JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5°. – Tel. 606-97-00 Fax 606-97-01

24 81

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002028 00002093 Folios: 11
Fecha (AMD): 2005-05-19 16:38:14
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**GRÜNENTHAL GmbH**.-Solicitud de Patente de Invención para **"PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE GLOBULOS CON UN CONTENIDO >= 50% EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACEUTICA**".-Clase **A.61**. -Expediente número **00-002.028**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 24 de Febrero de 2005.

2. Con el fin de superar la objeción de claridad de la solicitud expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **270**, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mí representado** se ha modificado levemente el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

Dicha modificación se ha realizado en la actual reivindicación 1, en la cual se ha reemplazado la expresión incorrecta: "**CARACTERIZADO porque la mezcla que contiene ...**", por la expresión correcta: "**CARACTERIZADO porque se prepara una mezcla que contiene ...**", para aclarar que el procedimiento reivindicado comprende las etapas de preparación de una mezcla con características físicas definidas que dependen de los materiales que hacen parte de la composición, además de operaciones unitarias perfectamente definidas tales como la extrusión, el redondeo y secado de los gránulos. Por lo tanto, **es claro que el procedimiento reivindicado se caracteriza en forma correcta por sus etapas y las condiciones específicas que debe reunir la mezcla para que dicho procedimiento permita llegar a obtener el producto final deseado.**

El sustento necesario de la modificación mencionada se encuentra en la descripción, en particular en las enseñanzas de la página 1, líneas 1 a 5 de la descripción, en la cual se revela que el procedimiento reivindicado es para la preparación de glóbulos por extrusión por vía húmeda y esferonización subsiguiente.

Adicionalmente, se ha incluido en el componente B) de la combinación que hace parte de la mezcla empleada en el procedimiento reivindicado, (numeral a) de la reivindicación 1), la expresión "**... determinada por refracción láser (con aparato Melvern Master Sizer)**", y en el numeral b), la expresión "**... determinada por refracción láser**". El sustento necesario se encuentra en la página 4, línea 20, a página 5, línea 1 de la descripción.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que la modificación mencionada **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente solicitud. Por el contrario, dicha modificación **tiene como objeto aclarar las etapas que involucra el procedimiento reivindicado en la presente invención**, con el fin de **superar la objeción de claridad de la solicitud establecida por el señor Examinador**.

3. **Antecedentes y Problema Técnico Planteado**:

Es bien conocido en el estado de la técnica que los métodos de extrusión por vía húmeda seguidos por esferonización se emplean desde hace mucho tiempo para la preparación de gránulos de forma y granulometría definidas, los cuales también han adquirido gran importancia para la preparación de glóbulos farmacéuticos.

La ventaja de este método frente a la pelletización por acumulación, entre otros, es que permite una mayor densificación de los glóbulos, obteniéndose entonces glóbulos homogéneos con alta carga de sustancia activa (incluso hasta del 90% de sustancia activa). Adicionalmente, tales glóbulos presentan menor porosidad en la superficie lo cual reduce notablemente la cantidad de película aplicada en el recubrimiento, llegando a producir perfiles de liberación más uniformes.

Sin embargo, es ampliamente conocido en el estado del arte que cuanto mayor sea la solubilidad de la sustancia activa en agua, tanto menor será la cantidad de sustancia activa que pueda incorporarse a los glóbulos. En consecuencia, **el problema existente es que para sustancias activas con alta solubilidad en agua (una hidrosolubilidad hasta de 0,3 g/ml), generalmente solo pueden preparase glóbulos con una concentración de sustancia activa de 60% en peso como máximo** con ayuda de la extrusión por vía húmeda en fase acuosa, y la sustancia activa muy soluble absorbe el agua prevista para la granulación, formando una solución, y con una mayor cantidad de agua en lugar de granularse la sustancia activa, solamente se logra la granulación de los excipientes mediante la solución de sustancia activa.

4. **Solución provista por la presente invención al problema técnico existente**:

Teniendo en cuenta el problema técnico planteado, la presente invención claramente responde a solucionar la necesidad **existente de proporcionar glóbulos que contienen sustancias activas farmacéuticas de alta solubilidad en agua, los cuales pueden preparase mediante el procedimiento de extrusión por vía húmeda en fase acuosa y que convenientemente no solo presentan una granulometría muy definida y muy buen redondeado, sino que también contienen una distribución granulométrica relativamente estrecha**.

