

160

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00002023 00000005

Folios: 13

Fecha (AMD): 2005-02-04 16:40:18

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GRÜNENTHAL GmbH.-Solicitud de Patente de Invención
para "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UNA
COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA, Y
COMPOSICIÓN PREPARADA POR EL PROCEDIMIENTO".-
Clase A.61.-Expediente número 00-002.023.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por estado de 30 de Septiembre de 2004, y a mi memorial de solicitud de plazo de 23 de Diciembre del mismo año.

2. Antes de discutir los argumentos que demuestran la novedad y el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que reemplaza el que se encuentra actualmente bajo estudio.** El nuevo capítulo reivindicatorio se presenta en vista de que probablemente la exposición del problema subyacente a la invención no ha sido lo suficientemente clara, toda vez que en el Concepto Técnico No. **1224**, se aprecia que se ha llevado a cabo un análisis incompleto de la presente solicitud. Por lo tanto, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que **el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se encuentra plenamente sustentado en el capítulo reivindicatorio original**, y que tan solo se han realizado **leves modificaciones en su redacción para definir con precisión las etapas operatorias involucradas** y de esta manera permitir un mejor entendimiento de la invención por parte de ese Despacho.

El sustento para el nuevo capítulo reivindicatorio presentado es el siguiente:

NUEVA REIVINDICACIÓN	SUSTENTO
1	Reivindicación 1 original y página 8, líneas 4 a 7 de la descripción.
2	Reivindicación 2 original
3	Reivindicación 3 original
4	Reivindicación 4 original
5	Reivindicación 5 original
6	Reivindicación 6 original
7	Reivindicación 7 original, y página 8, líneas 11 a 14
8	Reivindicación 8 original
9	Reivindicación 9 original
10	Reivindicación 10 original
11	Reivindicación 11 original
12	Reivindicación 12 original, modificada levemente en su redacción.
13	Reivindicación 13 original

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance** de la presente invención, toda vez que la misma solamente obedece a limitar aún más tanto el proceso, como la composición de la presente solicitud para definirlos más claramente, con el fin de permitir un mejor entendimiento de la invención por parte de ese Despacho.

3. A continuación me permito definir en forma más clara, el problema técnico propuesto, así como la solución aportada por el solicitante de la presente invención, en aras de mostrar de una forma más sencilla la materia reivindicada, con el objetivo de facilitar su análisis de patentabilidad.

a. Problema Técnico Planteado:

Tal y como claramente lo establecen los antecedentes presentados en la descripción de la presente solicitud, en el estado de la técnica ya se conocen composiciones de tramadol retardadas multiparticuladas con un recubrimiento retardador constituido por etilcelulosa.

En efecto, un tipo de recubrimiento para dichas composiciones de tramadol es el que se obtiene si se lo aplica a partir de una solución de los componentes del recubrimiento en solventes orgánicos. Si bien este es el procedimiento descrito en la patente DE 196 30 035, **el empleo de dicho recubrimiento genera múltiples problemas ecológicos estrechamente relacionados con el uso de solventes orgánicos**, y a la vez **ocasiona mayores costos en la fabricación de las composiciones** de actividad retardada, los cuales son resultantes de la necesidad de recuperar los solventes orgánicos obtenidos de la evaporación de los mismos durante el secado de las composiciones farmacéuticas recubiertas.

En vista de los problemas ecológicos asociados con los solventes orgánicos, se decidió eliminar el uso de los mismos y como consecuencia natural de obviar el uso de los solventes orgánicos en la aplicación de recubrimientos retardantes sobre composiciones farmacéuticas, se decidió utilizar soluciones o dispersiones acuosas, y preferentemente, se decidió utilizar las suspensiones. Sin embargo, **surgieron nuevos problemas con el empleo de dichas suspensiones acuosas**, al verificarse que **la estabilidad en almacenaje de las composiciones farmacéuticas resultantes**, o lo que se denomina "**vida de anaquel del medicamento**", **era muy inferior al de las composiciones provistas de recubrimientos aplicados mediante solución en solventes orgánicos**.

