

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-168667- -6	FECHA: 2014-09-30 16:09:17
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-168667- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 12655
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/050151				
Fecha de Presentación Internacional	05/01/2012				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	13-168667-00000-0000	16/Julio/2013
Reivindicaciones:	13-168667-00000-0000	16/Julio/2013
Prioridad:	EP 11150431.2	07/Enero/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 de acuerdo con el radicado 13-168667-00000-0000.

Título de la solicitud: "Formulaciones inmunosupresoras".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar composiciones que comprenden compuestos moduladores S1P, útiles en el tratamiento de rechazos de trasplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, neuropatías periféricas (Esclerosis múltiple) y cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20, 31/397.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 10 y 12 no son claras porque incluye el término "opcionalmente" y las expresiones "uno o más" y "cuando menos" precediendo una característica, lo que no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por un término preciso y/o expresiones concretas.

Las reivindicaciones 1, 6 y 9 no son claras comoquiera que la expresión "(...) fase sólida (...) " no permite establecer las características esenciales de la composición reclamada, ya que las composiciones deben definirse mediante la denominación común internacional de los ingredientes o su nombre IUPAC junto con el nombre común de los excipientes estableciendo las proporciones de cada uno de éstos. Por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

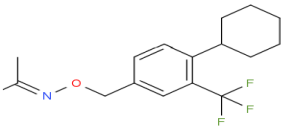
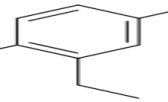
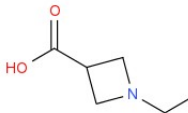
Las reivindicaciones 1, 5-6 y 9 reclaman una composición que incluye un ingrediente farmacéutico activo (API) y excipientes farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las composiciones deben definirse mediante la denominación común internacional de los ingredientes o su nombre IUPAC junto con el nombre común de los excipientes estableciendo las proporciones de cada uno de éstos. Por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 6-10 y 12 reclaman un diámetro de partícula, uniformidad contenido y el porcentaje de cristalinidad, los cuales corresponden a resultados a alcanzar y no definen al producto), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 8 reclama la uniformidad de las tabletas con respecto a la USP, JP y EP, sin embargo, los parámetros mediante los cuales se desarrollan las pruebas de calidad no son elementos característicos de la composición reclamada y menos el método por el cual se miden dichos parámetros por referencia a farmacopeas.

La reivindicación 1 no es concisa porque la definición de A, Z, R4, R3, Y, R2, W, R1 y excipiente no básico son generales, se sugiere restringir la solicitud a los sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados mediante ejemplos concretos, de acuerdo con lo presentado en la tabla No 1.

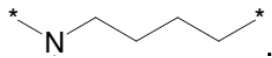
Tabla No 1. Ejemplos sustentados

Sustituyentes	Ejemplos sustentados
-O-W-R1	
Y	
A-Z-R3-R4	
Excipientes no básico	Hidroxipropilmetilcelulosa

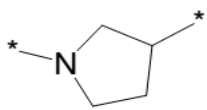
La reivindicación 1 reclama la fórmula (A2) y los compuestos derivados de la misma, sin embargo, dentro del capítulo descriptivo no se sustentan ni definen ejemplos concretos sobre dichos compuestos. Por lo anterior, se sugiere eliminar dicha modalidad de la cláusula.

La reivindicación 1 reclama las siguientes modalidades preferentes para Z:

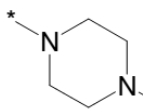
-Cuando es una cadena alifática nitrogenada



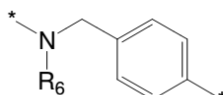
-Cuando es un heterociclo de 5 miembros



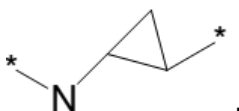
-Cuando es un heterociclo de 6 miembros



-Cuando es un arilo sustituido



-Cuando es un cicloalquilo sustituido



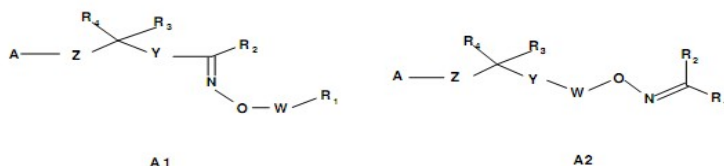
Sin embargo, dentro del capítulo descriptivo no se sustentan ni definen ejemplos concretos sobre dichas modalidades. Por lo anterior, se sugiere eliminarlas de la cláusula.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La reivindicación 1 se refiere a una fórmula Markush del tipo “A-B-C-D” la cual manifiesta falta de invención “*a priori*” ya que no existe un único concepto común inventivo, dicha afirmación se confirma con la valoración del estado de la técnica (*a posteriori*) que permite concluir que el concepto común no cumple con el requisito de nivel inventivo como se demostrará en el análisis más adelante.