Por lo tanto, el problema técnico propuesto se resuelve mediante el procedimiento reivindicado en la presente invención, toda vez que, por una parte se establece que la

mezcla formada para granular debe tener una composición determinada y, por otra parte, otra condición esencial del procedimiento consistente en que se agrega solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. No pueden entonces separarse entre sí estas dos condiciones, debido a que su combinación es indispensable y constituye la esencia del procedimiento reivindicado.

5. **Documentos Citados por el Examinador en el Concepto Técnico No. 270**:

El señor Examinador cita los documentos, **Remington Farmacia** (**D1**), **WO 9 406 416** (**D2**), y **US 5,645,858** (**D3**) con el fin de objetar el nivel inventivo del procedimiento revelado en la presente invención. Dichos documentos citados, enseñan lo siguiente:

1. El documento **Remington Farmacia** (**D1**) citado por el señor Examinador, enseña un gran número de posibilidades para la cobertura de composiciones sólidas, así como también enseña los posibles componentes de las películas empleadas para cubrir tabletas, pellets, glóbulos, etc.

2. El documento **WO 9 406 416** (**D2**) revela tabletas que consisten en una primera capa que contiene una o más drogas con liberación controlada o inmediata, una segunda capa que contiene una o más drogas igual o diferentes a la de la primera capa con una liberación lenta, y una capa de cobertura del tipo barrera de baja permeabilidad.

3. Finalmente, el documento **US 5,645,858** (**D3**) revela una forma de dosificación farmacéutica multicapa de liberación controlada, la cual comprende una pluralidad de partículas recubiertas en donde las partículas tienen un núcleo recubierto por múltiples capas.

En conexión con lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que ninguno de los documentos citados en el Concepto Técnico No. **270** resultan relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la materia objeto de la presente invención. Si bien es claro que son documentos estrechamente relacionados con el objeto de la presente invención, también es cierto que **ninguno de dichos documentos enseña en forma específica las características fundamentales que distinguen el procedimiento de la presente invención, y mucho menos le sugieren a una persona versada en la materia en forma obvia o evidente la mejora sustancial en la preparación de glóbulos de sustancias activas de alta solubilidad en agua con un contenido de las mismas superior o igual al 50%**, tal y como me permito demostrarlo a continuación.

6. **Argumentos dirigidos a desvirtuar las objeciones relacionadas al requisito de Nivel Inventivo**:

El señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención basándose en la combinación de al menos dos de los documentos citados, al afirmar lo siguiente: "*Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades, como p. ej.* ***D1*** *y* ***D3*** *ó* ***D2*** *y* ***D3*** *sugiere la contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, que es objeto de esta solicitud*". Sobre este particular, me permito manifestar que dicha afirmación resulta equivocada, debido a que a pesar de que las enseñanzas de los documentos citados se encuentran dentro del mismo campo técnico de la presente solicitud, **ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se refiere o intenta solucionar el mismo problema técnico** abordado en la presente solicitud, es decir, **poder realizar la granulación en fase acuosa de sustancias activas de muy alta solubilidad en agua**, tal como el tramadol.

En cuanto a las enseñanzas del documento **D1**, **este solamente describe en forma muy general principios básicos para llevar a cabo revestimientos de película sobre formulaciones medicamentos sólidas**. Adicionalmente, **propone algunas soluciones para obtener la velocidad de liberación deseada, tales como: (i) aumentar el tamaño de partícula**, y (ii) incluir la droga en una matriz, entre otras (ver página 2526, último párrafo de la columna 1 y la columna 2). **Dichas alternativas enseñadas en D1 son justamente enseñanzas que van en contra del espíritu inventivo del procedimiento que se propone en la presente solicitud** el cual, como ya se ha dicho, es el de proporcionar **glóbulos o pellets sin revestimiento alguno y con un tamaño de partícula muy pequeño y específico de los ingredientes, tal como 10 a 25 micrometros**.

Por su parte, el documento **D2** se refiere a composiciones multicapa para la liberación controlada de fármacos, en donde el problema técnico es el de mejorar la liberación controlada de los fármacos y, además, enseña tabletas de tres o más capas, lo cual tampoco es aplicable a la presente invención, toda vez que **D2** en ningún momento se ocupa de solucionar los problemas existentes relacionados con la alta solubilidad del principio activo en agua y el empleo del mismo para obtener glóbulos con una cantidad de principio activo mayor o igual a 50%, sin revestimiento, y con un tamaño de partícula muy pequeño. Adicionalmente, de que tampoco se menciona capa alguna en la mezcla del proceso de la presente solicitud que sea igual a las capas reveladas en **D2**. Lo anterior demuestra claramente que el documento **D2** esta dirigido a la solución de un problema completamente diferente al de la presente solicitud, por lo cual sus enseñanzas no son relevantes para objetar el Nivel Inventivo del procedimiento de la presente invención.