El problema de estabilidad existente con las composiciones obtenidas al aplicar recubrimientos de suspensiones acuosas fue resuelto en el estado de la técnica **al emplear costosos procedimientos de templado (curado)**, los cuales son realizados a altas temperaturas, tal y como lo enseñan los documentos EP

163

0548448 y EP 0630646. Sin embargo, aún existe la necesidad de disponer de un procedimiento que permita la obtención de una composición con activada retardada, y en el cual se eliminen los problemas asociados con el templado o curado, el cual además requiere de una mayor inversión de energía, tiempo y dinero, ocasionando múltiples problemas en la producción de tales composiciones farmacéuticas.

b. Solución propuesta:

En vista de los problemas que se presentan con los procesos conocidos que involucran etapas de templado o curado, el solicitante de la presente invención ha logrado obtener una composición de tramadol que resulta sorprendentemente estable al almacenamiento lo anterior se debe al empleo de un procedimiento que comprende etapas y condiciones operatorias críticas e inseparables, consistentes en **la aplicación del recubrimiento a partir de una dispersión acuosa de etilcelulosa**, junto con el **secado del recubrimiento en condiciones tales que permiten prescindir de la etapa de templado**, la cual hasta el momento **siempre ha sido indispensable para este tipo de recubrimientos**.

4. Argumentos que demuestran la novedad del procedimiento y de la composición de la presente solicitud:

El señor Examinador, en su Concepto Técnico No. **1224**, objeta la novedad de las reivindicaciones 1 a 13 originalmente presentadas. Lo anterior demuestra que el objeto de la presente invención no ha sido plenamente comprendido toda vez que el señor Examinador define la presente invención de la siguiente manera: *"...la solicitud en estudio se refiere a un procedimiento de preparación de una composición retardada de administración oral de tramadol... que se caracteriza porque la composición de la sustancia activa se recubre con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene un plastificante de al menos un diéster lipófilo fisiológicamente tolerable de un ácido dicarboxílico alifático o aromático de C₆-C₄₀ y un alcohol alifático de C₁-C₈, secando el recubrimiento a temperaturas habituales."*

De acuerdo con la definición del objeto reivindicado dada por el señor Examinador, es claro que no ha tenido en **cuenta la característica fundamental de la invención, consistente en secar el recubrimiento simultáneamente con su aplicación, en ausencia de una etapa de templado (curado), lo cual lo hace por completo diferente a los procedimientos conocidos en el estado del arte más cercano.** Por lo tanto, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado ha sido levemente modificado para establecer, en forma mucho más clara, que el proceso reivindicado tiene la ventaja de eliminar el procedimiento de Templado, el cual resulta dispendioso y costoso para la fabricación de las composiciones de actividad retardada de tramadol.

op, es superior

Adicionalmente, para objetar la novedad se cita el documento **US 5645858 (D1)**, y con base en sus enseñanzas se afirma que: "...D1 enseña la existencia de composiciones de HCl de tramadol, multiparticuladas de liberación sostenida, el cual se realiza cubriendo pequeñas esferas de azúcar con HCl tramadol, luego se recubre con una suspensión de etilcelulosa... Por lo tanto el proceso y composición de la solicitud en estudio, eran del estado de la técnica al momento de presentar la primera solicitud de patente."

En efecto, el documento D1 enseña el uso de núcleos exentos de agente activo (esferas de azúcar), sobre los cuales se aplican múltiples capas, de las cuales las primeras contienen el agente activo tramadol, y las capas finales están exentas de dicho agente activo. Además, **D1 enseña claramente la necesidad de realizar un proceso de templado final**, el cual se denomina "secado en estufa, con calor seco" en el documento D1 (ver, columna 8, líneas 13-15), **por un periodo de tiempo de aproximadamente 24 horas a una temperatura de 45 a 55°C** (ver columna 8, líneas 13-15, etapa iv, del documento D1).

