

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-236457- -7	FECHA:	2014-10-29 09:24:14
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	13
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 13-236457- -7
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 13642
 Folios: 13

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/IB2011/001842				
Fecha de Presentación Internacional	10/08/2011				

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:	Radicado No. 13-236457-00000-0000	04/Octubre/2013
	Radicado No. 13-236457-00006-0000	12/Agosto/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-236457-00000-0000	04/Octubre/2013
	Radicado No. 13-236457-00002-0000	05/Diciembre/2013
Oposiciones:	Radicado No. 13-236457-00004-0000	Lafrancol 13/Marzo/2014
Prioridad:	GB 1103860.1	07/Marzo/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta 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 10 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. En el presente caso se tiene en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "Formulación que comprende derivado de fenilaminopirimidina como agente activo".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar formas de dosificación orales capaces de dar buena disponibilidad y niveles terapéuticos óptimos en sangre del fármaco (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-benzamida (NRC-AN-019), sus sales y polimorfos, ya que éste presenta dificultades específicas en relación con su administración oral, con respecto a su solubilidad, biodisponibilidad y variabilidad en la respuesta a la dosis del paciente.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) Una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)fenil]benzamida (NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) Una fase lipofílica;
- (c) Por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y
- (d) Un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/444, A61K 9/08, A61K 9/107, A61K 9/14, A61K 9/48.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa y no permite determinar el alcance de la solicitud porque reclama una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-il-amino)fenil]benzamida (NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una fase lipofílica, por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable y un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable, sin establecer un rango de proporciones para el principio activo, la composición de la fase lipofílica y las proporciones de sus componentes, los tensioactivos incluidos en la composición y sus proporciones y las posibilidades de solventes miscibles con agua y sus proporciones, lo cual genera una gran cantidad de posibles composiciones, muchas de las cuales no cuentan con soporte descriptivo. Se recuerda al solicitante que una composición debe ser caracterizada por sus componentes y las proporciones de éstos en la composición. Se sugiere modificar la reivindicación de tal manera que sea concisa y se encuentre totalmente soportada en la descripción.

La reivindicación 2 no es concisa porque los rangos de proporciones de los componentes presentes en la composición son demasiado amplios, generando una gran cantidad de posibles composiciones muchas de las cuales no se encuentran soportadas en la descripción y no presentarán el mismo efecto, por ejemplo, todas las composiciones presentadas en los ejemplos comprenden un rango de porcentajes de principio activo entre 0.5% y 1.3% p/p y no entre 0.1% y 20% p/p como se reclama. Se sugiere modificar la reivindicación de tal manera que el rango de porcentajes de los componentes se encuentre enteramente soportado en la descripción y permita determinar claramente el alcance de la solicitud.

La reivindicación 3 se refiere al compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida como NCR-AN-019 que es un código de laboratorio. Se sugiere referirse el compuesto por su nombre químico.

La reivindicación 4 no es concisa porque se refiere a los componentes de la fase lipofílica de forma general como un triglicérido, un di-glicérido, un mono-glicérido, un ácido graso, un derivado de un ácido graso, o una mezcla de los mismos, lo cual genera una gran cantidad de posibilidades no soportadas en la descripción, haciendo imposible determinar el alcance de la solicitud. Se sugiere restringir la reivindicación a las posibilidades efectivamente soportadas en la descripción, indicando las proporciones de los componentes.

La reivindicación 5 no es concisa porque señala que la composición farmacéutica comprende un ácido graso de cadena larga, sin establecer el largo de la cadena. Se sugiere restringir la reivindicación a los ácidos grasos efectivamente soportados en la descripción.

La reivindicación 8 no es concisa porque no establece cuales son los agentes tensioactivos principales o los co-agentes tensioactivos incluidos, de acuerdo a lo soportado en la descripción. Se sugiere establecer claramente las posibilidades de agentes tensioactivos principales y co-agentes tensioactivos de acuerdo a lo efectivamente soportado en la descripción, de tal manera que se pueda determinar claramente el alcance de la solicitud.