Finalmente, el documento **D3** se encuentra dirigido a **revelar pellets de varias capas superpuestas** (contrario a lo reivindicado en la presente invención, en donde se contienen tabletas sin revestimientos), y su propósito es el de proporcionar una liberación retardada de drogas en el organismo, en donde dichas drogas presentan una muy alta solubilidad. Para tal0 fin, los autores del documento de patente **US 5,645,858** (**D3**)

proponen formar un núcleo de material inerte que se recubre con la droga altamente soluble y esta a su vez se recubre con una capa de polímero sucesivamente (como puede leerse en la columna 2, líneas 12 a 32 del citado documento **D3**). Es claro que en ninguno de los apartes del documento **D3**, se esboza el problema técnico relacionado con la obtención de la granulación en fase acuosa, el cual es resuelto gracias al procedimiento de la presente invención.

Aún más, este documento no puede de ninguna manera sugerir el procedimiento de la presente invención, toda vez que está dirigido a resolver el problema de liberación controlada para varias drogas solubles en agua mediante el empleo tanto de un núcleo inicial de material inerte, el cual es insoluble en agua, como la posterior aplicación sobre dicho núcleo de un recubrimiento que contiene la sustancia activa, sin importar que se aplique la misma en solución o en forma sólida, debido a que de todos modos la sustancia activa es posteriormente recubierta con una película retardante. Lo anterior, demuestra en forma clara y contundente que el enfoque del problema solucionado en **D3** es completamente opuesto al de la presente invención, de manera que las enseñanzas del antecedente **D3**, no pueden constituir una sugerencia obvia para la persona versada en la materia para llegar a obtener el procedimiento de la presente solicitud.

En vista de lo anterior, es completamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría obvio o evidente (i) recurrir a la supuesta combinación propuesta por el señor Examinador de las enseñanzas de **D1** y **D3**, toda vez que si intentara hacerlo, encontraría que como ya se ha mencionado, **D1 indica cómo realizar revestimientos** en formulaciones sólidas **y cómo obtener una velocidad de liberación controlada, aumentando el tamaño de partícula**, y (ii) combinar dichas enseñanzas con **D3 que revela una formulación con un núcleo inerte y múltiples recubrimientos**, en donde ninguna de dichas enseñanzas constituye una indicación o sugerencia obvia que logre a diseñar un procedimiento que mediante extrusión por vía húmeda en fase acuosa permita obtener glóbulos **sin revestimiento alguno y con un tamaño de partícula muy pequeño y específico de los ingredientes, tal como 10 a 25 micrometros**.

De igual manera, la combinación de los documentos **D2** y **D3** propuesta por el señor Examinador resulta irrelevante para desvirtuar la altura inventiva del procedimiento de la presente solicitud, en vista de que **D2** enseña composiciones multicapa de liberación controlada en donde lo que se pretende es mejorar la liberación controlada de los fármacos. Lo anterior, combinado con las enseñanzas de **D3**, tampoco constituiría una motivación obvia o evidente que llevara a la persona con conocimientos medios en la técnica a solucionar el problema particular abordado en la presente solicitud, más aún cuando ninguno de los documentos **D2** y **D3** menciona o siquiera sugiere la existencia del problema técnico propuesto en la presente solicitud.

Finalmente, vale la pena llamar la atención de ese Despacho al hecho de que no se trata de mezclar una sustancia activa (el este caso tramadol) de cualquier manera con los excipientes de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, lo que equivaldría a las combinaciones propuestas en **D2** y **D3**. Por el contrario, el mérito de la invención reside en haber llegado a determinar que **solamente con una granulometría determinada de los ingredientes y con cierta relación de sus proporciones**, es posible lograr un procedimiento mediante el cual se obtiene el resultado deseado, **al lograr una granulación con agua y no con solución de sustancia activa**, para proporcionar como resultado glóbulos o pellets con una alta concentración de sustancia activa, un rango muy estrecho de tamaños de partícula (espectro granulométrico) de los glóbulos, y glóbulos bien redondeados. Lo anterior se debe que la granulometría promedio de la celulosa microcristalina y la hidroxipropilcelulosa y su relación ponderal son factores críticos, que aparentemente no han sido tomados en cuenta por el señor Examinador para evaluar la patentabilidad de la presente solicitud.