En vista de lo anterior, es claro que el documento **D1, enseña un proceso completamente diferente al de la presente invención** toda vez que incluye o **requiere en forma esencial la etapa de templado**, contrario al proceso de la presente solicitud el cual no la requiere. Además, a **pesar de que en la presente invención no se emplea dicha etapa se permite**

se debe a la composición de las capas de azúcar del proceso de obtención

obtener un producto con una vida de anaquel adecuada. De igual manera, D1 no ofrece datos sobre la vida de anaquel del producto obtenido por el proceso allí enseñado, sino que únicamente presenta datos sobre la cantidad de tramadol disuelta en función de la cantidad de capas aplicadas, lo cual constituye una prueba de lo diferentes que resultan los procedimientos de D1 y el de la presente solicitud, toda vez que D1 se enfoca en las cantidades de tramadol y el templado del recubrimiento, mientras que el proceso de la presente invención, tan solo se ocupa de solucionar los problemas existentes con la etapa de templado empleada habitualmente; En este punto vale la pena llamar la atención de ese Despacho al hecho de que este antecedente ya ha sido citado y analizado en la memoria descriptiva de la presente solicitud, en donde allí mismo se indican cuáles son los inconvenientes que ocasiona la utilización de los procesos conocidos en el estado del arte que incluyen la etapa de templado (curado).

*ella asegura
la vida es anaquel
de la anterioridad
con esta.*

En consecuencia, en lo que se refiere a la novedad del procedimiento y de la composición de la presente invención, frente a las enseñanzas contenidas en la referencia D1, la misma reside no solamente en la composición del recubrimiento aplicado, sino también en la combinación del mismo con condiciones operatorias imprevisibles a partir de las enseñanzas del citado documento, que dan lugar a una composición de administración oral de liberación retardada de tramadol muy estable en almacenaje, **la cual no requiere de templado para presentar las características de estabilidad deseadas**, por lo cual los objetos reivindicados resultan completamente NOVEDOSOS sobre las enseñanzas de D1.

5. Argumentos que demuestran el nivel inventivo del procedimiento y la composición de la presente solicitud:

Ahora bien, el señor Examinador también objeta el nivel inventivo de la presente solicitud, para lo cual cita las enseñanzas del documento **EP 0630646 (D2)**, y con base en las mismas afirma lo siguiente: "*La anterioridad D2 describe formulaciones de liberación controlada y los procesos para realizar esas formulaciones....Estas composiciones obtenidas por este proceso tienen un perfil de disolución estable, son estables durante un periodo prolongado de almacenamiento y son de liberación sostenida.*

Por lo tanto **no se observa el aporte técnico de la presente invención, o el efecto inesperado.**” (Resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, es necesario llamar la atención de ese Despacho al hecho de que si bien la referencia D2 ha reconocido y estudiado exhaustivamente el problema de disponer de composiciones de actividad retardada que incluyen múltiples principios activos, y que también este documento menciona las especificaciones y ensayos exigidos por la FDA para la vida de anaquel de una formulación, tal como se puede apreciar en la página 6, líneas 10 a 28 de D2, y adicionalmente, todo el documento contiene resultados de estudios detallados comparativos de vida de anaquel y biodisponibilidad de los diversos medicamentos, preparados con formulaciones de composición convencional. También, es cierto que **el señor Examinador debe basar su examen de la altura inventiva** de la presente solicitud **en la etapa crítica del procedimiento**, la cual reside en lo que dicho documento D2 ha denominado "**curado**" y, que en la presente solicitud, se denomina "**templado**", toda vez que el problema planteado tanto en los antecedentes, como en la presente invención, es el de lograr un recubrimiento retardante con vida de anaquel prolongada y excelente biodisponibilidad.