De acuerdo al capítulo descriptivo el único compuesto sustentado es el ácido 1 - {4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico por lo que se sugiere restringir la reivindicación 1 a dicho ingrediente activo y no a una serie incontable de posibilidades no sustentadas representadas en las fórmulas:



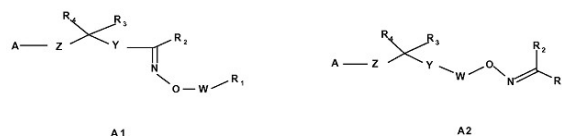
Además, los documentos WO2010020610 y WO2010080409 anticipan composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden como ingrediente activo al compuesto ácido 1 -{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico, útiles en el tratamiento de inflamaciones, neuropatías, esclerosis múltiple, rechazos de órganos y enfermedades autoinmunes.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, enero 07 de 2011. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2010020610	"Compounds for the treatment of peripheral neuropathies"	25/Febrero/2010
D2	WO2010080409	"Hemifumarate salt of 1 -{4-[1 -(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid"	15/Julio/2010
D3	WO2009048993	"Compositions comprising sphingosine 1 phosphate (s1p) receptor modulators"	16/Abril/2009

El documento D1⁽¹⁾ divulga compuestos inmunosupresores derivados de benciloxi-imino-azetidin de fórmulas (A1 y A2) útiles en el tratamiento de inflamaciones y neuropatías periféricas producidas por desmielización (Resumen).



El documento D2⁽²⁾ divulga composiciones farmacéuticas sólidas en forma de cápsula que comprenden la sal hemifumarato del ácido 1 -{4-[1 -(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico, útil como inhibidor de la actividad de los receptores EDG (Resumen y Pág. 2, líneas 9-19).

1.[https://www.google.com/patents/WO2010020610A1?](https://www.google.com/patents/WO2010020610A1?cl=en&dq=WO2010020610&hl=es&sa=X&ei=HmX3U8qXFoyATz24CQCw&ved=0CBwQ6AEwAA)

[cl=en&dq=WO2010020610&hl=es&sa=X&ei=HmX3U8qXFoyATz24CQCw&ved=0CBwQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/WO2010020610A1?cl=en&dq=WO2010020610&hl=es&sa=X&ei=HmX3U8qXFoyATz24CQCw&ved=0CBwQ6AEwAA)

2.[https://www.google.com/patents/WO2010080409A1?](https://www.google.com/patents/WO2010080409A1?cl=fr&dq=WO2010080409&hl=es&sa=X&ei=Kmf3U8u9MoP5yQTOx4DACg&ved=0CBwQ6AEwAA)

[cl=fr&dq=WO2010080409&hl=es&sa=X&ei=Kmf3U8u9MoP5yQTOx4DACg&ved=0CBwQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/WO2010080409A1?cl=fr&dq=WO2010080409&hl=es&sa=X&ei=Kmf3U8u9MoP5yQTOx4DACg&ved=0CBwQ6AEwAA)

3.[https://www.google.com/patents/WO2009048993A2?](https://www.google.com/patents/WO2009048993A2?cl=en&dq=wo2009048993&hl=es&sa=X&ei=S2P3U_uRPMW1yATAqoHoBg&ved=0CBwQ6AEwAA)

[cl=en&dq=wo2009048993&hl=es&sa=X&ei=S2P3U_uRPMW1yATAqoHoBg&ved=0CBwQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/WO2009048993A2?cl=en&dq=wo2009048993&hl=es&sa=X&ei=S2P3U_uRPMW1yATAqoHoBg&ved=0CBwQ6AEwAA)

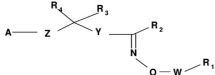
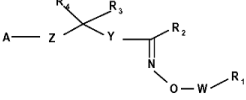
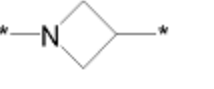
El documento D3⁽³⁾ divulga composiciones sólidas recubiertas que comprenden compuestos inhibidores de los receptores S1P, útiles en el tratamiento de rechazos de órganos y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la artritis (Resumen y Pág. 22, líneas 16-32).

