo que se soporta en la descripción.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 21-04-2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO0100196	Mirtazapine for weight gain in wasting diseases	04-01-2001
D2	US 4062848	Tetracyclic compounds	13-12-1977

Anterioridad D1 y D2 en: www.espacenet.com

D1 se relaciona con un método de tratamiento donde la mirtazapina es administrada como una sal farmacéuticamente aceptable y uno u otro de R, S o una mezcla racémica de los enantiómeros de mirtazapina pueden ser usados (portada).

D2 se relaciona con compuestos tetracíclicos biológicamente activos de formula I o sales de éstos, métodos de su preparación y composiciones conteniendo estos compuestos activos (col. 1).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Se solicita en la reivindicación 2 la sal maleato de (S)-mirtazapina.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D2
Sal maleato de (S)-mirtazapina	Sal maleato de mirtazapina (ej. VIII, col. 16, lín. 43 y ej. X, col. 17, lín. 26) <i>Es decir, mezcla racémica formada por las sales <u>maleato de S-mirtazapina</u> y maleato de R-mirtazapina.</i>

Se encuentra que la sal maleato de (S)-mirtazapina reclamada, ya existe de acuerdo con lo revelado en D2 que enseña la sal maleato de mirtazapina, es decir, la mezcla racémica formada por las sales maleato de S-mirtazapina y maleato de R-mirtazapina, tal como se muestra arriba en el cuadro comparativo.

En consecuencia, de acuerdo con lo divulgado por D2, la sal maleato de (S)-mirtazapina reclamada, carece de novedad.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Se solicita en la reivindicación 1 una formulación farmacéutica que comprende la sal de maleato de (S)-mirtazapina o la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D2	D1
formulación farmacéutica que comprende:	formulaciones farmacéuticas (col. 1) que comprenden:	formulación farmacéutica que comprende:
Sal maleato de (S)-mirtazapina o	<u>Sal maleato de mirtazapina</u> (ej. VIII, col. 16, lín. 43 y ej. X, col. 17, lín. 26),	Una de un enantiómero (R) o (S) de mirtazapina o una mezcla de éstas, (pág. 22, lín. 5-9), específicamente, donde el enantiómeros es (S) (pág. 22, lín. 13).
la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina	U otras sales de mirtazapina como Sal trihidrato benzoato de mirtazapina (ej. IV, col. 13, lín. 55 y ej. VI, col. 14, lín. 52) o la sal clorhidrato de mirtazapina (ej. I, col. 11, lín. 30)	Por ej. sales de enantiómero (R) o (S) de mirtazapina son las de <u>metanosulfonato</u> , benzoato, entre otras (pág. 7, lín 5-8).

El estado de la técnica más cercano es D2 que divulga formulaciones farmacéuticas de un compuesto de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo así, las sales en mezcla racémica de maleato de mirtazapina (*formada por maleato de S-mirtazapina y maleato de R-mirtazapina*), trihidrato benzoato de mirtazapina (*formada benzoato de S-mirtazapina y benzoato de R-mirtazapina*) y clorhidrato de mirtazapina (*formada por clorhidrato de S-mirtazapina y clorhidrato de R-mirtazapina*), tal como se muestra en el cuadro comparativo.

D2 también divulga que los isómeros ópticos, al igual que la mezcla racémica de los compuestos de fórmula I se encuentran en la invención (col. 6, lín. 51-52), divulgando así, el isómero levorotatorio de mirtazapina (col. 20, lín. 26) y el isómero dextrorotatorio de mirtazapina (col. 20, lín. 32), o también designados como isómeros (S) y (R) de mirtazapina, respectivamente.

La solicitud se diferencia de D2 en que señala específicamente sales de (S)-mirtazapina: sal de maleato de (S)-mirtazapina o la sal de metanosulfonato de (S)-mirtazapina en la formulación farmacéutica.

El efecto técnico que proporciona tal diferencia es obtener formulaciones farmacéuticas estables al contener sales de mirtazapina que no subliman (folio 37; pág. 2).