Adicionalmente, el documento **D2 resuelve el problema de estabilidad** de las composiciones **mediante la incorporación de un plastificante (por ejemplo sebacato de butilo) en la capa de etilcelulosa y templando (curando) esta capa plastificada**, hasta producir un **cambio en la movilidad macromolecular del polímero a una temperatura que denomina "temperatura de transición vítrea"** (ver, página 6, líneas 44-48 de D2), lo cual requiere 48 horas de calentamiento, o más. Por lo tanto, **D2 enseña lo fundamental del empleo de una etapa de templado (curado)**, y con base en dicha enseñanza, una persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema de diseñar un procedimiento que elimine dicha etapa de templado, no encontraría motivación alguna en las enseñanzas de dicho documento para eliminar el templado, cuando por el contrario, **D2 lo enseña como una etapa fundamental del proceso.**

Ojo, que la descripción no incluye D

Aún más, el documento D2 no puede afectar el nivel inventivo de la presente invención, toda vez que el solicitante en forma contraria a las enseñanzas de dicho documento, **se ha propuesto eliminar la etapa de curado (templado) de los procedimientos conocidos, sin llegar a afectar la estabilidad en almacenaje o vida de anaquel del producto**, y para ello ha propuesto el novedoso procedimiento reivindicado.

Para definir el procedimiento con mayor precisión se ha presentado un nuevo capítulo reivindicatorio, cuyo alcance es más limitado que el original, debido a que se han definido con mayor precisión las etapas operatorias involucradas. Ese Despacho puede notar que **la etapa crítica del procedimiento radica en efectuar el secado del recubrimiento de la dispersión acuosa de etilcelulosa a temperaturas de 35 a 80°C simultáneamente con la aplicación del recubrimiento, lo cual ha permitido prescindir por completo de la etapa convencional de curado**. El novedoso resultado que se obtiene es la formación de un **recubrimiento coalescente de etilcelulosa**. Vale mencionar que tales recubrimientos coalescentes no han sido enseñados previamente, y ni siquiera han sido sugeridos en ninguna de las enseñanzas del estado del arte anterior, particularmente, en las enseñanzas de D2. Por lo tanto, el procedimiento y la composición reivindicada en la presente solicitud resultan por completo NOVEDOSOS e INVENTIVOS frente a las enseñanzas de D2.

Finalmente, el mismo señor Examinador reconoce en su Concepto Técnico, la existencia particular y específica de una etapa de curado a 60°C, en el procedimiento del documento citado D2, la cual se menciona como una **etapa operatoria indispensable** para lograr el resultado propuesto. En vista de lo anterior, resulta verdaderamente ventajoso el hecho de que dicha etapa costosa y dispendiosa ha sido totalmente eliminada en el procedimiento de la presente invención. Entonces, tanto el procedimiento como la composición reivindicada **sí constituyen un aporte al estado del arte**. Además, dicho aporte, **resulta inesperado a partir de las enseñanzas de D2**, toda vez que si todas las enseñanzas del estado de la técnica demuestran la obligatoriedad de la etapa de templado (curado) para obtener el resultado deseado, el hecho de obtener la misma o mayor estabilidad de almacenamiento de la composición reivindicada saltándose la

regla técnica que enseña el empleo de la etapa de templado del revestimiento **resulta completamente inesperado y sorprendente** a los ojos de cualquier persona con conocimientos medios en la materia.

6. CONCLUSIÓN

Se ha demostrado de manera incontrovertible que tanto el procedimiento como la composición obtenida **son completamente novedosos frente a las enseñanzas del documento D1**, toda vez que el procedimiento de la presente invención **no incluye una etapa de templado (curado) posterior a la aplicación del revestimiento exterior**, mientras que el procedimiento revelado en D1 sí la contiene como una etapa fundamental y necesaria para obtener los resultados deseados. Por el contrario, el objetivo primordial de la presente solicitud es el de llegar a obtener una composición farmacéutica de tramadol de actividad retardada, que presente una estabilidad deseada de almacenamiento (vida de anaquel del medicamento), **mediante un procedimiento en el que se elimine la etapa de templado** que resulta por completo dispendiosa y costosa para la fabricación de dichas composiciones.

Adicionalmente, se ha demostrado que las enseñanzas del documento D2, no contienen las indicaciones necesarias que le permitirían a una persona con conocimientos medios en la materia, llegar de manera obvia a los objetos revelados por la presente solicitud, toda vez que nada en estas enseñanzas ni en el conocimiento promedio que debe poseer esta persona, le permitirían prever los inesperados y sorprendentes resultados obtenidos con el procedimiento reivindicado, el cual **no incluye la etapa de templado**, y que a pesar de esto permite obtener una composición con la estabilidad de almacenamiento y la biodisponibilidad deseadas.

También, se ha demostrado que en forma contraria a lo que afirma el señor Examinador, que la presente invención sí representa un aporte técnico al estado del arte, toda vez que **constituye un avance al eliminar una etapa dispendiosa y costosa (el templado o curado), sin afectar las características deseables de estabilidad y biodisponibilidad de la composición obtenida**, siendo este último un efecto totalmente inesperado, pues se supera un prejuicio técnico anterior existente en el

estado del arte, según el cual el paso de templado resultaría esencial para la obtención de las composiciones de actividad retardada, con las características deseadas.

7. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 05 - 7.831, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia de las páginas 21 y 22, que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 13 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado para el novedoso e inventivo procedimiento y para la composición farmacéutica de tramadol obtenida.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

170

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 7,831
FECHA : FEBRERO 2 DE 2005

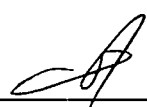
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609498	02/02/2005	3,226,500.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

N: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1.-Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de liberación retardada, de administración oral, de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se recubre con una dispersión acuosa de etilcelulosa que contiene como plastificante al menos un diéster lipófilo fisiológicamente tolerable, formado por un ácido dicarboxílico alifático o aromático C₆-C₄₀ y un alcohol alifático C₁-C₈, y el recubrimiento se seca solamente mientras se lo aplica, a temperaturas de 35°C a 80°C, sin curado después del secado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el plastificante está elegido del grupo que comprende diésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos o aromáticos de C₆-C₃₀, preferiblemente C₁₀-C₁₆, y alcoholes alifáticos de C₂-C₆, preferiblemente C₂-C₅.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el plastificante está elegido del grupo que comprende ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, sebacato de dibutilo o sebacato de dietilo, preferiblemente sebacato de dibutilo.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque la dispersión acuosa contiene 5 a 50% en peso de plastificante, preferiblemente 10 a 40% y con mayor preferencia 10 a 30% de plastificante, con relación a la etilcelulosa.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque la dispersión acuosa contiene 3 a 35% en peso de etilcelulosa, con preferencia 10 a 30% de etilcelulosa.

6.-Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque mientras se aplica el recubrimiento se lo seca a temperaturas de 40 a 80°C, preferiblemente 50 a 70°C.

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque sobre el recubrimiento de la dispersión acuosa de etilcelulosa se aplica un revestimiento protector constituido por polímeros hidrosolubles, preferiblemente de hidroxipropil-metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, y talco.

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el revestimiento protector se aplica en una proporción correspondiente a un aumento de peso de 1 a 10%, preferiblemente 2,5 a 5%.

9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO porque la sal fisiológicamente tolerable de tramadol es clorhidrato de tramadol.

10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO porque se prepara una composición farmacéutica multiparticulada, del tipo que comprende tabletas, microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque la composición farmacéutica se prepara en forma de partículas de tamaño promedio 0,3 a 2,5 mm.

12.- Composición farmacéutica de liberación retardada de administración oral, de tramadol o una sal fisiológicamente tolerable de tramadol, con perfil de liberación de sustancia activa estable en almacenaje, CARACTERIZADA por estar preparada por el procedimiento según las reivindicaciones 1 a 11.

13.- Composición farmacéutica según la reivindicación 12, CARACTERIZADA por hallarse en forma multiparticulada, preferiblemente en forma de tabletas, microtabletas, granulados, glóbulos o cristales.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020/

Doctora:
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderado

Oficio No. 11180

REFERENCIA	Radicación No.	00-2023
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	006

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención No. 00-2023, realizado según lo establece el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS

Para el presente estudio técnico se analizaron:

- El resumen del folio 6, la descripción comprendida consecutivamente en los folios 7 a 26 y 102 a 123.
- Las reivindicaciones que están conformadas por 13 cláusulas y que se encuentran consecutivamente en los folios 171 y 172. Se anota que este capítulo reivindicatorio corresponde al allegado por el solicitante en su memorial de 04-02-2005 en respuesta al estudio de fondo No. 1224, reemplazando el capítulo reivindicatorio contenido en los folios 27-29. Se aceptan las modificaciones realizadas por el solicitante a este capítulo ya que no implican ampliación de la solicitud inicial, conforme lo establece el artículo 34 de la Decisión 486.
- Primer estudio de forma No. 348 –folios 97 a 98-, junto con la respuesta allegada a éste mediante el memorial de fecha 06-04-2000, que se encuentra en los folios 100-134.
- Según el estudio jurídico de forma (folio 96), se acepta la prioridad reivindicada sobre la solicitud de patente: DE 19901686.0 de 18-01-1999, documento del que se encuentra su debida copia y traducción en los folios 33 a 93.

2. OBJETO DE LA INVENCION

La presente solicitud de patente de invención titulada “PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA Y COMPOSICIÓN PREPARADA POR EL PROCEDIMIENTO”, específicamente pretende proteger en el pliego reivindicatorio:

- **Reivindicaciones 1 a 11:**

Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de liberación retardada de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable, con perfil de liberación estable durante el almacenamiento que comprende el recubrimiento de la composición (35°C-80°C) con una dispersión acuosa de etilcelulosa (10 a 30%) que contiene como plastificante al menos un diéster lipófilo – preferiblemente sebacato de butilo 10 a 30% -, sin el requerimiento de una etapa de curado del recubrimiento.

- **Reivindicaciones 12 a 13:**

Una composición farmacéutica de liberación retardada de tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable, con perfil de liberación estable durante el almacenamiento preparada por el procedimiento descrito.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.

Con respecto a la claridad de la solicitud, esta Superintendencia considera necesario que se revisen y/o corrijan los siguientes hechos:

- La cláusula 7 del capítulo reivindicatorio original (basado en la página 8 líneas 11 a 14) establece el requerimiento de un revestimiento protector sobre los glóbulos que contienen el fármaco, para impedir que el activo hidrosoluble se disuelva durante la etapa de revestimiento con etil celulosa y la penetración de activo en la película polimérica. Sin embargo, en el nuevo capítulo reivindicatorio la cláusula 7 establece que el recubrimiento protector se encuentra ubicado sobre el recubrimiento de la dispersión acuosa de etil celulosa, por tanto, se debe corregir la ubicación espacial de la capa de revestimiento protector en la formulación.
- Las reivindicaciones dependientes 7 y 8 caracterizan el proceso de preparación de la composición de liberación retardada -cláusulas 1 a 6- por un revestimiento protector constituido por polímeros hidrosolubles (1 a 10%), sin embargo, esta caracterización resulta incorrecta, toda vez que la reivindicación independiente 1 en la cual se describen las etapas del proceso no menciona en ninguna parte la adición de un revestimiento protector. Por tanto, se requiere la corrección o aclaración de la reivindicación 1, de tal forma que esta especifique todos los pasos o etapas para obtener las composiciones de la invención y de esta forma generar la conectividad con las reivindicaciones dependientes mencionadas.
- Las reivindicaciones 12 y 13 caracterizan una composición farmacéutica por su procedimiento de preparación, lo cual resulta incorrecto toda vez que una composición farmacéutica debe describirse integralmente, de tal forma que se precisen la totalidad de los componentes y las proporciones de cada uno de los elementos constitutivos de la formulación. Adicionalmente, en el diseño de formulaciones de liberación controlada del tipo sistemas de disolución, resulta de particular importancia la composición cualitativa y cuantitativa de las partículas o núcleos a recubrir y el revestimiento protector, ya que esta composición modifica las características de liberación del fármaco a partir de la matriz; en este sentido a lo largo del capítulo descriptivo se encuentran ejemplos comparativos de formulaciones de tramadol obtenidas mediante el proceso de la solicitud y el

proceso convencional - que incluye la etapa de curado después del recubrimiento -, estos resultados permiten concluir respecto a la estabilidad en la tasa de liberación del fármaco a lo largo del tiempo, sin embargo, se observa que todas las formulaciones enseñadas en la descripción presentan una composición común en los glóbulos que van a recibir el recubrimiento (ejemplo 1 página 18, ejemplo 2 página 20, ejemplo 3 página 21, ejemplo 4 página 23), es decir, se granulan en fase acuosa con celulosa microcristalina y HPC de baja sustitución, así como HPMC, PEG 400, talco y agua purificada para el revestimiento protector, por tanto, no resulta comprensible el porque las características en la composición de dichos núcleos y revestimiento protector no se incluyen dentro de la caracterización del proceso de elaboración y las composiciones de liberación retardada por éste obtenidas.

4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida.

“Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos - anteriores a la fecha de prioridad 18/01/1999-, relacionados con la materia reivindicada en la presente solicitud:

Anterioridad No.	Título.	Fecha de publicación:
1. US5645858	Multilayered controlled release pharmaceutical dosage form.	08-07-1997
2. EP0630646	Controlled release formulations coated with aqueous dispersions of ethylcellulose.	28-12-1994

Copias anexas de anterioridad 1 a 2 en los folios 142 a 157.

5. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD:

Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.

Conforme el artículo 14 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se procedió a realizar el examen de fondo de la presente solicitud de patente de invención, evaluando el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada.

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se consideran afectados así:

Documento	Requisito de patentabilidad afectado	Reivindicaciones afectadas
1. US5645858	Novedad y Nivel Inventivo	12 a 13.
2. EP0630646	Novedad y Nivel Inventivo	12 a 13.

5.1 Evaluación de novedad

El art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:
"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."

i) La solicitud colombiana enseña formulaciones de liberación retardada de tramadol o clorhidrato de tramadol que comprenden glóbulos (celulosa microcristalina y HPC de baja sustitución) que contienen el agente activo, recubiertos con una capa protectora de polímeros hidrosolubles (HPMC o HPC) y una capa polimérica que modifica la tasa de liberación, compuesta por una dispersión acuosa de etil celulosa (10 a 30%) que contienen como plastificante un diéster lipófilo (preferiblemente sebacato de dibutilo 10 a 30%).

ii) El documento **US 5645858** enseña formulaciones de liberación controlada de tramadol clorhidrato, en la cual el núcleo que contiene el fármaco es recubierto con una capa polimérica que comprende una dispersión acuosa de etil celulosa y agentes plastificante tales como dibutil sebacato y ácido oléico. Específicamente, el ejemplo 1 (columna 6, línea 32) describe una formulación en la cual la capa polimérica que regula la tasa de liberación del fármaco esta compuesta por el producto comercializado bajo la marca SURELEASE®, el cual esta compuesto por etil celulosa, dibutil sebacato 20-30%¹, ácido oléico, agua de amoniaco y silica. De igual forma, la anterioridad utiliza la inclusión de una capa protectora sobre el núcleo del fármaco (HPMC, HPC o povidona) dadas las características hidrófilas del activo y posibles procesos de lixiviación dentro del proceso.

ii) El documento **EP 0630646** describe composiciones de liberación controlada útiles para diferentes tipos de activos que comprende un núcleo recubierto con una polímero hidrófobo (especialmente etil celulosa) que incluye un agente plastificante tal como dibutil sebacato o dietil ftalato. Adicionalmente, la anterioridad enseña la posibilidad de utilizar películas poliméricas (HPMC) como barreras entre el agente activo y la capa que controla la liberación del activo, con la condición que esta barrera no afecte la tasa de liberación del producto final.

Realizando la comparación de las composiciones de la solicitud colombiana 00-2023 y las anterioridades 1 y 2, se puede concluir que el objeto de la presente invención, es decir, las composiciones de liberación retardada que comprenden: un núcleo que contiene el fármaco (tramadol HCl) recubierto por un revestimiento protector (HPMC

¹ Datos tomados de patente US4502888 referenciada en:
http://www.colorcon.com/pharma/mod_rel/surelease/lit/product_data/prod_info_19020.pdf#search=%22sureleas e%20product%20information%22. Consulta en línea 25-09-2006.

o HPC) y una capa exterior conformada por una dispersión acuosa de etil celulosa que incluye un agente plastificante (sebacato de dibutilo 10 a 30%), que controla la tasa de liberación del fármaco al medio exterior con un perfil estable durante el almacenamiento, ya fueron propuestas en el pasado por lo que las composiciones de la invención no cumplen el requisito de la novedad exigido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la CAN.

Adicionalmente, se debe tener claridad sobre el hecho que al obtener o fabricar un producto conocido en el estado de la técnica por medio de un procedimiento novedoso o diferente a los ya existentes, no se reestablece la novedad de dicho producto; para el caso en particular, obtener composiciones de liberación retardada - con las características anteriormente descritas - por medio de un proceso que no requiere la etapa de curado (altas temperaturas + horas) luego del recubrimiento del núcleo no reestablece la novedad a la composición.

5.2. Evaluación del nivel inventivo

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Las anterioridades 1 (**US 5645858**) y 2 (**EP 0630646**), enseñan los componentes esenciales para formular una composición de liberación retardada de un activo hidrófilo (tramadol clorhidrato) con características de estabilidad en la tasa de liberación del fármaco a lo largo del tiempo. Las anterioridades mencionadas proponen composiciones que incluyen:

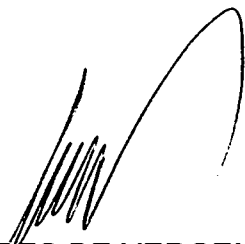
- (a) un núcleo multipartículado que incluye el agente activo
- (b) un revestimiento protector conformado por polímeros hidrosolubles tipo HPMC o HPC que cumple función de barrera y,
- (c) una capa polimérica exterior que controla la tasa de liberación del fármaco, conformada por una dispersión acuosa de etil celulosa que contiene en una proporción de 10 a 30% un plastificante tipo sebacato de dibutilo.

La solicitud colombiana enseña formulaciones de liberación retardada de tramadol que comprenden glóbulos que contienen el agente activo, recubiertos con una capa protectora de polímeros hidrosolubles y una capa polimérica que modifica la tasa de liberación, compuesta por una dispersión acuosa de etil celulosa (10 a 30%) que contienen como plastificante un diéster lipófilo (preferiblemente sebacato de dibutilo 10 a 30%).

Así pues, para esta Superintendencia es claro que a partir de las enseñanzas consignadas en el estado de la técnica la presente invención carece del nivel inventivo necesario para acceder a un privilegio de patente de invención, puesto que es inevitable reconocer que las enseñanzas del arte anticipan el desarrollo de la solicitud sentando las bases estructurales para que una persona medianamente versada en la materia llegue a la formulación de composiciones de liberación retardada para activos hidrófilos como las reveladas en la presente invención.

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 días contados a partir de la fecha de la 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto (5), del título primero de la Circular única número diez(10) de 2001.



ALIX CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

05 OCT. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 1543	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202047
-------------------------------------	---