7 . Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un ingrediente farmacéutico activo (API), el cual es un compuesto de la fórmula A1 (...)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Composición sólida que comprende:	Tableta cubiertas que comprende: (Pág. 21, líneas 8-13)
Uno o más Ingrediente farmacéutico activo de fórmula  Donde A=COOR5, R5=H  Z= R2=H R3=H R4=H Y=Arilo W=Enlace R1=Arilo de 6-10 átomos de carbono, sustituido por alquilo de C1-C6.	Compuesto de fórmula A1  Donde A=COOR5, R5=H  Z= R2=H R3=H R4=H W=Enlace R1= Arilo de 6-10 átomos de carbono, sustituido por alquilo de C1-C6. (Pág. 30-31, Rv. 1)
Vehículos farmacéuticamente aceptable	Vehículos farmacéuticamente aceptable (Pág. 30-31, Rv. 1)
Excipientes no básicos	Carboximetilcelulosa (Pág. 20, líneas 8-30)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

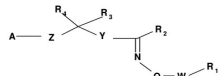
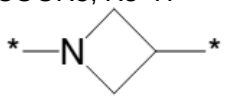
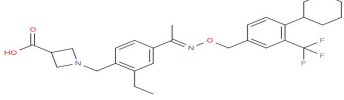
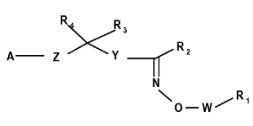
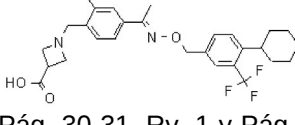
Las reivindicaciones dependientes 2 y 5-9 no mencionan alguna característica que

haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en “Una composición de la reivindicación 1, en donde el ingrediente es el ácido 1 -{4-[1 -(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición sólida que comprende:	Tableta cubiertas que comprende: (Pág. 21, líneas 8-13 y Pág. 36, Rv. 29)	Composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas que comprenden: (Pág. 23, líneas 1-17)
Uno o más Ingrediente farmacéutico activo de fórmula  Donde A=COOR5, R5=H  Z= R2=H R3=H R4=H Y=Arilo W=Enlace R1=Arilo de 6-10 átomos de carbono, sustituido por alquilo de C1-C6. El ingrediente farmacéutico es el ácido 1 -{4-[1 -(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables 	Compuesto de fórmula A1  Donde A=COOR5, R5=H  Z= R2=H R3=H R4=H W=Enlace R1= Arilo de 6-10 átomos de carbono, sustituido por alquilo de C1-C6. El ingrediente activo es el ácido 1 -{4-[1 -(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico base  (Pág. 30-31, Rv. 1 y Pág. 35, Rv. 21).	La sal de hemifumarato del ácido 1 -{4-[1 -(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico (Pág. 23, líneas 1-17 y Pág. 41, Ej. 1).
Vehículos farmacéuticamente aceptable	Vehículos farmacéuticamente aceptable (Pág. 30-31, Rv. 1)	Vehículos farmacéuticamente aceptables (Pág. 23, líneas 1-17)
Excipientes no básicos	Carboximetilcelulosa (Pág. 20, líneas 8-30)	Lactosa (Pág. 23, líneas 1-

	17)
--	-----

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque en el caso del documento D1 revela compuestos inmunosupresores derivados de benciloxi-imino-azetidin útiles en el tratamiento de neuropatías periféricas producidas por desmielización (Resumen). Por su parte, el documento D2 divulga composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico, útil como inhibidor de la actividad de los receptores EDG (Resumen y Pág. 2, líneas 9-19).

La diferencia entre la composición, definida en la reivindicación 3 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada incluye al compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, mientras que la composición revelada en el documento D1 incluye al compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico en forma de base.