Así, el problema técnico objetivo está relacionado con la necesidad de obtener formulaciones estables de mirtazapina con sales de mirtazapina que no sublimen.

No obstante, la utilización de sales farmacéuticamente aceptables de (S)-mirtazapina en formulaciones farmacéuticas, ya se encuentra divulgada en D1 que enseña la administración de formulaciones farmacéuticas de un enantiómero (R) o (S) de mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla de éstas, en un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 22, lín. 5-9), específicamente, donde el enantiómeros es (S) (pág. 22, lín. 13).

Asimismo, D1 señala que ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros (R) o (S) de mirtazapina son las de metanosulfonato, benzoato, acetato, clorhidrato, entre otras (pág. 7, lín 5-8).

217216

En consecuencia, el experto en la materia, incluiría una sal farmacéuticamente aceptable de (S)-mirtazapina como lo señala D1, como la de maleato revelada en D2 o la de metanosulfonato indicada en D1, en vez de la sales en mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina, benzoato de mirtazapina, clorhidrato de mirtazapina en las formulaciones farmacéuticas indicadas en D2, con el fin de llegar a las formulaciones reclamadas; por lo que esta materia se considera obvia y carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, se encuentra que la misma solicitud señala que las sales sólidas no sublimables de S-mirtazapina así como de R-mirtazapina, son por ej. las sales de ácido maléico, clorhídrico, bromhídrico, fumárico y metanosulfónico, siendo preferida la del ácido maléico y como alternativa la del ácido metanosulfónico, ya que tampoco son higroscópicas (pág. 2, lin.9-15); lo que significa que la mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina divulgada en D2 tiene la característica de ser no sublimable y no higroscópica (porque sus enantiómeros por separado también los son) y permite, por tanto, obtener también formulaciones farmacéuticas estables que contienen una sal de mirtazapina que no sublima. Confirmando lo anterior, la falta de nivel inventivo de la materia reclamada.

- Se solicita en las reivindicación 2, la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina, una sal hidrato fumarato de (S)-mirtazapina y la sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

SOLICITUD	D2	D1
Sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina,	Sal maleato de mirtazapina (ej. VIII, col. 16, lín. 43 y ej. X, col. 17, lín. 26) o	Indica la formación de sales de los enantiómero (R) o (S) de mirtazapina, por ej. las de <u>metanosulfonato</u> , benzoato, acetato, clorhidrato, entre otras (pág. 7, lín. 5-8).
Sal hidrato fumarato de (S)-mirtazapina y	Sal trihidrato benzoato de mirtazapina (ej. IV, col. 13, lín. 55 y ej.VI, col. 14, lín.52)	
Sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina	Sal clorhidrato de mirtazapina (ej. I, col. 11, lín. 30) Indica formación de otras sales, por ej. la de <u>fumarato</u> , acetato, citrato, ascorbato, etc. (col. 6, lín. 65-68)	E indica específicamente las sales del enantiómeros (S)-mirtazapina (pág. 22, lín. 13).

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D2 que divulga las sales en mezcla racémica de maleato de mirtazapina (*formada por maleato de S-mirtazapina y maleato de R-mirtazapina*), trihidrato benzoato de mirtazapina (*formada benzoato de S-mirtazapina y benzoato de R-mirtazapina*) y clorhidrato de mirtazapina (*formada por clorhidrato de S-mirtazapina y clorhidrato de R-mirtazapina*), indicando a la vez la formación de otras sales de mirtazapina como la de fumarato, acetato, citrato, ascorbato, etc., tal como se muestra en el cuadro comparativo.

D2 también divulga que los compuestos de formula I, como la mirtazapina, tienen isómeros ópticos al igual que la mezcla racémica de los se encuentran en la invención (col. 6, lín. 51-52), divulgando así, el isómero levorotatorio de mirtazapina (col. 20, lín. 26) y el isómero dextrorotatorio de mirtazapina (col. 20, lín. 32), o también designados como isómeros (S) y (R), respectivamente.

La solicitud se diferencia de D2 en que señala específicamente sales de (S)-mirtazapina: la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina, una sal hidrato fumarato de (S)-mirtazapina y la sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener sales de (S)-mirtazapina que no subliman y permiten lograr formulaciones farmacéuticas estables (folio 37; pág. 2).

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener sales de mirtazapina que no sublimen y permitan lograr formulaciones farmacéuticas estables.

No obstante, la inclusión de sales farmacéuticamente aceptables de (S)-mirtazapina en formulaciones farmacéuticas, ya se encuentra indicada en D1 que enseña la administración de un enantiómero (R) o (S) de mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla de éstas, en un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 22, lín. 5-9), específicamente, donde el enantiómero es (S) (pág. 22, lín. 13). E indica asimismo, la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómero (R) o (S) de mirtazapina, por ej. las de metanosulfonato, benzoato, acetato, clorhidrato, entre otras (pág. 7, lín. 5-8).

En consecuencia, el experto en la materia, obtendría sales farmacéuticamente aceptables de (S)-mirtazapina como lo señala D1, como la de maleato, bromhidrato, fumarato, benzoato, clorhidrato indicadas en D2 o la de metanosulfonato indicada en D1, en vez de la sales en mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina, benzoato de mirtazapina, clorhidrato de mirtazapina enseñadas en D2, para llegar a las sales reclamadas de (S) mirtazapina; por lo que tal materia se considera obvia y carente de nivel inventivo.

Adicionalmente, se encuentra que la misma solicitud señala que las sales solidas no sublimables de S-mirtazapina así como de R-mirtazapina, son por ej. las sales de ácido maléico, clorhídrico, bromhídrico, fumárico y metanosulfónico, siendo preferida la del ácido maléico y como alternativa la del ácido metanosulfónico, ya que tampoco son higroscópicas (pág. 2, lín.9-15). No obstante, D2 ya divulgaba previamente la mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina, la cual ya tenia entonces las características de ser no sublimable y no higroscópica (porque sus enantiómeros por separado también los son) y permitiría, por tanto, obtener también formulaciones farmacéuticas estables que contienen una sal de mirtazapina que no sublima. Confirmando lo anterior, la falta de nivel inventivo de la materia reclamada.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 213) en el que ha enfocado la materia a reclamar una composición farmacéutica que comprende sales específicas de (S)-mirtazapina y a reclamar sales específicas de (S)-mirtazapina; capitulo que es aceptado por esta Oficina.

- En relación con la objeción por novedad, el solicitante considera:
- Que las sales de la invención *"resultan ser novedosas por cuanto los documentos citados solamente mencionan la existencia de enantiómeros y la posibilidad de obtener sales tanto del enantiómero como de la mezcla racémica"* (folio 205; pág. 3 de respuesta).
- Que *"D1 revela genéricamente la existencia del grupo de sales farmacéuticamente aceptable de un enantiómero de mirtazapina"*, que *"D2 menciona posibles sales de mirtazapina o enantiómeros. Sin embargo dicha revelación no puede ser equiparada con revelaciones individualizadas de ninguna sal de un enantiómero a menos que se especifique una sal de mirtazapina racémica como un ejemplo específico"* y que *"D3 se refiere de manera general a*

la preparación de sales farmacéuticas" (folio 208; pág. 6 de respuesta).

En referencia a tales observaciones, se aclara que D1 y D3 no revelan las sales de (S)-mirtazapina reclamadas; pero, D2 enseña la sal maleato de mirtazapina, es decir, la mezcla racémica formada por las sales de maleato de S-mirtazapina y de maleato de R-mirtazapina. Por tanto, de acuerdo con lo divulgado por D2, la sal maleato de (S)-mirtazapina reclamada, carece de novedad.

➤ En relación al nivel inventivo el solicitante declara:

- Que "D1 *revela la posible existencia de sales, enumerando por consiguiente un listado de sales posibles...y menciona el uso de mirtazapina en cualquier forma, ya sea como mezcla racémica o como uno de los enantiómeros...*" (folio 206; pág. 4 de respuesta) y que "... *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*" (folio 207; pág. 5 de respuesta).
- Que D2 menciona las posibles sales de mirtazapina o enantiómeros, sin hacer "...*revelaciones individualizadas de ninguna sal de un enantiómero a menos que se especifique una sal de mirtazapina racémica como ejemplo específico*" y que "D3 *se refiere de manera general a la preparación de sales farmacéuticas*" (folio 208; pág. 6 de respuesta).
- Que "*las sales no sublimables de la presente invención no fueron preparadas ni administradas en el arte previo ni existe mención sobre sus propiedades*", y que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en ningún documento citado o en la combinación de D2 o D3 con D1 que ciertas sales son no sublimables. "*Así, la persona versada en la materia no puede resolver el problema de sublimación siguiendo las enseñanzas de los documentos citados, otorgándole nivel inventivo a la solicitud*" (folio 208; pág. 6 de respuesta).

Respecto a las anteriores observaciones, se aclara primero que aunque D1 enseña la administración de un enantiómero (R) o (S) de mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla de éstas, en un vehículo farmacéuticamente aceptable (pág. 22, lín. 5-9), también señala específicamente donde el enantiómero es (S) (pág. 22, lín. 13).

Segundo, que D2 divulga las sales en mezcla racémica de maleato de mirtazapina (*formada por maleato de S-mirtazapina y maleato de R-mirtazapina*), trihidrato benzoato de mirtazapina (*formada benzoato de S-mirtazapina y benzoato de R-mirtazapina*) y clorhidrato de mirtazapina (*formada por clorhidrato de S-mirtazapina y clorhidrato de R-mirtazapina*), indicando a la vez la formación de otras sales de mirtazapina como la de fumarato, acetato, citrato, ascorbato, etc., tal como se muestra en el cuadro comparativo de nivel inventivo.

Así, la solicitud se diferencia de D2 en que señala específicamente sales de (S)-mirtazapina: la sal metanosulfonato de (S)-mirtazapina, una sal hidrato fumarato de (S)-mirtazapina y la sal bromhidrato monohidrato de (S)-mirtazapina.

Sin embargo, la utilización de sales farmacéuticamente aceptables de (S)-mirtazapina en formulaciones farmacéuticas, ya se encuentra indicada en D1 que enseña la administración de un enantiómero (R) o (S) de mirtazapina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una mezcla de éstas, en un vehículo

farmacéuticamente aceptable (pág. 22, lín. 5-9), específicamente, donde el enantiómero es (S) (pág. 22, lín. 13).

Por tanto, el experto en la materia, obtendría sales farmacéuticamente aceptables de (S)-mirtazapina como lo señala D1, como la de maleato, bromhidrato, fumarato, benzoato, clorhidrato indicadas en D2 o la de metanosulfonato indicada en D1, en vez de la sales en mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina, benzoato de mirtazapina, clorhidrato de mirtazapina enseñadas en D2, para llegar a las sales reclamadas de (S) mirtazapina; por lo que tal materia se considera obvia y carente de nivel inventivo.

Tercero, la falta de altura inventiva de la materia reclamada queda confirmada por lo señalado en la misma solicitud que reconoce que las sales solidas no sublimables de S-mirtazapina así como de R-mirtazapina, son por ej. las sales de ácido maléico, clorhídrico, bromhídrico, fumárico y metanosulfónico, siendo preferida la del ácido maléico y como alternativa la del ácido metanosulfónico, ya que tampoco son higroscópicas (pág. 2, lín.9-15); No obstante, D2 ya divulgaba previamente la mezcla racémica ((R) y (S)) de maleato de mirtazapina, la cual ya tenía entonces las características de ser no sublimable y no higroscópica (porque sus enantiómeros por separado también los son) y permitiría, por tanto, obtener igualmente formulaciones farmacéuticas estables que contienen una sal de mirtazapina que no sublima.

7. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0100196	1-2	Nivel inventivo
D2	US 4062848	1-2	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 (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 MAYO 2011

CONCEPTO TECNICO No. 1488	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
------------------------------	---