



No. 13-168667-00007-0000

Fecha: 2015-01-05 14:40:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

rios R. Olari
ian G. Mour

Alexander Agudel
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincé
Mónica Gueva
Andrés Alvarad
María C. Calderé
Mauricio Ávi
José J. Dangor
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Porr
Catalina Amay
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbolec
Catalina Jiménez
Daniela Gonzál
Maritza Sien
Gina A. Ari
Guillermo Par

Medell
María C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Maritza P. Ru
Camilo A. Bern

Barranquil
Gina de Fcheor

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-168.667

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIONES
INMUNOSUPRESORAS"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000116

RESPUESTA AL OFICIO No. 12655, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 040
DE FECHA 07 DE OCTUBRE 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 de prórroga 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 presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así, se realizaron las siguientes modificaciones en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto:

- el ingrediente farmacéuticamente activo ("API") se limitó únicamente al compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, de acuerdo con la antigua Reivindicación 3;
- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3 y 5;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10) se especificó que el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico no está mezclado con un compuesto básico, de acuerdo con la Reivindicación 1;
- se modificaron las dependencias de las reivindicaciones restantes de acuerdo con las modificaciones realizadas;
- se incluyó la nueva Reivindicación 11, en la cual se reclama una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos, está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 300 micras, y tiene una cristalinidad del 80% o más, de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 4 y 6.

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- i) El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1, 10 y 12 no son claras debido a la presencia del término "opcionalmente" y las expresiones "uno o más" y "cuando menos", las cuales no permiten distinguir la invención del estado de la técnica;
- la expresión "fase sólida" de las Reivindicaciones 1, 6 y 9 no permite establecer las características esenciales de la composición reclamada;
- las Reivindicaciones 1, 5, 6 y 9 reclaman una composición que comprende 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 sus proporciones;
- las Reivindicaciones 6 a 10 y 12 especifican el diámetro de partícula, uniformidad de contenido, y el porcentaje de cristalinidad, los cuales

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

corresponden a resultados a alcanzar y no definen el producto, puesto que incluirían no solo la solución propuesta, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado;

- 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 las definiciones de los radicales A, Z, R₄, R₃, Y, R₂, W, R₁ y los excipientes no básicos son muy generales. El Examinador sugiere restringir el alcance de los sustituyentes a aquellos que han sido probados y que se encuentran debidamente soportados en el Capítulo Descriptivo mediante ejemplos concretos;
- el Capítulo Descriptivo no presenta ejemplos concretos y no se sustentan las modalidades en las cuales Z es una cadena alifática nitrogenada, un heterociclo de 5 o 6 miembros, un arilo sustituido, y un cicloalquilo sustituido, por lo que el Examinador sugiere eliminarlas de las reivindicaciones.

ii) Adicionalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 1, la cual reclama una fórmula Markush del tipo "A-B-C-D", presenta falta de unidad de invención *a priori* ya que no existe un único concepto común inventivo. De acuerdo con el Examinador, la anterior afirmación además encuentra sustento al evaluar el estado de la técnica (*a posteriori*) mediante el cual se concluye que el concepto común reclamado no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Para el Examinador, en el Capítulo Descriptivo solamente se ilustra el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, por lo que la Reivindicación 1 debe limitarse a dicho compuesto y no a una serie incontable de posibilidades no sustentadas y representadas en las fórmulas A1 y A2.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular, debido a que la Reivindicación 1 fue limitada a una composición que comprende como API el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, considero superadas las objeciones relacionadas con falta de soporte y falta de concisión de la

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Reivindicación 1. En el mismo sentido considero superada la objeción de falta de unidad de invención *a priori*, teniendo en cuenta que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama únicamente composiciones que comprenden el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico. Como se explicará en los puntos posteriores, el concepto común inventivo de las Reivindicaciones 1 y 11 reviste nivel inventivo respecto al arte previo citado, por lo que también cumplen con el requisito de unidad de invención *a posteriori*.

Adicionalmente, se eliminó la expresión “opcionalmente” del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, respecto a la nueva Reivindicación 1, la cual reclama una composición farmacéutica en fase sólida la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéuticamente activo (“API”), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos. En este punto, me permito llamar la atención sobre el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad.

Es decir, un Capítulo Reivindicatorio puede ser tan amplio como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y todas sus posibles modalidades, más no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. De hecho, incluir elementos y condiciones específicas **no esenciales** en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance de dicho concepto inventivo desarrollado. En el presente caso, el concepto inventivo desarrollado corresponde a composiciones farmacéuticas en fase sólida que comprenden el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (API) o una sal farmacéuticamente aceptable, en las cuales el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

Así, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales (como los excipientes farmacéuticamente aceptables y sus proporciones) o reclamar únicamente aquello ilustrado en los ejemplos limitaría injustificadamente la protección del concepto inventivo desarrollado a la que el inventor tiene derecho.

iii) En cuanto a los términos “*uno o más*” y “*cuando menos*”, llamo nuevamente la atención sobre el derecho que tiene el inventor de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado. Contrario a la opinión del Examinador, los términos “uno o más” y “cuando menos” no son imprecisos en absoluto.

Dichos términos hacen referencia a la presencia de una entidad como requisito mínimo para que la invención provea las características ventajosas y que la diferencian del arte previo. En el presente caso, dichos términos especifican que las composiciones farmacéuticas del inventivo comprenden por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (“*uno o más*”) o que el diámetro X90 de las partículas en las que se encuentra el API es de mínimo, 8 micras (“*cuando menos*”). Así, de la simple lectura de las diferentes reivindicaciones, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de comprender que los términos “*uno o más*” y “*cuando menos*” hacen referencia a las características mínimas esenciales de la invención para que ésta pueda ser desarrollada, por lo que no afecta de ninguna manera la claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

iv) Respecto a las reivindicaciones que reclaman el diámetro de partícula, uniformidad de contenido, y el porcentaje de cristalinidad (Reivindicaciones 3, 4 y 6), 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.”

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

*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, la Reivindicación 1 reclama las características técnicas esenciales estructurales de la composición de la presente solicitud, y las Reivindicaciones 3, 4 y 6 especifican el diámetro de partícula, uniformidad de contenido, y el porcentaje de cristalinidad del API que se encuentra en dicha composición, por lo que si se aplican los lineamientos del Manual Andino de Patentes, los resultados a alcanzar incluidos en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto deberían ser aceptados.

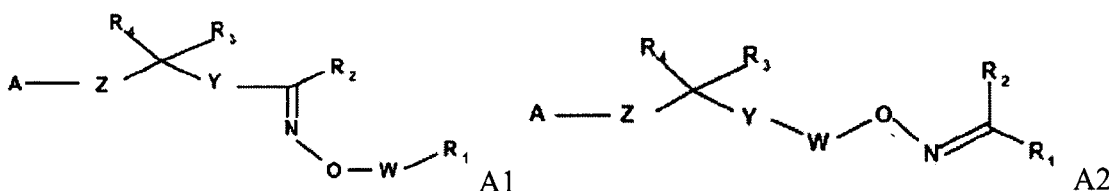
Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que la patente WO2010/020610 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud.

De acuerdo con el Examinador, D1 divulga compuestos inmunosupresores derivados de benciloxi-imino-azetin de Fórmulas A1 y A2. En particular, la p-agina 21, líneas 8 a 13, divulgan una tableta cubierta que comprende dichos compuestos, así como vehículos farmacéuticamente aceptables (pág. 30, 31 y Reivindicación 1), en particular, excipientes no básicos como carboximetilcelulosa (pág. 20, líneas 8-30).

De acuerdo con el Examinador, las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas están anticipadas por D1.

b- D1 divulga los compuestos de las siguientes fórmulas A1 y A2:



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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Así, D1 divulga una plétora de compuestos los cuales son útiles en el tratamiento de neuropatías periféricas. Sin embargo, D1 no divulga una composición farmacéutica en fase sólida la cual comprende específicamente un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, y uno o más excipientes, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

En este punto, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el hecho que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³

A la luz de los argumentos técnicos expuestos anteriormente, es claro que el arte previo (D1) citado por la Examinadora no afecta la novedad de la Reivindicación 1 ni de las Reivindicaciones 7 u 11 de la presente solicitud, pues de ninguna manera revelan explícitamente las composiciones farmacéuticas en fase sólida aquí reclamadas.

4. a- i) El Examinador señala que las patentes D1 y WO2010/080409 (D2) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 3.

El Examinador argumenta que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención, pues D1 divulga compuestos inmunosupresores derivados de benciloxi-imino-azetin, y D2 divulga composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (resumen, pág. 2, líneas 9 a 19).

La diferencia entre la presente invención y las composiciones del arte previo es la presencia de la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico en las composiciones reclamadas, mientras que en D1 se divulgan composiciones que incluyen dicho compuesto en forma de base. Para el Examinador, el efecto

²Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

de incluir la sal hemifumarato del compuesto es proporcionar composiciones con actividad inhibitoria S1P (EDG) aumentada.

Sin embargo, la inclusión de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico en composiciones sólidas ya había sido divulgado en D2 (P. 2, líneas 9-19 y p. 23). El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido la sal hemifumarato del compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico en las composiciones reveladas en D1, llegando así de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 3.

ii) El Examinador señala que las patentes D1 y WO2009/048993 (D3) afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 10.

En adición a los argumentos respecto a D1, el Examinador argumenta que 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, p. 22, líneas 16-32).

Para el Examinador, la Reivindicación 10 y D1 difieren en la inclusión de un excipiente no básico, ya que la composición de D1 incluye gelatina. El efecto derivado de dicha diferencia consiste en la reducción de la degradación del principio activo. Sin embargo, la inclusión de excipientes no básicos, como los derivados de celulosa, para evitar la inestabilidad de los compuestos inhibidores S1P había sido divulgado en D3, el cual enseña composiciones que incorporan derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o la etilcelulosa (resumen, p. 12-14, p. 22, líneas 16-32).

El Examinador concluye que cualquier persona medianamente versada en la materia habría incluido la HPMC de acuerdo con lo divulgado en D3, dentro de las composiciones divulgadas en D1, llegando así de manera obvia a la materia reclamada en la Reivindicación 10. Para el Examinador, las Reivindicaciones 11 a 13 tampoco reclaman características técnicas esenciales que proporcionen nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador 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, y teniendo en cuenta que la nueva Reivindicación 1 incluye las limitaciones de la antigua Reivindicación 3, pues ahora se

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

refiere a una composición farmacéutica en fase sólida que comprende como ingrediente farmacéuticamente activo (“API”) el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, entonces procederé a hacer el análisis de nivel inventivo de la nueva Reivindicación 1 a la luz de D1 y D2.

Ahora bien, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la Reivindicación 1, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), este análisis se debe desarrollar mediante un estudio **objetivo** del arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar.⁴ Con el fin de minimizar ese riesgo, realizaré a continuación el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y lo haré de acuerdo con la metodología descrita por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC⁵ (en adelante, Guía de la SIC):

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En el presente caso, el Examinador considera que D1 y D2 son el estado de la técnica cercano a la invención⁶. Sin embargo, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece claramente que “El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”⁷ (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que “contiene una enseñanza que indicaría (**no sólo que podría indicar, sino que indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”⁸ (énfasis fuera del texto). Así, el Examinador se equivoca al establecer dos documentos como el arte previo más cercano, pues sólo un documento es el más cercano y si existiese un segundo

⁴ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio. Sección 2.13.5.1, página 131, 2014.

⁵ Ibid. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

⁶ Oficio No. 12655, notificado por fijación en lista No. 041 del 07 de octubre de 2014, pág. 8, primera línea.

⁷ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, página 132.

⁸ Ibid., páginas 133-134.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

documento, éste aportaría las enseñanzas restantes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la invención de manera obvia y evidente, sin ningún esfuerzo adicional.

Aplicando los lineamientos establecidos por la Guía de la SIC, considero que D2 corresponde al arte previo más cercano a la nueva Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en tanto dicho documento se refiere específicamente a la sal hemifumarato del compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (Compuesto I, como se denomina en D2). Aunque el resumen y el campo de la invención de D2 mencione que allí se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto, D2 realmente se refiere a la sal hemifumarato del Compuesto I, formas cristalinas de dicha sal (Forma A, B, C, D y E), métodos para preparar la sal y las formas cristalinas, y de forma general, preparaciones farmacéuticas que contienen dicha sal o sus formas cristalinas.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano. En el presente caso, aunque en D2 se enseñe la sal hemifumarato del Compuesto I, dicho documento **no** enseña composiciones farmacéuticas en fase sólida que comprendan dicho compuesto o sal. Particularmente, dicho documento **no** enseña composiciones farmacéuticas en fase sólida que comprendan dicho compuesto (en forma de sal hemifumarato o base libre) y en donde dicho compuesto (denominado API en la presente invención) está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

Así, D2 difiere de la presente solicitud en que:

- dicho documento no enseña realmente composiciones farmacéuticas en fase sólida sino simplemente menciona su posibilidad en el resumen y en la página 24, líneas 6 a 11; y
- cuando dicho documento menciona las posibles composiciones farmacéuticas en fase sólida, no hace referencia a que el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos, lo cual es esencial en la presente invención.

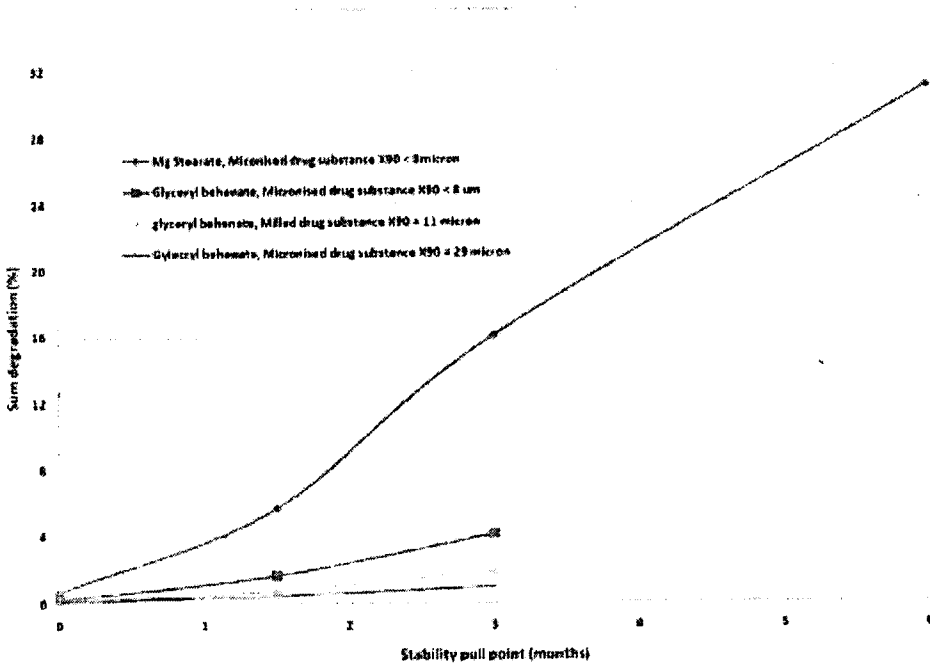
C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Como se muestra en el Capítulo Descriptivo, en particular el Ejemplo 5, muestra la mayor estabilidad alcanzada por las composiciones farmacéuticas en fase sólida aquí reclamadas, en las que el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

El Ejemplo 5 compara la suma de los productos de degradación de 4 composiciones diferentes, cada una de las cuales comprende 0.25 mg (equivalentes a su peso en base libre) de la sal hemifumarato del Compuesto I mezclada con un lubricante, en donde las partículas del API fueron obtenidas y medidas como en el Ejemplo 3. Como se evidencia en la Tabla 3, unas composiciones comprendían estearato de magnesio y otras behenato de glicerilo, ambos como con función lubricante. Se demostró que la composición que comprendía estearato de magnesio y el API con un tamaño de partícula X90 menor a 8 micras obtenía un 16% de degradación luego de 3 meses de almacenamiento. Por el contrario, las composiciones que tenían behenato de glicerilo como lubricante, exhibieron un máximo de 4% de degradación luego de tres meses de almacenamiento. Incluso, si se comparan las composiciones 1 y 2, en las cuales el tamaño de partícula X90 del API es menor que 8 micras, se encontrará que en aquella que presenta estearato de magnesio presenta 4 veces mayor porcentaje de degradación (16%) que aquella que incluye behenato de glicerilo (4%).

Adicionalmente, y como un análisis más detallado, las dos composiciones que demostraron menor porcentaje de degradación luego de 3 meses de almacenamiento fueron aquellas que tenían behenato de glicerilo como lubricante, y el API tenía un tamaño de partícula X90 mayor a 8 micras, específicamente, 11 y 29 micras.

La Figura 3 del Capítulo Descriptivo muestra los efectos del uso de excipientes no básicos versus excipientes básicos al comparar behenato de glicerilo y estearato de magnesio, respectivamente. Como se muestra a continuación, la Figura 3 demuestra los efectos sorprendentes de utilizar excipientes aceptables no básicos:



Como se concluye en el Capítulo Descriptivo, el reemplazo de estearato de magnesio por behenato de glicerilo reduce la suma de los productos de degradación. Cambiar la calidad del API de micronizada (menor a 80% de cristalinidad) a molida (mayor que 80% de cristalinidad) también reduce la suma de los productos de degradación.

D. Deducir el problema técnico a solucionar. El problema técnico en el presente caso consiste en desarrollar una composición farmacéutica en fase sólida que comprende el compuesto ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable (API), la cual sea estable al reducir la degradación del API.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia. Como se demostró con los datos resaltados en el punto C, las composiciones aquí reclamadas solucionan el problema técnico de ser más estables al incluir el API en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos, tal como se reclama en la Reivindicación 1. En particular, en la composición farmacéutica en fase sólida de la presente invención además el API está en forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 a 300 micras y una cristalinidad de 80% o más, como se reclama en la Reivindicación 11. Adicionalmente, la composición en fase sólida de la presente solicitud es una tableta en la que el API está en forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 a 200 micras, como se reclama en la Reivindicación 7.

Ahora bien, en el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia encontraría en D2 apenas una invitación a preparar una composición farmacéutica que comprendiera la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico. Sin embargo, no encontraría enseñanza alguna que lo llevara a considerar que una manera de proporcionar una composición más estable en la que la cantidad de productos de degradación al pasar el tiempo sean menores es que el API está en una mezcla libre de compuestos básicos.

De otra parte, y como se mencionó en el punto 3.b del presente memorial, D1 se refiere de manera general a compuestos de Fórmulas A1 y A2 y sus sales, los cuales son útiles en el tratamiento de neuropatías periféricas. Respecto a composiciones farmacéuticas, D1 únicamente señala diferentes formas de administración dependiendo de la vía, dentro de los que se encuentran la parenteral, las formas sólidas y las líquidas. Dentro de las formas sólidas de dosificación, la página 20, segundo párrafo de D1 enseña lo siguiente:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders and granules. In such solid dosage forms, the active compound is typically mixed with at least one inert, pharmaceutically acceptable excipient or carrier such as sodium citrate or dicalcium phosphate and/or one or more: a) fillers or extenders such as starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid; b) binders such as carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia; c) humectants such as glycerol; d) disintegrating agents such as agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain silicates and sodium carbonate; e) solution retarding agents such as paraffin; f) absorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; g) wetting agents such as cetyl alcohol and glycerol monostearate; h) absorbents such as kaolin and bentonite clay and i) lubricants such as talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate and mixtures thereof. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage form may also comprise buffering agents. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycol, for example.

Es decir, ninguna sección de D1 ni de D2 enseña:

- una composición farmacéutica de algún compuesto;
- una composición farmacéutica en general del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ni siquiera la sal hemifumarato;
- una composición farmacéutica específicamente en fase sólida y en la cual el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico esté en una mezcla de materiales libre de compuestos básicos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito llamar la atención sobre la Guía de la SIC que establece claramente que “*Si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁹ (énfasis fuera del texto). Asimismo, la Guía establece que “*en el examen de nivel inventivo se pueden combinar dos documentos del estado de la técnica, ó diferentes ejemplos de realización ó partes de un mismo documento, pero sólo si tal combinación fuese obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente*”¹⁰ (énfasis fuera del texto). Por lo tanto, y a la luz de lo expuesto previamente, Así, nada en el arte previo citado por la SIC enseña, motiva o siquiera

⁹ Ibid., sección 2.13.2, página 130.

¹⁰ Ibid., sección 2.13.6.1, página 136.

sugiere la composición farmacéutica en fase sólida aquí reivindicada. Los argumentos del Examinador sencillamente se enfocan en aseverar que la persona medianamente versada en la materia encontraría enseñanzas en el arte previo que le podrían indicar la solución del problema técnico, sin encontrar efectivamente dichas motivaciones.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que la composición farmacéutica en fase sólida aquí reclamada resulta ventajosa sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de desarrollar dicha composición específica.

ii) Finalmente, respecto a la materia reclamada en la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10), y en adición a los argumentos relacionados con D1 en los puntos anteriores, me permito señalar que D3 divulga una gran cantidad de moduladores del receptor S1P (similar a D1), los cuales tienen diferentes fórmulas y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos moduladores de S1P con diferentes excipientes farmacéuticos. De acuerdo con D3, las tabletas liofilizadas (página 21, línea 22) pueden comprender excipientes tales como gelatina, manitol, sorbitol o agentes endulzantes o saborizantes. Sin embargo, y similar a D1, D3 no divulga, enseña o siquiera sugiere que el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico no está en mezcla con un compuesto básico. D3 no enseña si los agentes endulzantes o saborizantes son compuestos ácidos o básicos, por ejemplo.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para 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 documentos.¹¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen 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**.¹² En el presente caso, y contrario a lo que analiza el Examinador, a la luz de las enseñanzas de D1 y D3, la persona medianamente versada en la materia habría desarrollado una composición farmacéutica como la de D3 con alguno de los miles de compuestos de D1. Sin embargo, dicha persona no habría podido llegar a la conclusión, a partir de D1 y D3, que el compuesto, en particular el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-

¹¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

¹² Ibíd. Sección 10.8.1

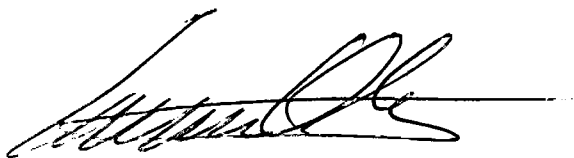
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico no puede estar en una mezcla con un compuesto básico y que debe estar en forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras como se reclama en la Reivindicación 7. Así, aunque se produjera una composición al combinar las enseñanzas de D1 y D3, dicha composición no sería la misma reclamada en la Reivindicación 7 y no podría exhibir las propiedades de estabilidad mejorada demostradas en el Capítulo Descriptivo, por lo que la composición reclamada reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador 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 en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéuticamente activo (“API”), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.
2. Una composición de la Reivindicación 1, en donde el API es la sal hemifumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico.
3. Una composición farmacéutica en fase sólida que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable y un ingrediente farmacéuticamente activo (“API”) como se define en las Reivindicaciones 1 y 2, en donde el API está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras.
4. Una composición de la Reivindicación 3 en donde las partículas tienen un X90 de 10 micras a 300 micras.
5. Una composición de cualquiera de las Reivindicaciones 3 o 4, la cual está en una forma de dosificación unitaria, y cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la Farmacopea Japonesa como entraron en vigor el 1 de enero de 2011.
6. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo (“API”) seleccionado a partir de los compuestos como se definen en cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) tiene una cristalinidad del 80 por ciento o más.
7. Una tableta que comprende una mezcla comprimida que consiste de ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes no básicos, estando el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de

partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras, en donde el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo no está en mezcla con un compuesto básico.

8. Una tableta de la Reivindicación 7, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemi-fumarato.

9. Una tableta de la Reivindicación 7 u 8, en donde las partículas mencionadas son cuando menos el 80 por ciento cristalinas.

10. Una tableta de la Reivindicación 7, 8 o de la Reivindicación 9, en donde la mezcla comprimida incluye un desecante, y se recubre con una barrera a la humedad.

11. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéuticamente activo ("API"), el cual es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-triflorometil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable, en donde el API está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos, está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 300 micras, y tiene una cristalinidad del 80% o más.