La reivindicación 10 no es concisa porque reclama un rango demasiado amplio de posibilidades para la cantidad de co-agente tensioactivo. Se sugiere restringir el rango haciendo una generalización razonable de lo soportado en los ejemplos.

La reivindicación 11 no es concisa porque no menciona las posibilidades de polioxilglicéridos incluidos de acuerdo a lo soportado en la descripción. Se sugiere modificar la reivindicación mencionando las posibilidades de polioxilglicéridos de tal manera que sea concisa y se encuentre totalmente soportada en la descripción.

La reivindicación 12 no es clara y se refiere a un resultado a alcanzar ya que se refiere a la función del solvente miscible con agua dentro de la composición. Se sugiere eliminarla del capítulo reivindicatorio.

La expresión “preferentemente” o “muy preferiblemente” a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación, haciendo de esta manera que el capítulo reivindicatorio carezca de claridad y concisión. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en reivindicaciones dependientes de las reivindicaciones que mencionan las características técnicas esenciales.

La reivindicación 19 no es concisa porque no establece claramente cuál es el solvente miscible con agua, los componentes de la fase lipofílica, el agente tensioactivo y el co-agente tensioactivo. Se sugiere establecer las posibilidades para cada uno de dichos componentes de acuerdo a lo soportado en la descripción, de tal manera que sea posible determinar con precisión el alcance de la solicitud.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

1. Afirma el oponente que no existe ninguna novedad sobre las composiciones reclamadas y mucho menos nivel inventivo, porque las composiciones y formulaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel

inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Señala el oponente que con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Imatinib, es imprescindible manifestar que no puede -la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y formulaciones farmacéuticas reclamadas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico y para esto hace referencia a las menciones realizadas sobre la molécula imatinib en "The Merck Index", y señala que puede observarse que el principio activo Imatinib se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable y que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, No. EP 564409 y US 5521184 (Año 1993 y 1996) respectivamente, y que por consiguiente no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y formulaciones farmacéuticas útiles para mejorar la biodisponibilidad destinada para auto-emulsificación al hacer contacto con el fluido gastrointestinal, y para tratamiento contra la leucemia mieloide crónica como inhibidor de tirosina quinasa de BCR-ABL y contra tumores como cáncer de cabeza, cuello y próstata y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas.

2. Establece el oponente que además la presente solicitud pretende patentar una forma cristalina, y que dichos polimorfos no se consideran patentables a la luz de la normatividad andina, por lo cual la presente solicitud carece totalmente de los requisitos para acceder a tales beneficios. Señala el oponente que el polimorfismo es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido, por lo cual no se crean, sino que se descubren, y bajo este entendido, resulta claro que la Decisión 486 prohíbe expresamente en el numeral a) de su artículo 15, el patentamiento de los descubrimientos, considerando que los mismos no se consideran invenciones.
3. Finalmente, señala el oponente que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en los documento citados en el informe de búsqueda internacional: WO2006/027795, US2009/227611, WO2009/109867, US2008/306100 y "Antitumor activity of NRC-AN-019 in a pre-clinical breast cancer model", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY vol. 39, no. 3, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 641-648.

Respuestas del Solicitante

El solicitante no se pronunció respecto a la oposición presentada.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho aclara que la composición reclamada no comprende imatinib como señala el señor oponente, sino que comprende el compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida. Por otro lado, las reivindicaciones se encuentran dirigidas a una composición caracterizada no únicamente por comprender el mencionado compuesto, sino por comprender también, una fase lipofílica, por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable y un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable, características técnica que no son divulgadas por el libro The Merck Index, ni por las patentes EP 564409 y US 5521184 citadas en el mismo.

Respecto al documento WO2006/027795, éste divulga el compuesto presente en la composición de la presente solicitud y de fórmula general las composiciones que lo contienen. El documento citado por el oponente no divulga, ni sugiere composiciones

como las reclamadas en la presente composición, por lo tanto la citada anterioridad no afecta la novedad, ni afecta por si solo el nivel inventivo de la composición de la presente solicitud.

El documento US2009/227611 divulga la forma cristalina III del compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida y su método de obtención, el citado documento no hace referencia a composiciones autoemulsificables que lo comprendan y en consecuencia no afecta la novedad, ni afecta por si solo el nivel inventivo de la composición reclamada.

El documento WO2009/109867 divulga las formas cristalinas I, II y III del compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida y su método de obtención, el citado documento no hace referencia a composiciones autoemulsificables que comprendan las formas cristalina mencionadas y en consecuencia no afecta la novedad, ni afecta por si solo el nivel inventivo de la composición reclamada.

El documento US2008/306100 divulga el compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida y sus formas cristalinas I, II y III y las composiciones que lo contienen, el citado documento no hace referencia a composiciones autoemulsificables que comprendan el compuesto mencionado y en consecuencia no afecta la novedad, ni afecta por si solo el nivel inventivo de la composición reclamada.

Finalmente, el documento “Antitumor activity of NRC-AN-019 in a pre-clinical breast cancer model” tampoco enseña la manera de preparar composiciones auto-emulsionables del compuesto (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida y no puede afectar la novedad, ni el nivel inventivo de la composición reclamada.

Los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad, ni por si solos, el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; sin embargo, el documento US2008306100 se usará durante el examen de patentabilidad.

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 prioridad: Marzo 7 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9906024	Self-emulsifying formulation for lipophilic compounds	11/Febrero/1999
D2	US20080306100	Phenylaminopyrimidine derivatives as inhibitors of bcr-abl kinase	11/Diciembre/2008
D3	Biomedicine & Pharmacotherapy 58 (2004) 173–182	Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs	Abril/2004

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19990211&CC=WO&NR=9906024A1&KC=A1

Divulga una composición farmacéutica autoemulsificable para administración oral de fármacos lipofílicos que mejora su biodisponibilidad oral, que comprende (Resumen; Reiv. 1):

- Un fármaco lipofílico farmacéuticamente aceptable;
- Una mezcla de diglicérido y monoglicérido en un proporción de desde alrededor de 9:1 a alrededor de 6:4 en peso (diglicerido:monoglicérido) donde el diglicérido

- y monoglicérido son ésteres de ácido graso de glicerol mono- o di- insaturados teniendo una cadena de 16 a 22 carbonos;
- c) Uno o más solventes farmacéuticamente aceptables (propilenoglicol, polipropileno glicol, polietileno glicol (PEG300, 400, 600, etc), glicerol, etanol, triacetina, dimetil isosorbida, glicofurool, carbonato de propileno, agua, dimetil acetamida o sus mezclas), y
 - d) Uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables (Resumen; Reiv. 1).

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20081211&CC=US&NR=2008306100A1&KC=A1

Divulga el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida, sus formas cristalinas y las composiciones que lo contienen (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006]).

D3
Enseña sistemas de entrega de fármacos auto-emulsificables (SEDDS) para mejorar la entrega oral de fármacos lipofílicos (título). La anterioridad enseña que la entrega oral de fármacos hidrofóbicos presenta un reto mayor a causa de la baja solubilidad acuosa de tales compuestos (resumen). El documento D3 revela que SEDDS son mezclas de aceites, surfactantes, solventes y co-solventes/surfactantes, los cuales pueden ser usados para el diseño de formulaciones con el fin de mejorar la absorción oral de fármacos altamente lipofílicos (resumen). La anterioridad sugiere el uso de aceites para aquellas composiciones SEDDS para solubilizar cantidades marcadas de fármacos lipofílicos y puede incrementar la fracción de fármaco lipofílico transportada vía sistema linfático intestinal de este modo incrementando su absorción en el tracto gastrointestinal (Tab. 1 y Págs. 174 – 176). El documento D3 enseña que el ácido oleico es un lípido de elección (Tab. 1) y adicionalmente, enseña el uso de surfactantes para prevenir la precipitación del fármaco en el lumen gastrointestinal y mantener el fármaco solubilizado por un periodo prolongado de tiempo en el sitio de la absorción (Pág. 175 y Tabs. 1 y 2) tales como cremophor EL y labrasol®.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

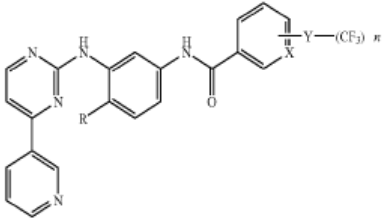
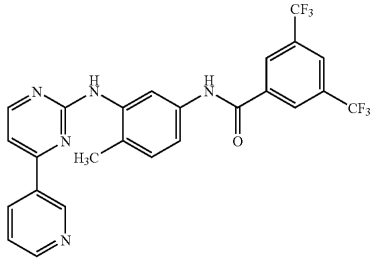
Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica para administración oral que comprende:

- (a) Una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida (NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) Una fase lipofílica;
- (c) Por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y
- (d) Un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica para administración oral que comprende:	Una composición farmacéutica para administración oral que comprende (Resumen; Reiv. 1):	Una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, la composición comprendiendo (Reiv. 33):
(a) Una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida	a) Un fármaco lipofílico farmacéuticamente aceptable (Resumen; Reiv. 1).	Un compuesto de la fórmula I:

Características esenciales	D1	D2
(NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;		(I)  Formula-I  Development code: AN-019 (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006])
(b) Una fase lipofílica;	(b) Una mezcla de diglicérido y monoglicérido en un proporción de desde alrededor de 9:1 a alrededor de 6:4 en peso (diglicerido:monoglicérido) donde el diglicérido y monoglicérido son ésteres de ácido graso de glicerol mono- o di- insaturados teniendo una cadena de 16 a 22 carbonos (Resumen; Reiv. 1),	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).
(c) Por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y	(d) Uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables (Resumen; Reiv. 1), y	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).
(d) Un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.	(c) Uno o más solventes farmacéuticamente aceptables (propilenoglicol, polipropileno glicol, polietileno glicol (PEG300, 400, 600, etc), glicerol, etanol, triacetina, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil acetamida o sus mezclas) (Resumen; Reiv. 1).	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 divulga una composición farmacéutica autoemulsificable para administración oral de fármacos lipofílicos que mejora su biodisponibilidad oral, que comprende (Resumen; Reiv. 1):

- a) Un fármaco lipofílico farmacéuticamente aceptable;
- b) Una mezcla de diglicérido y monoglicérido en un proporción de desde alrededor de 9:1 a alrededor de 6:4 en peso (diglicerido:monoglicérido) donde el diglicérido y monoglicérido son ésteres de ácido graso de glicerol mono- o di- insaturados teniendo una cadena de 16 a 22 carbonos;
- c) Uno o más solventes farmacéuticamente aceptables (propilenoglicol, polipropileno glicol, polietileno glicol (PEG300, 400, 600, etc), glicerol, etanol, triacetina, dimetil isosorbida, glicofurol, carbonato de propileno, agua, dimetil

- acetamida o sus mezclas), y
- d) Uno o más surfactantes farmacéuticamente aceptables (Resumen; Reiv. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 consiste en que el documento D1 no divulga una composición que comprenda específicamente el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se la composición de la presente solicitud que mejora la biodisponibilidad oral del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de administración oral divulgadas en el documento D1 para obtener una composición oral que mejore la biodisponibilidad del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida”.

Sin embargo, el documento D2 divulga el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida, sus formas cristalinas y las composiciones que lo contienen (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce que el fármaco 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida divulgado en el documento D2 es un fármaco lipofílico, se vería motivada por la información divulgada en el documento D1, que divulga composiciones para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos lipofílicos de diferente tipo (reiv. 2), a incluir el mencionado fármaco en una composición como la revelada en el documento D1, con la expectativa razonable de mejorar su biodisponibilidad tras administración oral. Por lo cual se considera obvia.

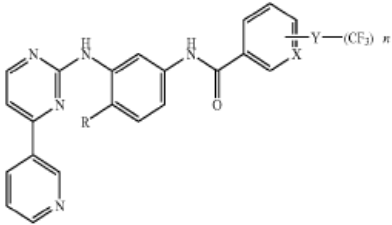
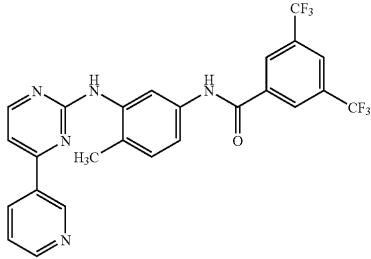
Frente a los documentos D2 y D3

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica para administración oral que comprende:

- Una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida (NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- Una fase lipofílica;
- Por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y
- Un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.

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

Características esenciales	D3	D2
Una composición farmacéutica para administración oral que comprende:	Un sistema de entrega oral de fármacos(Resumen):	Una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, la composición comprendiendo (Reiv. 33):
a) Una cantidad terapéuticamente efectiva de (3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida (NCR-AN-019) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;	a) Un fármaco lipofílico (resumen)	Un compuesto de la fórmula I:

Características esenciales	D3	D2
		(I)  Formula-I  Development code: AN-019 (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006])
(b) Una fase lipofílica;	(b) Mezcla de aceites (resumen)	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).
(c) Por lo menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y	(d) Uno o más surfactantes (resumen)	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).
(d) Un solvente miscible con agua farmacéuticamente aceptable.	(c) Uno o más solventes (resumen)	Y un vehículo farmacéuticamente aceptable (Reiv. 33).

Los documentos D3 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D3 enseña sistemas de entrega de fármacos auto-emulsificables (SEDDS) para mejorar la entrega oral de fármacos lipofílicos (título). La anterioridad establece que la entrega oral de fármacos hidrofóbicos presenta un reto mayor a causa de la baja solubilidad acuosa de tales compuestos (resumen). El documento D3 revela que SEDDS son mezclas de aceites, surfactantes, solventes y co-solventes/surfactantes, los cuales pueden ser usados para el diseño de formulaciones con el fin de mejorar la absorción oral de fármacos altamente lipofílicos (resumen). La anterioridad sugiere el uso de aceites para las composiciones SEDDS para solubilizar cantidades marcadas de fármacos lipofílicos, para incrementar la fracción de fármaco lipofílico transportada vía sistema linfático intestinal de este modo incrementando su absorción en el tracto gastrointestinal (Tab. 1 y Págs. 174 – 176). El documento D3 enseña que el ácido oleico es un lípido de elección (Tab. 1) y adicionalmente, enseña el uso de surfactantes para prevenir la precipitación del fármaco en el lumen gastrointestinal y mantener el fármaco solubilizado por un periodo prolongado de tiempo en el sitio de la absorción (Pág. 175 y Tabs. 1 y 2) tales como cremophor EL y labrasol®.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D3 consiste en que el documento D3 no divulga una composición que comprenda específicamente el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se la composición de la presente solicitud que mejora la biodisponibilidad oral del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de administración oral divulgadas en el documento D3 para obtener una composición oral que mejore la

biodisponibilidad del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida”.

Sin embargo, el documento D2 divulga el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida, sus formas cristalinas y las composiciones que lo contienen (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, que conoce que el fármaco 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida divulgado en el documento D2 es un fármaco lipofílico, se vería motivada por la información divulgada en el documento D3, que divulga composiciones para mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos lipofílicos de diferente tipo (resumen), a incluir el mencionado fármaco en una composición como la revelada en el documento D3, con la expectativa razonable de mejorar su biodisponibilidad tras administración oral. Por lo cual se considera obvia.

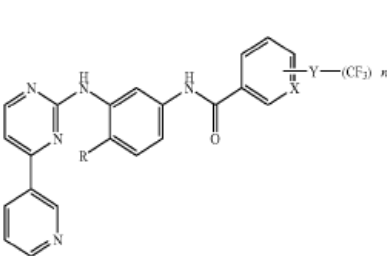
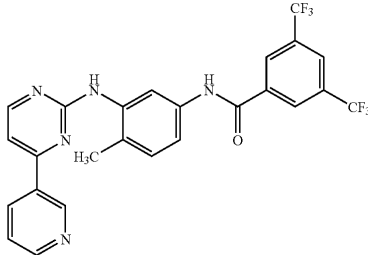
Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 18.

La reivindicación 19 consiste en un procedimiento para producir una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, dicho procedimiento comprende:

- Mezclar NRC-AN-019 con un solvente miscible con agua,
- Añadir una fase lipofílica
- Añadir un agente tensioactivo y opcionalmente un co-agente tensioactivo, y
- Agitar con la aplicación de calor.

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

Características esenciales	D1	D2
Un procedimiento para producir una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, dicho procedimiento comprende: - Mezclar NRC-AN-019 con un solvente miscible con agua, - Añadir una fase lipofílica - Añadir un agente tensioactivo y opcionalmente un co-agente tensioactivo, y - Agitar con la aplicación de calor.	Un procedimiento para producir una composición farmacéutica auto-emulsificable que comprende los siguientes pasos: El fármaco es ubicado en un contenedor. Un solvente comprendiendo propileno glicol o una mezcla de solventes seleccionados de etanol (95%) y propileno glicol (1:1 en peso) se adiciona y la tapa se cierra. El contenedor es puesto en un baño de agua a aproximadamente 60°C y se agita gentilmente hasta que todo el fármaco se disuelve. Después de que el contenedor es enfriado a temperatura ambiente, se adicionan al contenedor cantidades apropiadas de una mezcla de diglicérido (tal como dioleína) y monoglicérido (tal como monooleína), un surfactante (tal como Cremofor RH40 o Cremophor EL) y opcionalmente una amina básica (tal como etanolamina o dietanolamina). El contenedor es sellado y puesto en un baño de agua a aproximadamente 60°C y se agita gentilmente hasta que se forma una solución clara (Pág. 13, líns. 11 – 21).	Una composición farmacéutica para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, la composición comprendiendo (Reiv. 33): Un compuesto de la fórmula I:  (I)  Formula-I Development code: AN-019 (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006])

Los documentos D3 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque:

El documento D1 divulga un procedimiento para producir una composición farmacéutica auto-emulsificable que comprende los siguientes pasos de ubicar el fármaco en un contenedor. Un solvente comprendiendo propileno glicol o una mezcla de solventes seleccionados de etanol (95%) y propileno glicol (1:1 en peso) se adiciona y la tapa se cierra. El contenedor es puesto en un baño de agua a aproximadamente 60°C y se agita gentilmente hasta que todo el fármaco se disuelve. Después de que el contenedor es enfriado a temperatura ambiente, se adicionan al contenedor cantidades apropiadas de una mezcla de diglicérido (tal como dioleína) y monoglicérido (tal como monooleína), un surfactante (tal como Cremofor RH40 o Cremophor EL) y opcionalmente una amina básica (tal como etanolamina o dietanolamina). El contenedor es sellado y puesto en un baño de agua a aproximadamente 60°C y se agita gentilmente hasta que se forma una solución clara (Pág. 13, líns. 11 – 21).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 19 y el procedimiento divulgado en el documento D1 consiste en que el procedimiento del documento D1 no se utiliza específicamente para obtener una composición auto-emulsificable de administración oral del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida.

El efecto que logra el incluir esta característica es que permite la obtención de una composición de 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida de mejor biodisponibilidad oral.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento divulgado en el documento D1 para obtener una composición de 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida de mejor biodisponibilidad oral”.

Sin embargo, el documento D2 divulga el compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida, sus formas cristalinas y las composiciones que lo contienen (Reiv. 33 y Pág. 1, Párr. [0006]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener una composición de mejor biodisponibilidad oral del compuesto 3,5-bis-trifluorometil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)fenil]benzamida se vería motivada por la información divulgada en el documento D1 que presenta un proceso para la obtención de composiciones orales auto-emulsificables para mejorar la biodisponibilidad oral de compuestos lipofílicos (de diferente estructura y utilidad), a incluir el compuesto divulgado en el documento D2 en el procedimiento del documento D1 con la expectativa razonable de obtener una composición auto-emulsificable que mejore la biodisponibilidad oral del compuesto. Por lo cual la reivindicación 19 se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 19 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9906024	1 – 19	Nivel Inventivo
D2	US20080306100	1 – 19	Nivel Inventivo
D3	Biomedicine & Pharmacotherapy 58 (2004) 173–182	1 – 18	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-11-04

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza