

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMEF
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-025163- -00005-0000

Fecha: 2012-03-22 16:33:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: PI.-ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE EL COMPUESTO 5-(4-BROMOFENIL)-6-[2-(5-BROMOPIRIMIDIN-2-IL)OXIETOXI]-N-(PROPILSULFAMOIL)PIRIMIDIN-4-AMINA".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 08-025.163.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 6 de Enero de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **00119** con respecto al Título de la solicitud, a la presencia de una reivindicación referida a usos, y al Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan las mencionadas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

El Señor Examinador objeta el título de la solicitud en estudio señalando que este *"debe ajustarse al verdadero alcance de la invención, por ejemplo: Una composición farmacéutica estable que comprende el compuesto 5-(4-bromofenil)-6-[2-(5-bromopirimidin-2-il)oxietoxi]-N-(propilsulfamoil)pirimidin-4-amina"*.

En respuesta a este señalamiento, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud en cuestión para ajustarlo al verdadero alcance de la invención, como ha sido sugerido por el señor Examinador. De esta forma el nuevo título de la solicitud se lee como sigue:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ESTABLE QUE COMPRENDE EL COMPUESTO 5-(4-BROMOFENIL)-6-[2-(5-BROMOPIRIMIDIN-2-IL)OXIETOXI]-N-(PROPILSULFAMOIL)PIRIMIDIN-4-AMINA"

En conexión con lo anterior me permito resaltar que esta modificación está plenamente sustentada en las enseñanzas de la descripción de la solicitud, por ejemplo en la página 1, y por lo tanto el mencionado nuevo título refleja de manera

adecuada el verdadero alcance de la solicitud, superando de así la objeción que en este sentido presentó el Señor Examinador.

4. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**

De otra parte, el señor Examinador señala que la reivindicación 8 hace referencia al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de hipertensión arterial, y en consecuencia no es patentable de acuerdo a los Artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante **eliminar** la reivindicación 8 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con lo cual queda superada la objeción que a este respecto presentó el señor Examinador.

En conexión con lo anterior, me permito resaltar que la mencionada modificación no constituye de manera alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está eliminando del capítulo reivindicatorio la materia que se considera no patentable de acuerdo con las disposiciones legales de la Decisión Andina 486 de 2000.

Como consecuencia de lo anterior, el capítulo reivindicatorio ahora modificado queda constituido por **7 reivindicaciones**, las cuales se refieren a materia patentable y describen de manera clara y concisa la materia reclamada.

5. **NIVEL INVENTIVO**

Finalmente, el señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO 02/053557 (D1)** y **Banker G., Rhodes C., "Modern Pharmaceuticals", 2002, Fourth Edition, Revised and Expanded, Editorial Marcel Dekker, Inc. Capítulos 10 y 11, pags. 437-560. (D2).**

En relación con el documento D1 el señor Examinador señala que este documento divulga el compuesto de fórmula I contenido en la composición farmacéutica reclamada de la presente solicitud. Adicionalmente, indica que este documento menciona que el compuesto de fórmula I puede ser formulado en capsulas y tabletas en conjunto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Además, el señor Examinador manifiesta que *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el documento D1 son los componentes particulares de*

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

relleno, desintegrantes, tensioactivos y lubricantes presentados y discriminados en la reivindicación 1 de forma específica y no especificados en D1."

Por otro lado, ese Despacho señala que el documento D2 "divulga los excipientes que comúnmente se utilizan en la elaboración de comprimidos farmacéuticos, tales como lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (Página 449), Polivinilpirrolidona (Página 450), estearato de magnesio, glicolato de almidón y tensioactivos como el lauril sulfato de sodio (Capítulo 10, páginas 437-506).

Adicionalmente, el señor Examinador manifiesta que *"La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el documento D2 consiste en que no se especifica el uso de activo de fórmula I y el tensioactivo utilizado."*

Asimismo, ese Despacho afirma que *"el uso de polisorbato como tensioactivo no demuestra un efecto técnico diferente al del laurilsulfato de sodio también utilizado en los ejemplos de la descripción (Página 469)."*

Por ultimo, el señor Examinador resalta que es del conocimiento común las proporciones que cada uno de los excipientes reclamados pueden tener en las formulaciones sólidas (haciendo referencia a los documentos *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, pags: 132-133, 389-390, 611-612 y 701-702; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Volume 1, páginas 47-176.)

En consecuencia, el señor Examinador concluye que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, diseñaría una formulación farmacéutica del compuesto de fórmula I en forma sólida tales como cápsulas y tabletas, según lo establecido en D1 con los excipientes que se utilizan ampliamente en las formas farmacéuticas sólidas del los cuales se tiene amplio conocimiento según lo divulgado en D2, con el fin de obtener la composición reclamada. Por lo cual se considera obvia."*

En relación con lo anterior, me permito manifestar que las enseñanzas de los documentos citados no conducirían de manera obvia a la composición farmacéutica objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud, tal como se demostrará a continuación.

En primer lugar, me permito señalar que el documento D1 revela el compuesto de fórmula I y se refiere a métodos generales para hacer composiciones farmacéuticas, y el documento D2 revela excipientes generalmente usados para la preparación de tabletas. Pero **ni D1 ni D2 enseña el uso de un polisorbato para hacer una composición farmacéutica que contenga el compuesto de fórmula I tal como se revelada en la presente solicitud.**

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que la materia objeto de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio se refiere a una composición farmacéutica con una combinación particular de excipientes que no puede ser obvia para un experto en la materia teniendo en cuenta las revelaciones de los documentos D1 y D2 junto con los conocimientos comunes para la persona versada en la materia, como los revelados en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients* y en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet* anteriormente mencionados.

Para resaltar este hecho a continuación me permito presentar algunos Ejemplos Adicionales de la presente solicitud (Ejemplos A a M) y algunos Ejemplos de Referencia (ER0 a ER4) que ponen de manifiesto que la composición farmacéutica que es objeto de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión no podría haber sido obtenida de manera obvia por la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado del arte, D1 y D2, que se conocía hasta antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio, y por lo tanto la reivindicación 1 de la presente solicitud conlleva nivel inventivo:

EJEMPLOS ADICIONALES A a M:

Los Ejemplos adicionales A a M que se presentan a continuación se refieren a algunas realizaciones particulares de la composición farmacéutica objeto de la presente solicitud.

Los Ejemplos A a E fueron preparados siguiendo el proceso de granulado en estado húmedo que se muestra en el diagrama de flujo de la página 25 de la descripción de la presente solicitud:

Ejemplos A a E:

Tabletas de Compuesto de Fórmula I (70 mg)			
MATERIAL (NOMBRE QUÍMICO)		Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intra-granular	Compuesto de fórmula I	14.29	10.00
	Pharmatose 200M	55.51	38.86
	Avicel PH101	5.00	3.50
	Povidona K30	3.00	2.10
	Glicolato sódico de almidón	2.00	1.40
	Tween 80V	0.20	0.14
	Agua	Cantidad necesaria	Cantidad necesaria
Extra-granular	Avicel PH101	17.50	12.25
	Glicolato sódico de almidón	2.00	1.40
	Estearato de magnesio	0.50	0.35
Total		100.00	70.00

Los siguientes parámetros fueron usados para hacer las tabletas de 70 mg de las composiciones dadas en la tabla anterior:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Ejemplo No.	Calibración de Prensa	Dureza Promedio (Kp)	Grosor Promedio (mm)
A	19	1.81	3.348
B	21	7.11	2.944
C	23	8.10	2.875
D	25	8.56	2.864
E	27	8.85	2.886

Ejemplo F:

Consiste en tabletas de 70 mg que contienen 10 mg del compuesto de fórmula I, hechas como se muestra en el Ejemplo B antes mencionado, las cuales fueron recubiertas usando la metodología general de recubrimiento de tabletas con Opadry® AMB mencionado en la página 26 de la descripción de la solicitud en tramite.

Los parámetros de recubrimiento particulares son como se presentan a continuación (las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de tabletas no recubiertas):

% p/p objetivo para recubrimiento de tableta	4%
Peso de sólidos requerido para recubrir (g)	292
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerida (g)	1460

Ejemplo G:

Se refiere a tabletas de 70 mg que contienen 10 mg del compuesto de fórmula I, hechas como en el Ejemplo B anterior, las cuales fueron recubiertas usando la metodología general de recubrimiento de tabletas con Opadry® AMB mencionado en la página 26 de la descripción.

Los parámetros de recubrimiento particulares son como se presentan a continuación (las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de tabletas no recubiertas):

% p/p objetivo para recubrimiento de tableta	6%
Peso de sólidos requerido para recubrir (g)	438
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerida (g)	2190

Ejemplo H:

Consiste en tabletas de 70 mg que contienen 10 mg del compuesto de fórmula I, hechas como en el Ejemplo B anterior (que tienen un diámetro de 5 mm y un peso de 3.1 mm), las cuales fueron recubiertas usando la metodología general de recubrimiento de tabletas con EUDRAGIT® E PO mencionado en la página 26 de la descripción de la solicitud.

El tamaño del lote de tabletas no recubiertas fue de 500 g y las siguientes cantidades de EUDRAGIT® E PO, lauril sulfato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio y agua fueron usadas:

EUDRAGIT® E PO (g)	26.3
Laurel sulfato de sodio (g)	2.6
Acido Esteárico (g)	3.9
Estearato de Magnesio (g)	9.2
Agua	238.4

Ejemplo I:

Consiste en un lote de 1,5 Kg de tabletas de 70 mg que tienen la misma composición que aquellas de los Ejemplos A a E, las cuales fueron preparadas usando el proceso general de granulación húmeda descrita en la página 25 de la descripción de la solicitud actualmente en estudio.

Ejemplo J:

Consiste en un lote de 45 Kg de tabletas de 70 mg que tienen la misma composición que aquellas de los Ejemplos A a E, las cuales fueron preparadas usando el proceso general de granulación húmeda descrito en la página 25 de la descripción actualmente en estudio.

Ejemplo K:

Se refiere a tabletas de 70 mg que contienen 10 mg del compuesto de Fórmula I, hechas como en el Ejemplo J anterior, las cuales fueron recubiertas usando la metodología general de recubrimiento de tabletas con Opadry® AMB mencionado en la página 26 de la descripción actualmente en estudio.

Los parámetros de recubrimiento particulares son como se presentan a continuación (las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de tabletas no recubiertas):

3

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

% p/p objetivo para recubrimiento de tableta	4%
Peso de sólidos requeridos para recubrir (g)	292
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerida (g)	1460

La dureza promedio de las tabletas así obtenidas fue de 7,7 Kp.

Ejemplo L:

Consiste en tabletas de 70 mg que fueron preparadas usando el proceso de granulación húmeda descrito en la página 25 de la descripción actualmente en estudio, con los siguientes parámetros:

Tamaño del lote: 45 Kg

Tabletas de Compuesto de Fórmula I (70 mg)			
MATERIAL (NOMBRE QUÍMICO)		Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intra-granular	Compuesto de fórmula I	4.29	3.00
	Pharmatose 200M	65.51	45.86
	Avicel PH101	5.00	3.50
	Povidona K30	3.00	2.10
	Glicolato sódico de almidón	2.00	1.40
	Tween 80V	0.20	0.14
	Agua	Cantidad necesaria	Cantidad necesaria
Extra-granular	Avicel PH101	17.50	12.25
	Glicolato sódico de almidón	2.00	1.40
	Estearato de magnesio	0.50	0.35
Total		100.00	70.00

Ejemplo M:

Consiste en tabletas de 70 mg que contienen 3 mg del compuesto de Fórmula I, hechas como en el Ejemplo L anterior, las cuales fueron recubiertas usando la metodología general de recubrimiento de tabletas con Opadry® AMB mencionado en la página 26 de la descripción de la solicitud.

Los parámetros de recubrimiento particulares son como se presentan a continuación (las cantidades mencionadas para los sólidos y la solución de recubrimiento son tales que permiten el recubrimiento de un lote de 7300 g de tabletas no recubiertas):

% p/p objetivo para recubrimiento de tabletas	4%
Peso de sólidos requeridos para	292

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

recubrir (g)	
% p/p de solución de recubrimiento	20%
Peso de solución de recubrimiento requerida (g)	1460

La dureza promedio de las tabletas así obtenidas fue de 7,5 Kp.

Ahora bien, como una base de comparación para los Ejemplos adicionales A a M (que se refieren a algunas realizaciones particulares de la composición farmacéutica objeto de la presente solicitud) a continuación me permito presentar los Ejemplos de Referencia ER0 a ER4 que se refieren a composiciones farmacéuticas que también fueron intentadas por los inventores de la presente solicitud, las cuales son composiciones similares (mas no iguales) a las que son reclamadas por la solicitud en tramite:

EJEMPLOS DE REFERENCIA ER0 A ER4:

Todas las composiciones de los Ejemplos de Referencia ER0 a ER4 fueron preparadas usando el proceso general de granulación húmeda descrito en la página 25 de la descripción actualmente en estudio.

Ejemplo de Referencia ER0:

Tamaño del lote: 500 g

Tabletas de Compuesto de Fórmula I (250 mg)			
MATERIAL (NOMBRE QUÍMICO)		Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intra-granular	Compuesto de fórmula I	0.40	1.00
	Almidón 1500	74.55	186.375
	Avicel PH101	10.00	25.00
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00
	Tween 80V	0.05	0.125
	Agua	Cantidad necesaria	Cantidad Necesaria
Extra-granular	Avicel PH101	10.00	25.00
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00
	Estearato de magnesio	1.00	2.50
Total		100.00	250.00

Ejemplos de Referencia ER1 y ER2:

Tamaño del lote: 500 g.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Tabletas de Compuesto de Fórmula I (250 mg)					
MATERIAL (NOMBRE QUÍMICO)		Ejemplo de Referencia ER1		Ejemplo de Referencia ER2	
		Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intra-granular	Compuesto de fórmula I	0.40	1.00	0.40	1.00
	Pharmatose 200M	76.59	191.475	75.60	189.00
	Avicel PH101	5.00	12.50	5.00	12.50
	Povidona K30	3.00	7.50	3.00	7.50
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00	2.00	5.00
	Lauril Sulfato de sodio	0.01	0.025	1.00	2.50
	Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extra-granular	Avicel PH101	10.00	25.00	10.00	25.00
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00	2.00	5.00
	Estearato de magnesio	1.00	2.50	1.00	2.50
Total		100.00	250.00	100.00	250.00

Ejemplos de Referencia ER3 y ER4:

Tamaño del lote: 500 g.

Tabletas de Compuesto de Fórmula I (250 mg)					
MATERIAL (NOMBRE QUÍMICO)		Ejemplo de Referencia ER3		Ejemplo de Referencia ER4	
		Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)	Porcentaje Fórmula (%p/p)	Dosis Unitaria (mg)
Intra-granular	Compuesto de fórmula I	0.40	1.00	0.40	1.00
	Pharmatose 200M	76.60	191.50	76.55	191.375
	Avicel PH101	5.00	12.50	5.00	12.50
	Povidona K30	3.00	7.50	3.00	7.50
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00	2.00	5.00
	Tween 80V	0	0	0.05	0.125
	Agua	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria	Cantidad Necesaria
Extra-granular	Avicel PH101	10.00	25.00	10.00	25.00
	Glicolato sódico de almidón	2.00	5.00	2.00	5.00
	Estearato de magnesio	1.00	2.50	1.00	2.50
Total		100.00	250.00	100.00	250.00

Para continuar con este análisis me permito señalar que el Problema Técnico resuelto por la invención reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio es encontrar una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I que sea estable (véanse las páginas 1 y 2 de la memoria descriptiva) y que también tenga un buen perfil farmacocinético (véanse las líneas 6 a 8 de la página 21 de la descripción).

Así las cosas, me permito manifestar que en el curso del desarrollo de formulaciones farmacéuticas que resolvieran dicho Problema Técnico los inventores tuvieron numerosas dificultades antes de poder encontrarlas. A este respecto, en primer lugar, el solicitante manifiesta que **el uso de combinaciones de excipientes comunes llevó a formulaciones que en la práctica no podían ser usadas para administración oral**. Por ejemplo, **el solicitante señala que la composición del Ejemplo de Referencia ER0 (que contiene Almidón 1500) no permitió la formación de gránulos robustos y por lo tanto no puede ser usada para resolver el Problema Técnico que busca solucionar la presente solicitud, a pesar que, como la persona versada en la materia lo reconocerá, la composición de ER0 es muy similar a la composición de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio.**

Adicionalmente, **el solicitante desea señalar que aunque el compuesto de fórmula I usado en los ensayos de formulación tenía siempre una pureza mayor que 99.5%** (es decir, contenía menos de 0.5% de sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I), **la estabilidad de las formulaciones que podían ser obtenidas con varias combinaciones de excipientes fue insuficiente hasta que eventualmente fue encontrada la combinación apropiada de excipientes en las proporciones correctas**. Para señalar este hecho a continuación se presentan los resultados experimentales obtenidos de la prueba de estabilidad de las composiciones de los Ejemplos de Referencia ER1 a ER4 después de 15 semanas almacenados a 40°C con 75% de humedad relativa (ensayo mencionado en las líneas 1 a 7 de la página 18 de la descripción):

Ejemplo de Referencia No.	Sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I encontradas después de 15 semanas de almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa
ER1	5.76 %
ER2	6.20 %
ER3	8.48 %
ER4	5.14 %

Como la persona versada en la materia podrá apreciar de la tabla anterior, la degradación del compuesto de fórmula I es muy importante en las formulaciones de los Ejemplos de Referencia ER1 a ER4 para alcanzar el grado de estabilidad más preferido del compuesto de fórmula I, en el cual el 95% del contenido inicial del compuesto de fórmula I es mantenido (véanse las líneas 23 a 29 de la página 17 de la descripción), en otras palabras, cuando son formadas el 5% (o menos) de sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I.

Sin embargo, **aunque en las composiciones de los Ejemplos de Referencia ER1 y ER2 casi todos los componentes de la formulación (al igual que el contenido de cada uno en la misma) son aquellos que están presentes en la composición farmacéutica reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud, dichas composiciones de ER1 y ER2 no pueden lograr el grado de**

estabilidad más preferido del compuesto de fórmula I en la composición (en el que el 95% del contenido inicial del compuesto de fórmula I es mantenido) dado que en ER1 y ER2 se utiliza como tensoactivo el lauril sulfato de sodio en vez del polisorbato que se utiliza en la composición farmacéutica de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio, el cual le permite a dicha composición objeto de la presente solicitud lograr el grado de estabilidad más preferido del compuesto de fórmula I en la composición.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que el uso de polisorbato como tensoactivo si tiene un efecto técnico diferente al del lauril sulfato de sodio que también se utiliza en los ejemplos de la descripción de la solicitud en estudio, todas vez que la composición farmacéutica que se reclaman en la reivindicación 1 (de la solicitud en cuestión) que contiene de 0.1% a 3% de un polisorbato como agente tensoactivo hace más estable el compuesto de fórmula I que aquellas composiciones en donde el surfactante es lauril sulfato de sodio.

Adicionalmente, la persona versada en la materia notará de los resultados de la tabla anterior que el incremento de la cantidad de surfactante del Ejemplo de Referencia ER1 a la del Ejemplo de Referencia ER2 tiene un impacto negativo sobre la estabilidad del compuesto de fórmula I, ya que el incrementar el contenido de lauril sulfato de sodio de 0.01 % (p/p) a 1.00 % (p/p) incrementó el contenido de sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I de 5.76 % a 6.20 %. Por lo tanto, aún cuando la estabilidad del compuesto de fórmula I parece un poco mejor para el Ejemplo de Referencia ER4, en donde el surfactante polisorbato (tween 80) está presente en una cantidad de 0.05% en peso con base en el peso total de la composición farmacéutica, la persona versada en la materia no podría haber esperado que el incremento de la cantidad de polisorbato pudiera permitir una formulación más estable.

A pesar de la anterior situación, después de numerosos ensayos los inventores encontraron que las composiciones farmacéuticas que se reclaman en la reivindicación 1 (que contienen de 0.1% a 3% de un polisorbato como agente tensoactivo) de manera sorprendente no solo tenían el nivel de estabilidad que se buscaba sino que también tenían un buen perfil farmacocinético.

En este sentido, y en contraste con los resultados obtenidos para los Ejemplos de Referencia antes presentados, la composición farmacéutica del Ejemplo I mostró los siguientes resultados experimentales en el ensayo de estabilidad después de almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa:

Tiempo de almacenamiento	Sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I encontradas bajo almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa
--------------------------	--

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

1 mes	0.07%
2 meses	0.10%
3 meses	0.14%

Además, para las tabletas del Ejemplo K se obtuvieron los siguientes resultados de la prueba de estabilidad (el experimento se realizó por duplicado y los valores indicados son el valor promedio de los resultados obtenidos):

Tiempo de almacenamiento	Sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I encontradas bajo almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa
3 meses	0.07%
6 meses	0.10%

Igualmente, para las tabletas del Ejemplo M se obtuvieron los siguientes resultados de la prueba de estabilidad (el experimento se realizó por duplicado y los valores indicados son el valor promedio de los resultados obtenidos):

Tiempo de almacenamiento	Sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I encontradas bajo almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa
3 meses	0.08%
6 meses	0.23%

Adicionalmente, los perfiles de disolución de las tabletas del Ejemplos I, del Ejemplo K o del Ejemplo M (obtenidos usando el método descrito en las páginas 36 a 41 de la descripción de la solicitud) son satisfactorios aun si las tabletas son almacenadas varios meses a 40°C con 75% de humedad relativa.

En este sentido, los resultados de esta prueba de disolución pueden ser resumidos como se muestra a continuación:

Resultados para las tabletas del Ejemplo I:

Tiempo de Almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa	% de compuesto de fórmula I disuelto después de (rango de valores encontrados)					
	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Ninguno	45 (36-63)	91 (88-96)	102 (98-105)	110 (105-114)	107 (102-112)	105 (101-109)
1 mes	41 (35-48)	87 (84-91)	103 (95-115)	114 (98-133)	112 (98-129)	111 (97-124)
2 meses	40 (36-43)	62 (58-65)	73 (68-80)	86 (81-92)	90 (86-96)	92 (86-100)
3 meses	51 (49-52)	64 (56-68)	72 (70-75)	82 (80-86)	86 (84-88)	87 (82-90)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Resultados para las tabletas del Ejemplo K:

Tiempo de Almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa	% de compuesto de fórmula I disuelto después de (rango de valores encontrados)					
	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Ninguno	46 (41-52)	76 (74-79)	86 (81-91)	94 (89-98)	96 (89-100)	96 (91-100)
3 meses	56 (47-66)	83 (82-86)	89 (83-92)	94 (90-99)	96 (91-99)	96 (91-101)
6 meses	61 (57-65)	83 (79-88)	88 (83-94)	96 (92-101)	96 (91-100)	97 (92-101)

Resultados para las tabletas del Ejemplo M:

Tiempo de Almacenamiento a 40°C con 75% de humedad relativa	% de compuesto de fórmula I disuelto después de (rango de valores encontrados)					
	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Ninguno	45 (42-49)	81 (78-86)	90 (87-94)	96 (93-100)	98 (95-101)	98 (96-101)
3 meses	39 (35-43)	84 (82-88)	90 (88-92)	94 (91-96)	94 (92-97)	94 (91-97)
6 meses	39 (34-43)	79 (77-83)	86 (84-89)	91 (87-94)	91 (88-93)	91 (88-93)

Dichos Ejemplos y pruebas anteriormente presentadas ponen de manifiesto que si ciertos componentes de la composición reclamada por la reivindicación 1 de la solicitud en estudio fueran eliminados o remplazados por otros que la persona versada en la materia podría pensar son equivalentes, la composición farmacéutica obtenida tendría propiedades alteradas que harían la composición menos estable y/o inadecuada para ciertos tipos de formulaciones (tabletas o gránulos). Por ejemplo, al sustituir el tensoactivo polisorbato tween 80 del Ejemplo de Referencia ER4 por otro tensoactivo que la persona versada en la materia podría considerar como equivalente al polisorbato, tal como el lauril sulfato de sodio que contienen las composiciones de los Ejemplos de Referencia ER1 y ER2, se incrementa la inestabilidad del compuesto de fórmula I. Al sustituir el polisorbato por lauril sulfato de sodio la cantidad de sustancias relacionadas al compuesto de fórmula I en el ensayo de estabilidad descrito anteriormente, pasa de 5.14% en el Ejemplo de Referencia ER4 (con polisorbato) a 5.76% y 6.20% en los Ejemplos de Referencia ER1 y ER2 (con lauril sulfato de sodio).

Así las cosas, me permito señalar que fue necesaria una gran cantidad de experimentación (y no simplemente experimentación rutinaria) y esfuerzos inventivos

para obtener una formulación suficientemente estable del compuesto de Fórmula I con un perfil de disolución aceptable (tal como el mostrado en la Figura 1 de la solicitud de patente en trámite).

Adicionalmente, me permito manifestar que **no hay nada en el documento D1 que enseñara o sugiriera a la persona versada en la materia cuál combinación específica de excipientes funcionaria para formular el compuesto de Fórmula I**, dado que el documento D1 revela el compuesto de Fórmula I y métodos generales para obtener formulaciones del mismo, pero **D1 no enseña cual o cuales combinaciones particulares de excipientes deben ser retenidos a fin de obtener una composición suficientemente estable del compuesto de fórmula I con un perfil de disolución aceptable.**

A lo anterior se suma el hecho demostrado anteriormente, que **la eliminación o sustitución de componentes de la composición por otros similares así como las proporciones de cada componente dentro de la composición, trae consecuencias directas sobre la estabilidad del compuesto de Fórmula I o la posibilidad de usar la composición para elaborar tabletas o gránulos, por lo cual la formulación de una composición farmacéutica que contenga el compuesto de fórmula I que sea estable, que tenga un perfil de disolución aceptable y que pueda ser usada para la elaboración de tabletas o gránulos (como la composición objeto de la presente solicitud) no podría haber sido lograda simplemente con el uso de excipientes comúnmente usados en la preparación de tabletas o capsulas en las proporciones que las persona versada en la materia conoce del estado del arte.**

Por otra parte, las enseñanzas del Documento D2 son muy generales y en realidad no son aplicables a cualquier compuesto. La persona versada en la materia reconocerá que cada compuesto tiene sus propias propiedades fisicoquímicas, las cuales lo hacen único en términos de posibilidades de formularlo de manera adecuada. Asimismo, el experto en la materia estará de acuerdo en que ciertas combinaciones de excipientes que pueden funcionar muy bien para muchos compuestos pueden no funcionar para otros compuestos; las razones pueden ser que las composiciones que contienen estos compuestos particulares se vuelven inestables (se degradan muy rápido), o son inadecuadas para ciertas formas farmacéuticas (por ejemplo no tiene las propiedades fisicoquímicas apropiadas para proporcionar tabletas o gránulos de resistencia mecánica suficiente), o no satisfacen el perfil de liberación deseado.

Por lo tanto, **las revelaciones de D2 en realidad no son suficientes para enseñar a la persona versada en la materia cuál solución técnica debe ser usada para un compuesto particular (tal como el compuesto de Fórmula I contenido en la composición farmacéutica de la reivindicación 1 de la presente solicitud) y algunos experimentos rutinarios con formulaciones**

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

estándar de ese compuesto no ofrecería el resultado deseado como se ha demostrado anteriormente.

En consecuencia, la persona versada en la materia reconocerá que la composición farmacéutica del compuesto de fórmula I que es objeto de la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que **nada en D1 ni en D2 le enseña o sugiere a la persona del oficio normalmente versada en la materia las combinaciones particulares de excipientes que permiten obtener una composición farmacéutica estable del compuesto de fórmula I y que además tiene un buen perfil de disolución, tal como la composición reclamada por la presente solicitud.**

Adicionalmente, para el experto en la materia será evidente que los documentos D1 y D2 tampoco pueden conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener de manera obvia la composición farmacéutica que se reclama en la presente solicitud, toda vez que si dichos documentos D1 y D2 no pueden sugerir las combinaciones particulares de excipientes que deben ser usados, mucho menos podrían enseñar o sugerir las proporciones de cada componente en la composición.

Sumado a lo anterior, me permito manifestar que la composición de la reivindicación 1 de la presente solicitud no puede ser obvia a partir de las enseñanzas generales de los documentos D1 y D2 debido a que dada la gran cantidad de opciones que la persona versada en la materia encontraría en el estado del arte para formular el compuesto de fórmula I, dicha persona no podría haber encontrado de manera obvia la composición que se reclama en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio con base en las composiciones generales de D1, los excipientes generalmente usados para la preparación de tabletas revelados en D2 y el conocimiento general del campo de formulaciones farmacéuticas que la persona versada en la materia debe tener (como el mostrado en los documentos *Handbook of Pharmaceutical Excipients* y *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*)

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De esta forma, para el caso que nos compete, claramente **a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no "saltan a la vista de manera clara y directa" una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I que tenga específicamente los mismos componentes que contiene la composición que es objeto de la presente invención, así como tampoco a partir de estos documentos D1 y D2 "salta a la vista de manera clara y directa" las proporciones que cada componente debe tener dentro de dicha composición.**

Adicionalmente, **a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 tampoco se tiene "certeza clara y manifiesta" de que una composición como la reclamada por la presente solicitud pudiera ser una composición estable, que además tuviera un buen perfil de disolución y que pudiera ser usada para la elaboración de tabletas o gránulos. En este sentido, me permito señalar que muchas de las composiciones que la persona versada en la materia pudo haber intentado no podrían ser usadas en la práctica (véase por ejemplo el Ejemplo de Referencia ER0) o habrían sido inestables (véanse por ejemplo los Ejemplos de Referencia ER1 a ER4). Por lo tanto, la materia de la reivindicación 1 de la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.**

En vista de lo anterior, es evidente que la materia de la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión conlleva nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 que constituyen el estado del arte más próximo a la presente invención.

Finalmente, me permito señalar que debido a que las reivindicaciones 2 a 7 del capítulo reivindicatorio ahora modificado son dependientes de la reivindicación 1, estas reivindicaciones también conllevan nivel inventivo frente a las revelaciones de los documentos D1 y D2.

6. Anexo me permito presentar Copia de las páginas **42 a 43** que corresponden al capítulo reivindicatorio ahora modificado que consta de **7** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

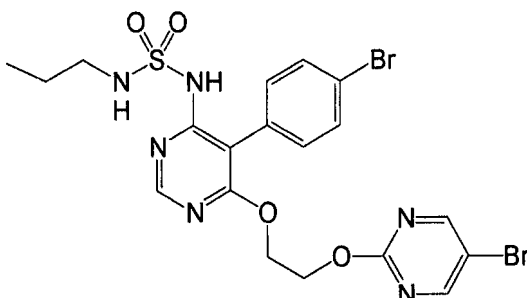
El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: CC 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 3715 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. 09 MAR 2012
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA(EL) COMPARECIENTE

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, **CARACTERIZADA** porque comprende:

a) un compuesto de la fórmula I como está dibujada a continuación,



o una sal, solvato, hidrato o forma morfológica farmacéuticamente aceptable de éste, en una cantidad total de hasta el 50% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

b) un relleno, que consiste de lactosa monohidratada con celulosa microcristalina, en una cantidad total de 10 a 95% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

c) un desintegrante, que consiste en glicolato sódico de almidón o una combinación de glicolato sódico de almidón y polivinilpirrolidona, en una cantidad total de 1 a 20% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

d) un agente tensoactivo, que consiste en un polisorbato, en una cantidad total de 0,1 a 3% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica, y

e) un lubricante, que consiste en estearato de magnesio, en una cantidad total de 0,05 a 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque el polisorbato está presente en una cantidad total de hasta 0,1 a 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, **CARACTERIZADA** porque el polisorbato es polisorbato 80.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **CARACTERIZADA** porque el glicolato sódico de almidón o la combinación de glicolato sódico de almidón y polivinilpirrolidona, está presente en una cantidad total de 2 a 10% en peso basada en la cantidad total de la composición farmacéutica.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **CARACTERIZADA** porque el estearato de magnesio, está presente en una cantidad total de entre 0,1 a 1% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **CARACTERIZADA** porque tiene la forma de una cápsula.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **CARACTERIZADA** porque tiene la forma de una tableta.