El efecto que logra el incluir al compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico en forma de una sal farmacéuticamente aceptable dentro de la composición sólida, consiste en que se aumenta su actividad inhibitoria S1P(EDG).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar composiciones farmacéuticas sólidas alternativas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico”.

Sin embargo, la inclusión de sales farmacéuticamente aceptables del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico en composiciones sólidas que incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables derivados de carbohidratos, está divulgado en el documento D2 que enseña composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden lactosa y la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico, útil como inhibidor de la actividad de los receptores EDG (Resumen, Pág. 2, líneas 9-19 y Pág. 23).

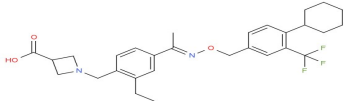
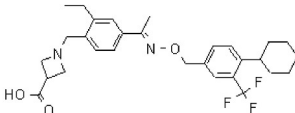
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la sal de hemifumarato de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, en el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico revelado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 4 no menciona características técnicas esenciales acerca de la composición, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 10 consiste en *“Una tableta que comprende una mezcla comprimida que consiste en ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxi-*

imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico , o una sal farmacéuticamente aceptable (...)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D3
Tableta que comprende una mezcla comprimida que:	Tableta cubiertas que comprende: (Pág. 21, líneas 8-13)	Composiciones farmacéuticas en forma de tabletas cubiertas que comprenden: (Pág. 11, líneas 30-35, Pág. 21, líneas 10-21 y Pág. 22, líneas 1-15)
El ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables 	El ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil- benziloxi-imino)-etil]-2-etil-benzil}-azetidin-3-carboxílico base  (Pág. 30-31, Rv. 1 y Pág. 35, Rv. 21).	 (Pág. 11, línea 1)
Uno o más excipientes no básicos	Gelatina (Pág. 20, líneas 8-30)	Hidroxiopropilmetil celulosa (Pág. 12, líneas 15-35, Pág. 13, líneas 1-35 y Pág.19, Ej. 6)

Los documentos D1 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 10 porque en el caso del documento D1 revela compuestos inmunosupresores derivados de benciloxi-imino-azetin útiles en el tratamiento de neuropatías periféricas producidas por desmielización (Resumen). Por su parte, el documento D3 divulga composiciones sólidas recubiertas que comprenden compuestos inhibidores de los receptores S1P, útiles en el tratamiento de rechazos de órganos y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la artritis (Resumen y Pág. 22, líneas 16-32).

La diferencia entre la composición, definida en la reivindicación 10 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada incluye un excipiente no básico mientras que la composición revelada en el documento D1 incluye gelatina.

El efecto que logra el incluir un excipiente no básico en la composición consiste en que se reduce la degradación del principio activo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proporcionar composiciones farmacéuticas sólidas alternativas que estables”.

Sin embargo, la inclusión de excipientes no básicos como los derivados de la

celulosa para evitar procesos de inestabilidad de los compuestos inhibidores S1P, está divulgado en el documento D3 que enseña composiciones sólidas recubiertas que comprenden compuestos inhibidores de los receptores S1P, útiles en el tratamiento de rechazos de órganos y enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple y la artritis, en las cuales se incorporan derivados de la celulosa como la hidroxipropil metil celulosa o la etilcelulosa para reducir la inestabilidad de los compuestos (Resumen, Págs. 12-14 y Pág. 22, líneas 16-32).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la hidroxipropil metil celulosa de acuerdo con lo divulgado en el documento D3, dentro de la composición revelada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 11-13 no mencionan características técnicas esenciales acerca de la composición, tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

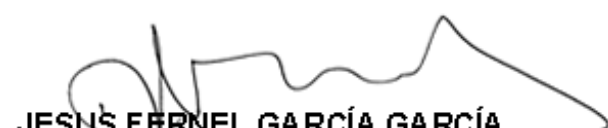
Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010020610	1-2 y 5-9 3-4	Novedad Nivel inventivo
D2	WO2010080409	3-4 y 10-13	Nivel inventivo
D3	WO2009048993	10-13	Nivel inventivo

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 (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 No. 10 de 2001.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-10-07

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon