

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **14196527**, solicitud de patente de invención a favor de **BIOGEN MA INC.** Título: **“FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES SÓLIDAS QUE CONTIENEN FUMARATO DE DIMETILO”**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 7417 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 24 de junio de 2020.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Señor Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

En primer lugar, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente solicitud ha sido modificado de la siguiente manera:

- se elimina la reivindicación 5;
- la cantidad de diluyente en la reivindicación 1 se sustituye “29,9% p/p” por “28,9% p/p”, la cual tiene adecuado soporte en la Tabla 5 del Capítulo Descriptivo;
- en la reivindicación 1 se adiciona la expresión “*que tiene un tamaño de partícula promedio por difracción por láser de 60 μ m y una densidad volumétrica que oscila de 0,38 a 0,50 g/cm³ celulosa microcristalina silicificada*”, la cual se encuentra adecuadamente soportada en la página 53 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina el término “*alrededor*” del ítem (ii) de la reivindicación 1;
- en la reivindicación 1 se adiciona la expresión “*cada una*”;
- se elimina la expresión “*en donde la administración de dicha forma de dosificación oral sólida a un paciente humano con esclerosis múltiple proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (a) un C_{max} de plasma medio de fumarato de monometilo en el rango entre alrededor de 1.03 mg/L a alrededor de 3.4 mg/L, y (b) un AUC_{total} de plasma medio de fumarato de monometilo en el rango de alrededor de 4.81 h.mg/L a alrededor de 11.2 h.mg/L*”;
- la nueva reivindicación 5 corresponde a la antigua reivindicación 6;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Teniendo en cuenta lo anterior, de manera atenta me permito resaltar que las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio no corresponden a una ampliación de la materia originalmente reclamada. Por lo tanto, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio

(i) Respecto a las objeciones de la reivindicación 1, respetuosamente me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indique en el numeral 1 del presente memorial en donde se eliminan las expresiones “*alrededor*” y “*en donde la administración de dicha forma de dosificación oral sólida a un paciente humano con esclerosis múltiple proporciona uno o más de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (a) un C_{max} de plasma medio de fumarato de monometilo en el rango entre alrededor de 1.03 mg/L a alrededor de 3.4 mg/L, y (b) un AUC_{total} de plasma medio de fumarato de monometilo en el rango de alrededor de 4.81 h.mg/L a alrededor de 11.2 h.mg/L*”, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, respecto a los resultados a alcanzar, me permito señalar que la sección 2.6.5.8 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) establece que el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención, este puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención. En el presente caso, la expresión “*en donde dicha microtableta tiene una resistencia a la tensión de 2.0 a 5.0 MPa*” corresponde a un resultado a alcanzar, si bien este no define la invención, este puede ser incluido en la reivindicación 1 ya que se encuentra acompañando a las características esenciales de la forma de dosificación oral sólida que se reclama en la presente invención. En particular, la presente invención se encuentra adecuadamente definida, ya que la reivindicación 1 reclama el ingrediente activo de la forma de dosificación junto con los excipientes específicos que comprenden la misma, y a parte de los componentes de dicha forma de dosificación oral, la reivindicación independiente también reclama la cantidad de dicho ingrediente activo y los porcentajes en peso de cada uno de los excipientes. Por todo lo anterior, es completamente claro que la reivindicación 1 se encuentra adecuadamente definida por sus características esenciales, además cualquier persona medianamente versada en la materia siguiendo cada una de estas características podría reproducir la presente invención sin necesidad de llevar a cabo una experimentación exhaustiva. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

(ii) En cuanto a la objeción de la reivindicación 3, respetuosamente me permito señalar que la Guía de la SIC en la sección 2.6.4.2 establece que una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y, además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger. Por lo tanto, la reivindicación 3 esta correctamente definida, ya que comprende todas las características estructurales mencionadas por la reivindicación independiente 1 y, además reclama características adicionales que permiten limitar la invención. En este punto vale la pena resaltar que la expresión “*en donde las microtabletas en forma no recubierta tienen un diámetro promedio de 2mm*” corresponde a una limitación que define una característica esencial estructural de la forma de dosificación oral y, de hecho, ayuda a distinguir la forma de dosificación de otras composiciones que puedan comprender los excipientes o el principio activo de esta. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia entiende perfectamente que la expresión objetada indica el tamaño de los microcomprimidos, reclamado así una característica que limita el alcance de la materia reclamada por la presente invención. Así, la reivindicación 3, además de cumplir los requerimientos de la Guía de la SIC, cumple con los requisitos estipulados por el Art. 30 de la Decisión 486 ya que los límites de la protección resultan claros para cualquier persona medianamente versada en la materia. Por ende, considero superada la objeción al respecto.

(iii) Respecto a la expresión “*en donde la tableta está recubierta con un recubrimiento que comprende copolímero de ácido metacrílico – acrilato de metilo o copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo*” en la reivindicación 5, respetuosamente me permito llamar la atención

del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se elimina la reivindicación 5 del conjunto de reivindicaciones, por lo que considero superada la objeción al respecto.

(iv) 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 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la presente invención, de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 7417, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

(i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la nueva reivindicación 1 se encuentra dirigida a una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas, en donde cada una de las microtabletas comprende: fumarato de dimetilo en una cantidad de 65% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento; un diluyente en una cantidad de 28,9% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el diluyente es celulosa microcristalina silicificada que tiene un tamaño de partícula promedio por difracción por láser de 60 μm y una densidad volumétrica que oscila de 0,38 a 0,50 g/cm^3 celulosa microcristalina silicificada de alta densidad con un tamaño de partícula medio de 90 μm ; un desintegrante en una cantidad de 5,0% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica; un lubricante en una cantidad de 0,5% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el lubricante es estearato de magnesio; y un deslizante en una cantidad de 0,6% p/p de la microtableta excluyendo el peso de cualquier componente de recubrimiento, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal anhidro; en donde dichas microtabletas cada una tiene una resistencia a la tensión de 2,0 a 5,0 MPa a una presión de compactación aplicada de 100 MPa; y en donde la cantidad de fumarato de dimetilo en la forma de dosificación oral sólida es 240 mg.

Por el contrario, D1 se encuentra dirigido a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más ésteres de ácido fumárico seleccionado entre di-(C₁-C₅) y mono-(C₁-C₅) ésteres de ácido fumárico, o una sal aceptable del mismo. En particular, D1 divulga composiciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden un éster de ácido fumárico como dimetilfumarato (DMF).

Ahora bien, y contrario a lo señalado por el Examinador, la presente invención se diferencia de D1 en más de una característica esencial. En primer lugar, la presente invención se encuentra dirigida a una forma de dosificación oral sólida que comprende una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una pluralidad de microtabletas, mientras que D1 no enseña en ninguna parte del documento una cápsula que contenga una pluralidad de microcomprimidos. En segundo lugar, la presente invención reclama que cada microcomprimido contiene un alto contenido de DMF, ya que se reclama 65% p/p del microcomprimido, por lo que la cantidad total de DMF en la cápsula es 240 mg. Por el contrario, en los ejemplos 1, 2, 16, 17 y 29 de D1 se divulgan tabletas que tienen 10 mm de diámetro, en donde dichas tabletas en el mejor de los casos logra una carga máxima de 46% p/p de DMF. Por lo tanto, es completamente claro que D1 no menciona ningún compacto en forma de microcomprimidos, es decir compactos que tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 3

mm, y mucho menos microcomprimidos con un alto contenido de DMF, como el 65% p/p que se reclama en la presente invención. Adicionalmente, y aunque D1 divulga cápsulas, dicho documento menciona que estas se encuentran llenas de gránulos o microcristales que contienen fármaco. En particular, el ejemplo 3 de D1 divulga que los gránulos o microcristales se cargan en cápsulas de HPMC y estas cápsulas tienen un recubrimiento entérico. No obstante, la presente invención reclama microcomprimidos compactos y no granulados. Por último, y como lo señala el examinador, la presente invención reclama que las microtabletas comprenden croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina silificada, sin embargo, D1 no menciona dichos excipientes, en el mejor de los casos menciona que la sustancia activa que está incrustada en una matriz contiene celulosa y derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, lo cual no es lo mismo que la celulosa microcristalina silificada. Por todo lo anterior, es completamente claro que D1 no sugiere ni motiva a ninguna persona medianamente versada en la materia a hacer las modificaciones específicas en la forma de dosificación oral que se reclama en la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena mencionar que el problema técnico objetivo de la invención es ¿cómo proporcionar un microcomprimido en una cápsula para aumentar la carga de fármaco en un microcomprimido, sin detrimento de la idoneidad del microcomprimido para su uso en base a su resistencia y estabilidad? No obstante, D1 no plantea dicho problema técnico, por lo que tampoco proporciona ninguna solución al mismo. D1 señala que el problema técnico que pretende resolver es ¿cómo proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que comprenden ésteres de ácido fumárico para reducir ciertos efectos secundarios asociados con formulaciones divulgadas por el arte previo, como Fumaderm®? Así las cosas, podemos afirmar que no hay ninguna enseñanza en D1, que llevase a una persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención puesto que D1 no divulga absolutamente todas las características esenciales de la presente invención y además dicho documento no pretende solucionar el mismo problema técnico de la invención.

Ahora bien, y contrario a lo señalado por el Examinador, la presente invención comprende un efecto técnico relacionado con las múltiples diferencias entre la invención y D1, ya que dichas diferencias permiten que al aumentar la carga del fármaco en cada microtableta que se va a colocar en una cápsula, se puede proporcionar más fármaco en una sola cápsula. Por lo tanto, sería necesario administrar menos cápsulas (que contienen microcomprimidos) a un paciente al día y lograr la misma cantidad o incluso un aumento en la cantidad de fármaco administrado. Por el contrario, si una microtableta no puede contener una mayor cantidad del fármaco, por ejemplo, debido a una fuerza y estabilidad inferiores, se deberían utilizar más microtabletas que contengan la menor carga de fármaco, y el número total de microtabletas puede exceder el de la cápsula, por lo que la cápsula tendría que agrandarse a un tamaño que se trague con menos facilidad y sea más complicado para el paciente tomar día a día su medicamento. Por todo lo anterior, la resistencia a la tracción de un microcomprimido que contiene una alta carga de fármaco de DMF es de hecho una característica esencial/técnica que proporciona una ventaja a la composición farmacéutica, es decir, la forma de dosificación oral sólida.

Por su parte, D1 afirma que sus composiciones están “diseñadas” para liberar el éster de ácido fumárico de manera controlada de modo que se puedan evitar las altas concentraciones locales de la sustancia activa dentro del tracto gastrointestinal tras la administración oral y, por lo tanto, permitir una reducción de los efectos secundarios relacionados con el sistema gastrointestinal. En particular, la Figura 1 de D1 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una cápsula preparada, la Figura 2 muestra un ejemplo de un perfil de disolución *in vitro* de una muestra de una tableta (antes de que se aplique el recubrimiento entérico) y la Figura 3 muestra un ejemplo de perfil de disolución *in vitro* de una muestra de una tableta (antes de que se aplique el recubrimiento entérico). Adicionalmente, D1 en ninguna parte del documento menciona el efecto técnico logrado por el objeto

actualmente reclamado. Por lo tanto, y a pesar de que el Examinador señala que D1 se considera como el arte previo más cercano a la invención, este no comprende ningún incentivo para que la persona medianamente versada en la materia empiece o tome como punto de partida el documento D1 y de esta manera llegue a la presente invención.

D2, divulga un estudio de la resistencia a la tracción y el tiempo de desintegración de compactos fabricados a partir de celulosas microcristalinas silicificadas, tales como PROSOLV SMCC 90 Y PROSOLV HD 90. Sin embargo, D2 no enseña ni sugiere en ninguna parte del documento un microcomprimido, y mucho menos un microcomprimido en donde el compuesto activo es DMF, y en donde además este comprende una alta carga de fármaco tal como 65% p/p, o contenido en una cápsula. De hecho, a pesar de que D2 divulga tabletas que comprenden celulosa microcristalina silicificada, en ninguna parte de este documento se enseña o sugiere comprimidos que contienen celulosa microcristalina silicificada que pueden alcanzar una carga de fármaco tan alta como 65% p/p, y mucho menos con DMF como ingrediente activo. En el mejor de los casos D2 divulga tabletas que contienen celulosa microcristalina silicificada, las cuales contienen un máximo de solo 50% de ingrediente activo, cuyo ingrediente activo es ácido ascórbico o ácido acetilsalicílico. Adicionalmente, los compactos descritos en D2 son tabletas de 13 mm de diámetro, mientras que la presente invención reclama microcomprimidos con un diámetro de 1 mm a 3 mm, por lo que para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que D2 no describe ningún compacto en forma de microcomprimido.

En cuanto al efecto técnico de D2, dicho documento divulga que los compactos que contienen ingredientes activos poseen menor concentración y que la adición de ingredientes activos disminuyó la fuerza de los compactos por debajo del límite bajo de la fuerza óptima, 0.56 MPa, excepto Prosolv puro con ácido acetilsalicílico. Particularmente, la Figura 1 de D2 representa la resistencia a la tracción de comprimidos que se preparan con PROSOLV SMCC 90 o PROSOLV HD 90 (con o sin lubricante), pero que no contienen ingrediente activo. Por otro lado, la Figura 2 de D2 muestra la resistencia a la tracción de tabletas que están hechas con PROSOLV SMCC 90 o PROSOLV HD 90 (con o sin lubricante), y contienen 50% de un ingrediente activo (ácido ascórbico o ácido acetilsalicílico). Una comparación de la Figura 1 y la Figura 2 muestra que la resistencia a la tracción de los comprimidos a una fuerza de compresión de 4 kN disminuyó significativamente en presencia de aproximadamente un 50% de ingrediente activo. Por lo tanto, si una persona medianamente versada en la materia se viera motivada por las enseñanzas de D2 esperaría una disminución adicional en la resistencia a la tracción cuando la cantidad de activo se incrementa, como sucede en la invención que tiene 65% p/p del comprimido.

Asimismo, me permito señalar que la reivindicación 1 reclama un microcomprimido que además de la carga de celulosa microcristalina silicificada, como excipiente, comprende un lubricante. Ahora bien, la Figura 2 de D2 muestra claramente que la resistencia a la tracción de los compactos que contienen un agente activo y celulosa microcristalina silicificada disminuye en presencia de un lubricante. Además, la Figura 3 en D2 muestra una tendencia general de que el valor de la relación de sensibilidad del lubricante (LSR) aumenta, mostrando una mayor sensibilidad al lubricante, con un aumento en la fuerza de compresión. Y la ecuación 2 de D2 muestra que existe una relación inversa entre el valor LSR y la resistencia a la tracción *“cuanto más se acerca este valor a 1, más sensible es el ligante seco a un lubricante añadido desde el punto de vista de la resistencia disminuida de los compactos”*. En otras palabras, un aumento en el valor de LSR corresponde a una disminución en el valor de la resistencia a la tracción. Por lo tanto, según la Figura 3 en D2, dado que el valor de LSR aumenta con un aumento en la fuerza de compresión, una persona medianamente versada en la materia no esperaría que la resistencia a la tracción de una composición comprimida que contiene un lubricante aumente cuando la fuerza de compresión (o compactación de presión) aumenta.

Así las cosas, y basándonos en las enseñanzas de D2, una persona medianamente versada en la materia no podría predecir con una expectativa razonable de éxito que se pueda realmente obtener un microcomprimido que comprenda hasta un 65% de DMF, conservando al mismo tiempo una resistencia a la tracción adecuada para uso farmacéutico, incluso utilizando celulosa microcristalina silicificada. Dicha persona sabría que para aumentar la cantidad de DMF en un microcomprimido al 65%, la cantidad de aglutinantes/cargas debería reducirse drásticamente y, además sabría que, dado que los aglutinantes/cargas actúan para mantener la estabilidad e integridad de un compacto (por ejemplo, un microcomprimido), la reducción significativa de sus cantidades correría el riesgo de comprometer la tracción o resistencia del compacto (por ejemplo, microcomprimido), lo que hace que el compacto sea inadecuado para uso farmacéutico. Asimismo, esta persona sabría que un compacto (un microcomprimido) debe poseer una resistencia a la tracción adecuada para que sea adecuado para uso farmacéutico por lo que un compacto que tiene una alta carga del principio activo, pero que no es estable debido a su escasa resistencia a la tracción, claramente no sería útil para fines medicinales. De manera similar, la persona medianamente versada en la materia también sabrá que a menudo es difícil preparar tal compacto con alto contenido de fármaco y menor cantidad de cargas/aglutinantes sin comprometer su dureza y resistencia a la tracción. Particularmente, el párrafo [0034] del Capítulo Descriptivo de la invención describe que, en general, cuando la carga de fármaco (o porcentaje en peso de un ingrediente activo) de una forma sólida de dosificación oral, por ejemplo, una tableta o un microcomprimido, aumenta significativamente, el porcentaje en peso del excipiente(s) debe disminuir especialmente si el tamaño de la forma de dosificación oral sólida sigue siendo el mismo. La forma de dosificación oral sólida a menudo se vuelve inestable debido a la disminución en la cantidad de excipiente(s), por ejemplo, aglutinantes, que funcionan para mantener todos los componentes juntos en una mezcla cohesiva. Es inesperado que al aumentar la cantidad de DMF (por ejemplo, de 120 mg a 240 mg) y disminuir la cantidad de aglutinante, mientras se mantiene el tamaño de la forma sólida de dosificación oral, el tamaño de la cápsula, la concentración o la integridad de la forma de dosificación sólida no sufre.

Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que la forma de dosificación oral tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el Examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

Por todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que dicha persona enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre la materia divulgada en D1 y D2 lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para combinar las enseñanzas de D2 en D1, ya que esta no esperaría resolver de ese modo el problema técnico objetivo identificado anteriormente. En particular, de acuerdo con el problema técnico objetivo anterior, se debe aumentar la carga de fármaco en un microcomprimido, sin detrimento de la idoneidad del microcomprimido para su uso en base a su resistencia y estabilidad. Sin embargo, el propio D2 muestra que al aumentar la carga de fármaco disminuye la resistencia de la forma de dosificación.

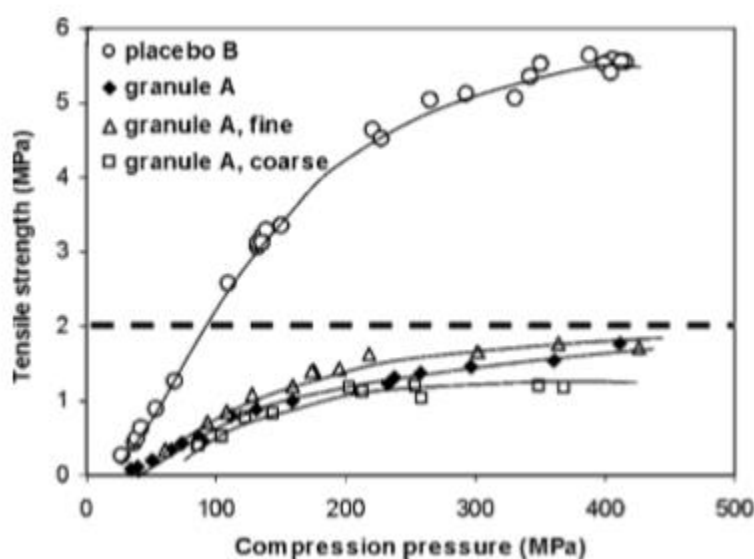
Ahora bien, en este punto me permito llamar la atención del Examinador respecto al artículo *“Development of high drug load tablet formulation base don assessment of poder manufacturability:*

*moving towards quality by design*¹, el cual muestra que el lograr una resistencia a la tracción adecuada cuando se formula un compacto con alto contenido de fármaco es completamente imprevisible.

Si bien dicho artículo no enseña ni sugiere ningún microcomprimido, este describe los desafíos asociados con el desarrollo de una formulación en tabletas de alta carga de medicamentos. Por ejemplo, dicho documento describe el desarrollo de un proceso de compresión directa para tabletas que contienen el fármaco AMG458 (no DMF) y analiza las propiedades de flujo del polvo para comparar la capacidad de la tableta. Específicamente, para mezclas que contienen el fármaco AMG458 en una gran cantidad de 70% en peso y solo 30% en peso de Prosolv HD90, se observó que la adición de 30% de Prosolv HD90 no mejoró las propiedades de flujo del polvo (página 242). Por lo que, para abordar este problema, Sun et al., tuvo que reducir la cantidad de su activo al 50% en peso y tuvo que agregar un excipiente de tableta adicional (fosfato cálcico dibásico). Asimismo, Sun et al., afirma que para mejorar las propiedades de flujo se preparó una mezcla de AMG458 (50% en peso), Prosolv HD90 (25% en peso) y Emco[m]press (fosfato de calcio dibásico, 25% en peso), sin embargo, incluso con la carga reducida de fármaco y el aumento de la cantidad total de excipientes en tabletas, Sun et al., observó que las propiedades de flujo eran más pobres que las del Avicel PH102. Avicel PH102, como se indica en el artículo del Dr. Sun es celulosa microcristalina, no celulosa microcristalina silicificada (como los productos Prosolv SMCC® especificados en las presentes reivindicaciones). En otras palabras, al usar celulosa microcristalina silicificada (Prosolv HD90) en el proceso de compresión directa, Sun no logró las propiedades deseables de formación de comprimidos (por ejemplo, propiedades de flujo), incluso cuando la cantidad de activo era solo del 50% en peso.

De hecho, Sun muestra que el trabajo de desarrollo adicional en la capacidad de tableta se llevó a cabo (a) limitando la cantidad de su activo al 50% en peso, y (b) usando celulosa microcristalina (Avicel PH102) y otros excipientes, en lugar de celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo, Prosolv HD90), en un proceso de granulación.

Además, la Figura 5 del artículo de Sun, como se muestra a continuación:



¹ Sun, C.; Hou, H.; Gao, P.; Ma, C.; Medina, C.; Alvarez, F. "Development of a high drug load tablet formulation based on assessment of powder manufacturability: moving towards quality by design", Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, 98, 1, p. 239 a 247.

divulga una composición (Gránulo A) que contiene, entre otras cosas, 50% p/p del ingrediente activo AMG458 (que no es DMF, y está presente en una cantidad significativamente menor que la cantidad de DMF especificada en las reivindicaciones) y celulosa microcristalina Avicel PH102 que exhibió una resistencia a la tracción de menos de 1 MPa a una presión de compresión de 100 MPa. La Figura 5 también muestra que Sun no pudo aumentar la resistencia a la tracción al valor requerido de 2 MPa (página 243) simplemente aumentando la presión de compresión hasta 300 MPa o más (como se muestra en la gráfica de la parte superior).

Por tanto, es totalmente claro que en el campo técnico se conocía que el aumentar la presión de compresión no siempre es un medio eficaz para aumentar la resistencia a la tracción de una tableta, porque la resistencia a la tracción puede estabilizarse en algún punto más allá del cual el aumento de la presión de compresión no produciría ninguna mejora en la resistencia a la tracción. Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia no esperaría poder compensar la pérdida de resistencia a la tracción debido a una mayor carga de fármaco simplemente usando una mayor presión de compresión. Además, se producirá un fallo de la tableta en algún momento, en el que la composición no podrá resistir la alta presión de compresión, dando como resultado un compacto que pierde integridad y no es estable y, por tanto, no es adecuado para uso farmacéutico. Además, se consideraría que una presión de compresión más alta ejerce efectos impredecibles sobre las propiedades de disolución de la composición comprimida y, así, la biodisponibilidad y las propiedades farmacocinéticas, que podrían afectar a la idoneidad del compacto para uso farmacéutico. Por consiguiente, sería incorrecto suponer que la resistencia a la tracción deseada podría obtenerse simplemente aumentando la fuerza de compresión, independientemente del principio activo del fármaco y su cantidad.

Por todo lo anterior, y basándose en el conocimiento del arte previo, una persona medianamente versada en la materia no podría predecir con una expectativa razonable de éxito que se pueda lograr realmente un microcomprimido que contenga hasta un 65% de DMF, conservando al mismo tiempo una resistencia a la tracción adecuada para uso farmacéutico.

En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en D2 a D1, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

ii) Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*², por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un **proceso creativo e innovador** en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.³ Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Es más, no es posible prever el proceso de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto no es **fácilmente derivable** por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un **efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados**, como en la presente invención. Por lo anterior, **nada en el arte previo sugiere ni enseña** esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Artículo - *“Development of high drug load tablet formulation based on assessment of poder manufacturability: moving towards quality by design”*.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

³ Íbidem.