



No. 13-133022- -00007-0000

Fecha: 2014-12-10 16:17:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudelo
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincó
Mónica Guevar
Andrés Alvarad
Maria C. Calderó
Mauricio Ávi
José J. Dagon
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Porr
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbole
Catalina Jiménez
Daniela Gonzál
Maritza Sieri
Gina A. Ari
Guillermo Pan

Medell

Maria C. Múnc
Eddie Manot
Adrián Santamar
Marilza P. Ru
Camilo A. Bern

Barranquil

Gina de Echeor

Señores:

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-133.022

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES QUE
COMPRENDEN 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-
DIHIDRO-IMIDAZO-[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)-FENIL]-
PROPIONITRILO"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000087

RESPUESTA AL OFICIO No. 11620, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 037

DE FECHA 16 DE SEPTIEMBRE DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado el 27 de septiembre de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la Reivindicación 1 se limitó la Fórmula (I) exclusivamente al compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, en el preámbulo se especifica que la composición farmacéutica reclamada comprende gránulos granulados en fusión, lo cual encuentra soporte en la página 27 del Capítulo Descriptivo;
- el término “aproximadamente” fue completamente eliminado;
- en la Reivindicación 8 se eliminó la expresión “de preferencia en una cápsula o en una bolsita”.

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

2. a- La Examinadora señala que el título de la presente solicitud no corresponde con el objeto de la solicitud porque es muy general y debe ser modificado.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que el título de la presente solicitud ha sido modificado como sigue:

“COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN 2-METIL-2-[4-(3-METIL-2-OXO-8-QUINOLIN-3-IL-2,3-DIHIDRO-IMIDAZO-[4,5-C]QUINOLIN-1-IL)-FENIL]-PROPIONITRILLO”

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

- la Reivindicación 1 no encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo cuando señala que la composición comprende el compuesto de Fórmula (I), lo cual da lugar a un número indeterminado de compuestos. Sólo se encuentra soporte de composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidroimidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo;
- la Reivindicación 1 no es clara cuando emplea los términos “alquilo inferior”, “alquilo inferior-sulfonilo”, “cicloalquilo”, “alcoxilo inferior”, “alquilo

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- inferior-alcoxilo inferior”, entre otros, porque no define el número de átomos de carbono que los conforman;
- el término “aproximadamente” de las Reivindicaciones 1, 3-5, 10 y 11 es impreciso;
 - el término “de preferencia” de la Reivindicación 8 no es limitativo;
 - la Reivindicación 9 no es clara cuando emplea el término “sistema supersaturado” porque se refiere a un resultado a alcanzar.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones de la Examinadora, la Reivindicación 1 ahora reclama específicamente una composición farmacéutica la cual comprende gránulos granulados en fusión que comprenden:

- (a) un compuesto terapéutico que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80% en peso de la composición, y
- (c) por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores.

Así las cosas, las limitaciones realizadas a la Reivindicación 1 aclaran que el compuesto de Fórmula (I) corresponde única y exclusivamente al compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, el cual está completamente soportado en el Capítulo Descriptivo, tal como lo reconoce la Examinadora.

En vista de lo anterior, vale la pena resaltar que los términos “alquilo inferior”, “alquilo inferior-sulfonilo”, “cicloalquilo”, “alcoxilo inferior”, “alquilo inferior-alcoxilo inferior” fueron eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero superadas las objeciones relacionadas con dichos términos.

Asimismo, considero superada las objeciones sobre las Reivindicaciones 1, 3-5, 8, 10 y 11, en tanto los términos “aproximadamente” y “de preferencia” fueron completamente eliminados del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, en relación con los resultados a alcanzar reclamados en la Reivindicación 9, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que respecto a este tipo de reivindicaciones establece:

“Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación pero siempre acompañado las (sic) características técnicas que definen la invención”¹ (Negrilla y subrayado fuera de texto).

Así, y aplicando los lineamientos del MAP, un resultado a alcanzar se aceptará en un Capítulo Reivindicatorio si éste incluye a su vez las características técnicas esenciales que definen la invención. En el presente caso, las reivindicaciones independientes (y aún más sus reivindicaciones dependientes), en especial la Reivindicación 1, reclama las características técnicas esenciales estructurales de la composición. Por lo tanto, si se aplican los lineamientos del MAP al presente caso, los resultados a alcanzar de la Reivindicación 9 en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto deberían ser aceptados.

iii) Así las cosas, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que las patentes WO2006/122806 (D1) y WO2008/027523 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

¹ Manual Andino de Patentes. WIPO, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, Sección 4.6.6., página 41. 2004.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

La Examinadora argumenta que D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, 10 y 11 porque divulga composiciones farmacéuticas y sus procesos de elaboración por granulación, que comprenden compuestos como 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo u 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona. La diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que divulga de manera expresa que comprende vitamina E TGPS y polietilenglicol o poli-óxido de etileno. Sin embargo, esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada en esta solicitud ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con las composiciones del estado de la técnica cercano.

Ahora bien, de acuerdo con la Examinadora, D2 divulga la utilización de vitamina E TGPS y polietilenglicol o poli óxido de etileno en formulaciones que comprenden gránulos que comprenden un principio activo para mejorar el perfil de disolución del principio activo, que enseña que las composiciones que comprenden gránulos que comprenden un principio activo, TGPS y polietilenglicol tienen un mejor perfil de disolución que aquellos que no comprenden la mezcla de TGPS y polietilenglicol (Ejemplo 4, composición 7) y que las composiciones que comprenden gránulos que comprenden el principio activo en forma de sal, TGPS y polietilenglicol tienen un mejor perfil de disolución que aquellos que no comprenden la mezcla de TGPS y polietilenglicol y se encuentran en forma de base libre (Ejemplo 4, composición 5).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría vitamina E TGPS y polietilenglicol, tal como lo enseña D2, en las composiciones que comprenden gránulos que comprenden un principio activo básico como los compuestos de fórmula (I) como 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo u 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, divulgadas en D1, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

Respecto a los métodos de las Reivindicaciones 10 y 11, la Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia aplicaría el proceso divulgado en D2 incluyendo Vitamina E TGPS y polietilenglicol a las composiciones que comprenden gránulos que comprenden un principio activo básico como los compuestos de fórmula (I) de D1, derivando de manera obvia el proceso reclamado.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones y limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explicó en el punto 1 del presente memorial. En particular, la Reivindicación 1 reclama una composición farmacéutica, la cual comprende gránulos granulados en fusión que comprenden:

(a) un compuesto terapéutico que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80% en peso de la composición, y

(c) por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores.

ii) Ahora bien, D1 se refiere en general a compuestos de fórmula (I), en donde los Ejemplos 7 y 86 ilustran particularmente los compuestos 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o 8-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona (Compuestos A y B del Capítulo Descriptivo), entre 151 ejemplos.

Además, las páginas 35, 36 y 37 de D1 se refieren en general a formas farmacéuticas de dosificación que comprenden los compuestos de Fórmula I. Sin embargo, sólo hay un único ejemplo que ilustra cápsulas de gelatina blanda que comprenden 0,05 g de uno de los compuestos ejemplificados, que corresponde al Ejemplo 154. Por lo tanto, y contrario a la opinión de la Examinadora, D1 no enseña una sola composición que comprenda particularmente los compuestos A o B. Es decir, y como se describe en la página 2 del Capítulo Descriptivo, D1 únicamente enseña compuestos de Fórmula I, su actividad como dual PI3K/inhibidores de mTOR, y la posibilidad de formular dichos compuestos en cápsulas de gelatina blanda usando laurato de propilenglicol (de acuerdo con el Ejemplo 154).

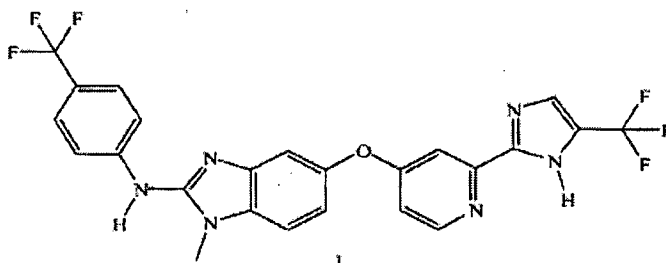
Así, D1 no enseña ni mucho menos sugiere una composición que comprende gránulos granulados en fusión que comprenden: (a) un compuesto terapéutico que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y (c) por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, tal como se reclama en la presente invención. Por el contrario, la Fórmula (I) de D1 comprende muchos compuestos, de los cuales solo ilustra 151 en los ejemplos, y proporciona varias rutas sintéticas simplemente para realizar la síntesis de la forma sólida de varios compuestos. Nada en D1 sugiere o motiva a la persona medianamente versada en la materia a escoger precisamente el compuesto de la Reivindicación 1, y mucho menos a desarrollar una composición que lo comprenda en forma de gránulos granulados en fusión en conjunto con Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80% y un agente mejorador de la disolución. En contraste, dicha persona, siguiendo las enseñanzas de D1 habría estado motivada necesariamente a desarrollar compuestos de Fórmula I, más no la composición con gránulos granulados en fusión aquí reclamada sino en cápsulas de gelatina blanda usando laurato de propilenglicol como específicamente lo enseña el Ejemplo 154, por lo que las enseñanzas y sugerencias de D1 se encuentran alejadas de las características esenciales y estructurales reclamadas en la presente invención.

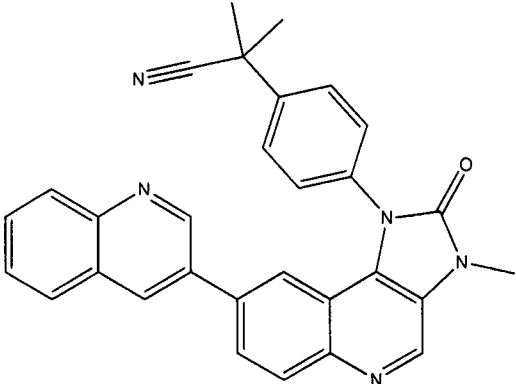
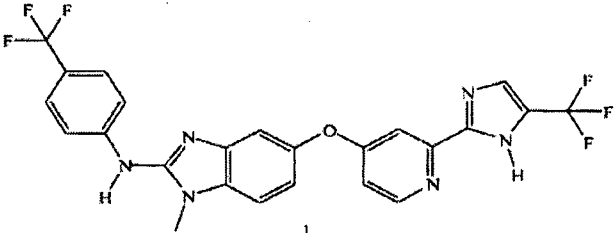
Por su parte, D2 se refiere a sales de benzimidazolil piridil éteres y formulaciones de los mismos, en particular, sales de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina



los cuales son activos como moduladores/inhibidores de quinasas Ras, Raf, B-Raf mutante, VEGFR2, FGFR2/3, c-Kit, PFGFR β , CSF-1R, y por tanto son útiles en el tratamiento del cáncer.

En particular, el Ejemplo 4 de D2 ilustra formulaciones sólidas en forma de cápsulas que comprenden el compuesto señalado anteriormente y sales del mismo, en el cual adicionalmente se utilizan los excipientes PEG 8000, Avicel PH101, poloxamero 188, TPGS y dióxido de silicio, en donde dos de ellos no fueron incluidos en las composiciones #1 - 5 como se describe en la Tabla 4. De hecho, la composición #5 es la única formulación que utiliza PEG 8000, y en todas se incluye el TPGS.

Como se ilustra a continuación, es claro que las formulaciones descritas en D2 comprenden un compuesto que es estructuralmente diferente del compuesto de la presente invención:

Compuesto de la Invención	Compuesto de D2
	
2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo	{1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]1H-benzoimidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina

el cual además de ser estructuralmente diferente, tiene una actividad farmacológica completamente distinta de la actividad del compuesto de la invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia en busca obtener composiciones farmacéuticas del compuesto de la invención (Compuesto A) no habría estado motivado a buscar enseñanzas y sugerencias en documentos que se refieren a compuestos estructuralmente diferentes con distinta actividad farmacológica a la del compuesto de la invención.

Contrario a la opinión de la Examinadora, respetuosamente me permito señalar que D2 no enseña ni mucho menos sugiere una composición que comprende una composición que comprende gránulos granulados en fusión que comprenden: (a) un compuesto terapéutico que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80% en peso de la composición, y (c) por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, tal como se reclama en la presente invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D2, no habría estado motivada a producir una composición con las características estructurales aquí reclamadas y mucho menos con el compuesto A acompañado necesariamente de Vitamina E TPGS en una cantidad que es del 15 al 80% y mucho menos con un agente mejorador de disolución.

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del análisis de nivel inventivo realizado por la Examinadora puesto que

- A. D1 no enseña ninguna composición que comprenda el Compuesto A;
- B. el único ejemplo de una composición ilustrado en D1 comprende elementos estructurales distintos a los de la composición aquí reclamada (i.e. una cápsula blanda usando laurato de propilenglicol);
- C. D2 ilustra sales de benzimidazolil piridil éteres, compuestos que son estructuralmente no relacionados con el Compuesto A de la composición de la invención;
- D. los compuestos de D2 son, además, tiene otra actividad farmacológica diferente a la del Compuesto A;
- E. las composiciones citadas por la Examinadora e ilustradas en D2 no comprenden gránulos granulados por fusión del Compuesto A y tampoco comprenden Vitamina E TPGS en una cantidad que es del 15 al 80% ni un agente mejorador de disolución.

Así, la persona medianamente versada en la materia, ni combinando las enseñanzas de D1 y D2 habría podido llegar a la composición de la Reivindicación 1, esto es, ni incluyendo el Compuesto A de D1 en las composiciones de D2 se llegaría a la presente invención.

iii) En adición a lo anterior, vale la pena resaltar que el Compuesto A de la invención es particularmente difícil de formular y entregar en los pacientes debido a sus propiedades fisiológicas específicas, es decir, su baja permeabilidad y la fuerte dependencia de la solubilidad al pH, por lo que el Compuesto A demuestra una tendencia a disolverse en las condiciones ácidas en el estómago y, posteriormente, precipitar en los intestinos bajo condiciones de pH neutro. Por lo tanto, hay una necesidad de realizar composiciones farmacéuticas que proporcionen beneficios terapéuticos y entreguen efectivamente el Compuesto A a un paciente mediante la superación de las dificultades particulares de dicho compuesto, que evidentemente no fueron divulgadas en D1 ni en D2. Es por esto que la presente invención proporciona una solución para esa necesidad con una composición farmacéutica que comprende gránulos granulados de fusión que comprenden específicamente (i) al menos un tensioactivo no iónico que es la vitamina E TPGS en una cantidad de 15%-80% en peso de la composición, y (ii) un agente mejorador de disolución seleccionado de PEG, óxido de polietileno y combinaciones de los mismos. Finalmente, como se demuestra en el Capítulo Descriptivo, las composiciones de la invención (a) logran inesperadamente una mejora significativa en la disolución y absorción del compuesto A después de la administración y (b) forman un sistema de sobresaturación en la transición de pH ácido a neutro del tracto GI.

En adición a lo anterior, y con el ánimo de proporcionar mayor evidencia del nivel inventivo de la presente invención, me permito llamar la atención sobre los resultados presentados por las composiciones aquí reivindicadas, las cuales proporcionan la ventaja de aumentar la biodisponibilidad del Compuesto A. En particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una AUC de 200 a 70,000 ng*h/ml del Compuesto A en el plasma del sujeto. En otras modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una AUC de 1,000 a 21,000 ng*h/ml en el plasma del sujeto. Específicamente en el Ejemplo 5 del Capítulo Descriptivo se muestra claramente en los resultados de dicho estudio en perros que la composición farmacéutica de la presente invención mejora de una manera significativa la absorción y la biodisponibilidad del compuesto terapéutico *in vivo*.

Claramente, nada de lo anterior es sugerido por D1, y mucho menos por D2. Es decir, D1 no enseña las dificultades de la formulación de Compuesto A, y D2 se refiere a compuestos estructuralmente diferentes. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado enseñanzas o sugerencias que la llevarán a la presente invención evidente y directamente. Además, en aras de discusión, aunque la persona medianamente versada en la materia probara las enseñanzas de D2 en el Compuesto A, no había forma de esperar razonablemente los resultados proporcionados en el Capítulo Descriptivo, en particular, la superación de las dificultades de formulación de Compuesto A.

Adicionalmente, vale la pena señalar que tanto D1 como D2 fueron catalogados en el Informe de Búsqueda Internacional (ISR) como documentos de tipo "A", los cuales corresponden a documentos que definen el estado general del arte y que **no son considerados de particular relevancia.**

Así las cosas, en este punto vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². En el presente caso, no existe sugerencia ni enseñanzas alguna en D1-D2, que le permitan a la persona medianamente versada en la materia desarrollar la dispersión de sólidos con las características estructurales aquí reclamadas ni mucho menos a utilizar los métodos particulares aquí reclamados.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Como se desprende de los efectos alcanzados mencionados anteriormente, es evidente que la presente invención presenta efectos sorprendentes e inesperados, los cuales no están sugeridos en el arte previo citado por la Examinadora. En particular, el MAP establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³. En el presente caso, las composiciones reclamadas tienen una estructura no obvia respecto al estado del arte, y además la actividad presentada por las mismas es sorprendente, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en el arte previo citado para desarrollar las composiciones aquí reclamadas y mucho menos con la expectativa de éxito de que presentaran los efectos sorprendentes e inesperados mostrados anteriormente. Es decir, el hecho de que a partir de dichos documentos no fuera posible derivar las características estructurales de la materia aquí reclamada es suficiente evidencia del nivel inventivo de la presente invención, lo cual sucede en el presente caso, por tanto, las dispersiones de sólidos aquí reclamadas revisten nivel inventivo frente al arte previo citado (D1 y D2).

iv) Ahora bien, respecto al método de las Reivindicaciones 10 y 11, vale la pena señalar que el único método descrito en D1 relacionado con las composiciones farmacéuticas se ilustra en el Ejemplo 154, en donde las cápsulas de gelatina blanda que comprenden 0,05 g de uno de los compuestos ejemplificados se preparan suspendiendo el ingrediente activo pulverizado en laurato de propilenglicol y se muele en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1-3µm, que más tarde se divide en porciones de 0.419g y se introducen en cápsulas de gelatina blanda.

A su vez, el Ejemplo 4 de D2 da a conocer tres enfoques diferentes para obtener composiciones farmacéuticas: (1) empleando directamente una forma de sal cosechada, (2) utilizando potenciadores de la solubilidad junto con la formación de sal *in-situ* y (3) utilizando potenciadores de la solubilidad por sí solos. En estos tres enfoques, los métodos difieren en el comienzo, sin embargo, todos los excipientes se incluyen después de que se alcancen los objetivos de cada enfoque.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

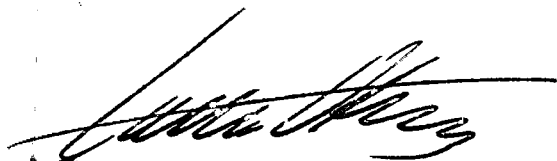
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Es por esto que ninguno de estos métodos son similares a los métodos de acuerdo con las Reivindicaciones 10 o 11. Es decir, los métodos de D1 y D2 no solo no producen composiciones farmacéuticas que comprende gránulos granulados en fusión que comprenden específicamente el compuesto A y al menos un tensioactivo no iónico que es la vitamina E TPGS en una cantidad del 15%-80% en peso de la composición, junto con un agente potenciador de disolución seleccionados de PEG, óxido de polietileno y combinaciones de los mismos, sino que además, las etapas ilustradas en D1 y D2 para producir dichas composiciones diferentes no son siquiera similares a las etapas que se reclaman específicamente en las Reivindicaciones 10 y 11. Así, una persona medianamente versada en la materia, combinando las etapas de D1 y D2 no habría obtenido los métodos de las Reivindicaciones 10 y 11, métodos que permiten superar con éxito las dificultades de la formulación de un ingrediente activo difícil como el Compuesto A, como se demuestra en el Capítulo Descriptivo, lo cual no puede ser predicho o anticipado por el D1 o D2 y por tanto su nivel inventivo también debe ser reconocido.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende gránulos granulados en fusión que comprenden:
 - (a) un compuesto terapéutico que es 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 - (b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad que es del 15 al 80% en peso de la composición; y
 - (c) por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores.
2. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el compuesto terapéutico es la sal monotosilato de 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, o una sal del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo del 30 al 60% en peso, basándose en el peso total de la composición.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, está presente en una cantidad en el intervalo del 15 al 45% en peso de la composición.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución está presente en una cantidad en el intervalo del 1 al 15% en peso de la composición.
6. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución es polietilenglicol.
7. La composición farmacéutica de la Reivindicación 6, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución es PEG3350.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición se formula en una forma de dosificación oral.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es un sistema supersaturado.

10. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica de la Reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) combinar o mezclar el compuesto terapéutico 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, y por lo menos un tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo del 15 al 80% de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores,

(b) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado mientras que se calienta la mezcla hasta una temperatura del producto por debajo del punto de fusión de la Vitamina E TPGS; y

(c) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente.

11. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica de la Reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) dividir el tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS en una primera porción y una segunda porción;

(b) combinar o mezclar el compuesto terapéutico 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, la primera porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, y el agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores;

(c) calentar la segunda porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS;

(d) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado mientras que se agrega lentamente la segunda porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPG a la mezcla, y mantener una temperatura del producto por debajo de 38°C, y

(e) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente.