7. Ahora bien, teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y a pesar de lo equivocada que resulte la objeción de nivel inventivo realizada por el señor Examinador, es posible colegir que el análisis llevado a cabo por el mismo **no se enfoca en el problema técnico resuelto, ni en los aspectos técnicos sobre los cuales recae el nivel inventivo de la presente invención**. Por lo tanto, ninguno de los argumentos del señor Examinador demuestra en verdad cómo la invención habría podido llegar a ser obvia para la persona versada en la materia que tuviera a su disposición las enseñanzas de los documentos citados y sus conocimientos generales.

De hecho, este aspecto es tenido en cuenta por el citado **Manual Andino de Patentes** divulgado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual en su acápite **10.2 Método para la evaluación del nivel inventivo**, establece lo siguiente: "*Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto,* ***el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida****, es decir antes de la invención*[1]" (resaltado fuera de texto).

En vista de las diferencias técnicas existentes entre las enseñanzas de los documentos citados y el procedimiento de la presente invención, es claro que el Examinador no tienen en cuenta para realizar su análisis, el hecho de que se debe partir del problema que existía en el estado de la técnica en el momento en que **el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución**.

[1] Secretaria General de la Comunidad Andina. "Manual Andino de Patentes". 2ª Edición. Lima, Perú, Junio de 2004. página 78.

Por el contrario, en el presente caso enfoca su análisis en el momento en que el problema ya ha sido resuelto. De aquí resulta entonces necesario que el Examinador le otorgue mayor importancia al problema técnico planteado y a los medios utilizados para llegar a la solución propuesta en el momento de enfocar su análisis, en lugar de limitarse a enunciar simplemente cada una de las características técnicas reveladas en los documentos citados, las cuales permiten obtener dosificaciones sólidas recubiertas con diferentes perfiles de liberación enseñadas en los documentos citados **D1** a **D3**, en donde dichas enseñanzas no revelan ninguna de las características fundamentales del procedimiento que es objeto de la presente invención.

De esta manera, para que el Examinador desvirtúe la presente invención por falta de altura inventiva, debe enfocar primero su atención en la **comprensión del problema técnico planteado** y **en la solución suministrada en ese momento por el solicitante**, y no abordar y analizar el problema después de que este ya ha sido resuelto. Por lo demás, el señor Examinador no debe olvidar que una invención no deja de ser inventiva por el simple hecho de que para llegar a cumplir su objetivo, utilice materiales convencionales tales como materias primas de partida, o por el simple hecho de que en el estado de la técnica sean conocidos diferentes métodos y procedimientos para llevar a cabo el recubrimiento de formas sólidas de dosificación, sin dar mayor importancia a cada una de las características fundamentales contenidas en el procedimiento reivindicado en la presente invención, el cual representa una nueva alternativa para solucionar un problema que hasta el momento no había sido resuelto en los procedimientos existentes de preparación de glóbulos existentes en el estado de la técnica.

Aún más, como ya se ha mencionado anteriormente, **la capacidad inventiva que involucra la presente invención gira en torno al hecho de suministrar un nuevo procedimiento que involucra el mezclado de la sustancia activa con los excipientes bajo condiciones específicas en las cuales se requiere una granulometría determinada y una cierta relación de sus proporciones para que, mediante una granulación con agua y no con una solución de la sustancia activa, se obtengan como resultado glóbulos o pellets con alta concentración de sustancia activa, un rango de tamaños de partícula muy estrecho y con una forma bien redondeada. Precisamente, la manipulación de materiales comunes mediante el proceso reivindicado permite la fabricación de glóbulos con características mejoradas frente a los glóbulos tradicionalmente obtenidos, los cuales presentan una menor cantidad de sustancia activa presente y tamaños de partícula mucho mayores frente a los obtenidos mediante el procedimiento reivindicado en la presente solicitud, con el cual el solicitante logra superar los problemas técnicos existentes con los procedimientos comúnmente utilizados.**

8. **CONCLUSION**

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar cómo ninguno de los documentos **D1**, **D2** o **D3**, citados por el señor Examinador resultan relevantes para desvirtuar la altura inventiva que reviste el procedimiento de la presente solicitud, bien sean analizados individualmente o combinando sus enseñanzas, tal y como lo propone en forma equivocada el señor Examinador.

Adicionalmente, se ha demostrado en forma contundente que las **claras diferencias técnicas existentes entre el procedimiento revelado en la presente invención y los enseñados en los documentos citados no pueden llegar a ser considerados como obvias o evidentes a partir de las enseñanzas de dichos documentos**, dado que ninguno de dichos documentos citados enseña o siquiera sugiere ni las características fundamentales del procedimiento reivindicado, ni mucho menos se encargan de resolver el mismo problema técnico propuesto o al menos uno similar, toda vez que dicho problema técnico ni siquiera es considerado por los autores de los documentos citados.

En síntesis, es claro que la presente invención sí posee el **NIVEL INVENTIVO** requerido sobre las enseñanzas de las referencias citadas **D1**, **D2** o **D3**, (inclusive así estas fuesen combinadas), toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera obvia a diseñar un procedimiento como el descrito en la presente solicitud con las nuevas características técnicas específicas, las cuales brindan una solución efectiva al problema propuesto.

9. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo No. 05 – 33,923 expedido por la Superintendencia de Industria y Copmercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas; y

(ii) Copia de las páginas 15 y 16 de las reivindicaciones que reemplazan aquellas originalmente presentadas, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

10. En vista de 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.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

92 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 33,923
FECHA : MAYO 10 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737024	10/05/2005	5,873,000.00

***** 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 LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL : $	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

95 90

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de glóbulos con un contenido ≥ 50% en peso de sustancia activa farmacéutica de hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml por granulación en fase acuosa de la mezcla que contiene la sustancia activa, extrusión, redondeado y secado de los granulados húmedos, CARACTERIZADO porque se prepara una mezcla que contiene la sustancia activa y que está compuesta por:

A) al menos 50% en peso de al menos una sustancia activa con una hidrosolubilidad ≥ 0,5 g/ml

B) como máximo 50% en peso de una combinación de

a) una celulosa microcristalina con una granulometría promedio de 15 - 25 µm, determinada por refracción láser (con aparato Malvern Master Sizer)

y

b) hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con una granulometría promedio de 10 - 25 µm, determinada por refracción láser,

siendo la relación ponderal de a):b) de 4:6 hasta 6:4, y se incorpora a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.

94 91

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la relación ponderal de a) a b) es 1:1.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, CARACTERIZADO porque la sustancia activa es clorhidrato de tramadol con una hidrosolubilidad > 3,0 g/ml, metamizol-Na o clorhidrato de difenhidramina, cada una de éstas con una hidrosolubilidad de 1 g/ml.

4.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque se preparan glóbulos con una proporción de sustancia activa hasta 90% en peso.

5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque los glóbulos son provistos de un revestimiento retardante y/o un revestimiento resistente a jugos gástricos.

6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque los glóbulos son envasados en cápsulas o comprimidos en forma de tabletas.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la mezcla contiene al menos 65% en peso de la componente A) y como máximo 35% en peso de la combinación B).

D1 95 92

Comprimidos bucales y sublinguales. Son pequeños, aplanados y ovales. Los destinados a la administración oral, una vez en la boca se disuelven o se deshacen lentamente, han sido formulados y comprimidos con una presión suficiente, como para que la tableta sea dura. Los comprimidos de progesterona pueden administrarse de este modo. Algunas propuestas modernas utilizan los comprimidos que funden a la temperatura corporal. La matriz de los comprimidos está solidificada, mientras que la droga está en solución. Después de fundirse, la droga queda automáticamente en solución y disponible para la absorción; se elude así la disolución, un paso limitante de la velocidad de absorción de compuestos poco solubles. Los comprimidos sublinguales, como aquellos que contienen nitroglicerina, clorhidrato de isoproterenol o tetranitrato de eritritilo, se colocan debajo de la lengua. Los comprimidos sublinguales se disuelven rápidamente y las drogas se absorben fácilmente con esta forma de administración.

Comprimidos moldeados o comprimidos triturados (CT)

Los comprimidos triturados se elaboran con material húmedo, utilizando un molde triturador que le otorga la forma de las secciones de corte de un cilindro. Tales comprimidos deben ser completa y rápidamente solubles. El problema más común en la fabricación de estos comprimidos es la dificultad para encontrar un lubricante que sea completamente soluble en agua.

Comprimidos de dispensación (CD). Estos comprimidos proporcionan una cantidad conveniente de droga potente que se puede incorporar con facilidad en los polvos y en los líquidos, evitando así la necesidad de pesar cantidades pequeñas. También han sido convenientes para los compuestos extemporáneos y nunca deben venderse como formas farmacéuticas.

Comprimidos hipodérmicos (CH). Los comprimidos hipodérmicos –blandos y fácilmente solubles– primero fueron utilizados preparar soluciones inyectables. Dado que en la actualidad se dispone de soluciones parenterales estables para la mayoría de las drogas, no se justifica el uso de comprimidos hipodérmicos para inyectables; además, su uso debiera prohibirse ya que las soluciones resultantes no son estériles. Grandes cantidades de estos comprimidos se continúan elaborando, pero para administración oral. Los comprimidos hipodérmicos nunca han sido reconocidos por los compendios oficiales.

Comprimidos

Con el objeto de que las sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, puedan elaborarse en formas farmacéuticas sólidas con presión, utilizando un equipamiento adecuado, es necesario que el material, ya sea en polvo o en la forma cristalina, posea determinadas características físicas. Éstas consisten en capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. Los componentes como los desintegradores, destinados a disgregar los comprimidos en los líquidos intestinales, y los polímeros de liberación controlada, que lentifican la liberación de la droga, idealmente deben poseer estas características o no interferir en la acción de los otros excipientes. Dado que la mayoría de los materiales no tienen esas propiedades o a lo sumo poseen una, se han desarrollado métodos de formulación y preparación de comprimidos para impartir estas características deseables a los materiales que van a comprimir para hacer comprimidos.

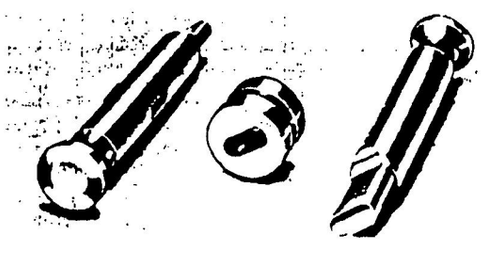


Fig. 92-2. Unidad mecánica básica para la compresión de comprimidos: punzón inferior, matriz y punzón superior. (Cortesía Vectos/Colton.)

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (véase fig. 92-2). El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen del material con el que se llena la cavidad de la matriz. Por eso, la capacidad de la granulación para fluir con libertad a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo de la granulación desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación del comprimido no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: el de granulación húmeda, el de granulación seca y el de compresión directa. Los métodos de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos de-

GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia" 19ava ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 1995.

ben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación. En la preparación de los comprimidos compactados, quien los formula debe conocer el efecto que los componentes y los métodos de preparación tienen sobre la disponibilidad de los componentes activos y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica. En respuesta a una solicitud de los médicos para cambiar un comprimido de dicumarol por otro pudiera romperse más fácilmente, una compañía de Canadá lo reformuló para hacer un comprimido grande con una ranura. El uso posterior del comprimido, con la misma cantidad de droga que el anterior, dio como resultado demandas en las que se argumentaba que eran necesarias dosis mayores que las habituales para producir la misma respuesta terapéutica. Por otra parte, las comunicaciones bibliográficas indican que la reformulación de un comprimido comercial de digoxina dio como resultado un comprimido que, si bien poseía la misma cantidad de droga, daba la respuesta clínica deseada con la mitad de su dosis original. Los métodos y principios que pueden utilizarse para determinar los efectos de los excipientes y aditivos en la absorción de las drogas han sido revisados.[2,14,15] Véanse los capítulos 35, 42 y 83.

Componentes de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o *excipientes*. Éstos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución.

Aunque el término *inerte* ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas. La necesidad de adquirir más información y el uso de patrones para los excipientes fue reconocida en un esfuerzo conjunto de la Academia de Ciencias Farmacéuticas y el Consejo de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (la Academy of Pharmaceutical Sciences y el Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain). El resultado es el denominado *Manual de Excipientes Farmacéuticos*. En la actualidad esta referencia está ampliamente distribuida por el mundo.[16]

Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño práctico para la compresión. Los comprimidos compactados de dexametasona contienen 0,75 mg de esteroide por comprimido; por eso es obvio que debe agregarse otro material para que sea posible su elaboración. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan *comprimidos masticables*. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Los diluyentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un procesamiento previo para darles fluidez y compresibilidad. Este aspecto se trata bajo el título Compresión directa, página 2487.

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones sólo uno o dos de los diluyentes seleccionados ya mencionados. Por lo general, éstos han sido elegidos sobre la base de una mayor experiencia con alguno y con respecto a sus factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga; por ejemplo, las sales de calcio, utilizadas como diluyentes para el antibiótico de amplio espectro tetraciclina, interfieren en la absorción de la droga en el tracto gastrointestinal. Si la droga es poco soluble en agua, se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles, para evitar posibles problemas de biodisponibilidad. Las sustancias altamente adsorbentes, por ejemplo la bentonita y el caolín, deben evitarse en la elaboración de comprimidos con drogas utilizadas clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos cardíacos, los alcaloides y los estrógenos sintéticos, ya que pueden ser adsorbidas después de la administración. La combinación de bases o sales de aminas con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

La celulosa microcristalina (Avicel) en general es utilizada como excipiente en las fórmulas de compre-

sión directa. Sin embargo, su presencia en concentraciones del 5 al 15% en las granulaciones húmedas ha demostrado ser beneficiosa en los procesos de granulación y de secado, pues minimiza el endurecimiento de la cubierta de los comprimidos y reduce el proceso de moteado de éstos.

Muchos de los componentes son utilizados para diferentes propósitos, aun dentro de la misma formulación; por ejemplo, el almidón de maíz puede utilizarse en la forma de pasta como un adhesivo. Cuando se agrega la droga como tal o en suspensión es un buen desintegrante. Aun cuando estos dos usos tienen propósitos opuestos, algunas fórmulas de comprimidos utilizan almidón de maíz de ambas maneras. En ciertas fórmulas de liberación controlada se utiliza el polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), tanto como una ayuda para prolongar la liberación desde el comprimido como también para formar una película en la cubierta de éste. Por esta razón, la mayor parte de los excipientes utilizados en las formulaciones de los comprimidos y de las cápsulas tienen muchas utilidades; ello requiere una comprensión cabal de sus propiedades y limitaciones para emplearlos racionalmente.

Aglutinantes

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo, se denominan aglutinantes o granuladores. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas, naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de alerce. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes, en ciertas circunstancias, son el polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol.

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Las diferencias de los aglutinantes utilizados para los CR tolbutamida dieron por resultado diferencias en los efectos hipoglucemiantes observados clínicamente. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos componentes, como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprime.

Los aglutinantes son empleados tanto en solución como en forma seca, lo cual depende de los otros componentes de la formulación y del método de preparación. Sin embargo, se intenta agregar diferentes almidones *pregelatinizados* disponibles en la forma seca, de manera que pueda utilizarse sólo agua como solución granulante. La misma cantidad de aglutinante en solución puede ser más efectiva que si estuviera dispersa en forma seca y humedecida con el solvente. Para este último procedimiento, el agente aglutinante no es tan efectivo en la penetración y la humectación de cada una de las partículas dentro de la masa del polvo. Cada una de ellas en la mezcla de polvos tiene una cubierta de aire adsorbida en su superficie, la que debe atravesarse antes de que los polvos puedan ser humedecidos con la solución aglutinante. Después de la humectación, es necesario cierto período para que el aglutinante se disuelva por completo y esté totalmente disponible para su uso. Dado que los polvos difieren en la facilidad con la que pueden humedecerse y en la velocidad de disolución, es preferible incorporar el agente aglutinante en solución. Con esta técnica con frecuencia es posible obtener una adhesión más efectiva con una menor concentración del agente aglutinante.

El método de compresión directa para preparar los comprimidos (véase pág. 2492) requiere un material que no sólo fluya con libertad sino que también sea suficientemente cohesivo como para actuar como aglutinante. Su uso se ha descrito para una cantidad de materiales, como celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, amilosa y polivinilpirrolidona. Se postuló que la celulosa microcristalina es una forma especial de fibrilla de celulosa, en la cual los cristalitos individuales son retenidos muy juntos por uniones de hidrógeno. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa se debe a la ruptura de las uniones entre los cristalitos en un medio desintegrante.

Pasta de almidón. El almidón de maíz se utiliza ampliamente como aglutinante, en concentraciones que varían del 10 al 20%. Por lo común, se prepara tal como se lo ha de usar dispersando el almidón de maíz en suficiente cantidad de agua fría purificada, para obtener una suspensión al 5-10% *p/p*, y se lo entibia en un baño de agua con agitación continua, hasta que se forma una pasta translúcida. Se observó que durante la formación de la pasta no se hidroliza todo el almidón. Por consiguiente, la pasta de almidón no sólo es útil como aglutinante, ya que también se la emplea como método para incorporar algún desintegrador en el interior de los gránulos.

Solución de gelatina. La gelatina generalmente es utilizada en una solución al 10-20%; las soluciones de gelatina deben prepararse en forma fresca según necesidad y utilizarse mientras estén tibias o

puedan solidificar. La gelatina se agrega al agua purificada fría y se deja reposar hasta que esté hidratada. Luego se calienta en un baño de agua para su disolución, y la solución se lleva al volumen final en base al peso para dar la concentración deseada.

Soluciones de celulosas. Diferentes celulosas se han utilizado en forma de soluciones como aglutinantes. Al respecto, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) ha sido empleada ampliamente. La HPMC, modelo de una cantidad de celulosas, es más soluble en agua fría que en agua caliente. También es más dispersable en el agua caliente que en la fría. Por esta razón, para obtener un buen gel, liso, que no posea grumos u "ojos de pescado", es necesario agregar la HPMC en agua caliente, casi hirviente, y enfriar la mezcla con la mayor lentitud mientras se agita lo más rápido que se pueda. Otras celulosas solubles en agua, como la hidroxietilcelulosa (HEC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC), han sido utilizadas en soluciones como aglutinantes con buenos resultados.

No todas las celulosas son solubles en agua. La etilcelulosa puede utilizarse efectivamente disuelta en alcohol o como aglutinante seco humedecido luego con alcohol. Se utiliza como aglutinante en los materiales que son sensibles a la humedad.

Polivinilpirrolidona. La PVP puede emplearse como una solución acuosa o alcohólica y su versatilidad ha aumentado su popularidad. Las concentraciones oscilan en torno del 2% y varían en forma considerable.

Debe aclararse que las soluciones aglutinantes son hechas más por el peso que por el volumen. Esto posibilita al formulador determinar el peso de los sólidos que se han agregado a la granulación del comprimido en la solución aglutinante. Ésta constituye parte del peso total de la granulación y debe tenerse en cuenta al tomar el peso del comprimido compactado, el cual deberá contener la cantidad declarada del agente terapéutico.

Como puede verse en el listado de los aglutinantes que figuran en este capítulo, la mayoría de ellos, utilizados en solución, están en forma polimérica. Debido a esto, la fluidez o la capacidad de diseminación de estas soluciones es importante cuando se selecciona el equipo de granulación apropiado. La reología de las soluciones poliméricas es un tema fascinante en sí mismo y debe considerarse para estos materiales.

Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes utilizados con más frecuencia son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes, excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%. Si se utiliza talco solo, pueden ser necesarias concentraciones de hasta el 5%. En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la "impermeabilización" de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido o una disolución retardada de las drogas medicamentosas, o ambos inconvenientes.

Es muy necesario el agregado del lubricante adecuado si el material a comprimir tiende a adherirse en los punzones y en las matrices. Inmediatamente después de la compresión la mayoría de los comprimidos tienden a expandirse, por lo que pueden unirse y adherirse a los lados de la matriz; pero una elección apropiada del lubricante puede contrarrestar esto.

El método de agregar un lubricante a una granulación es importante, para que el material cumpla su función de manera satisfactoria. El lubricante debe dividirse finamente pasándolo a través de una malla de nailon 60 a 100 sobre la granulación. En producción, esto se denomina *tamizar* el lubricante. Después del agregado del lubricante, se vuelca o se agita suavemente para distribuirlo sin cubrir demasiado las partículas o fragmentarlas aun más. Algunos investigadores han inferido que el orden al mezclar los lubricantes y otros excipientes puede tener un efecto profundo sobre la acción de la forma farmacéutica final. Por lo tanto, el proceso de mezclado en sí mismo es tan importante como la selección del material lubricante.

Estas variables del proceso se pueden ver en la mezcla prolongada de un lubricante en una granulación. La sobreagitación puede afectar la dureza, el tiempo de desintegración y la capacidad de disolución de los comprimidos resultantes.

La cantidad de lubricante varía desde tan sólo el 0,1% en algunos casos hasta el 5% en otros. Los lubricantes se agregan a los agentes granulantes en la forma de suspensiones o emulsiones. Esta técnica sirve para reducir la cantidad de procedimientos operacionales y, por consiguiente, el tiempo de procesamiento.

Para la selección de un lubricante debe prestarse atención a su compatibilidad con la droga. Entre éstas quizá la más ampliamente investigada es el ácido acetilsalicílico. Los diferentes talcos varían significativamente la estabilidad de la aspirina. Los que tienen un alto contenido de calcio y una elevada pérdida de la ignición se asociaron con una descomposición aumentada de la aspirina. Desde el punto de vista de la estabilidad, se encontró que la aceptación relativa de los lubricantes de comprimidos combinados con la aspirina disminuye en el siguiente orden: aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco y estearato de aluminio.

El problema fundamental en la preparación de comprimidos solubles en agua es la selección de un

99 96

375
20050630

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Junio 15 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	00 002 028
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	13101
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 6 a 20, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 93 – 94 de la solicitud en estudio y las observaciones del solicitante de los folios 84 - 91.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque se prepara una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua y un tamaño de glóbulo homogéneo. La dificultad que se presenta es que, para sustancias muy solubles, solo pueden prepararse glóbulos con concentración máxima de 60 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque se prepara una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua >= 0.5 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras). La ventaja obtenida con este procedimiento es que para sustancias muy solubles, pueden prepararse glóbulos de tamaño de glóbulo homogéneo

con concentración de hasta 90 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda. La ventaja de incorporar altas cantidades de sustancia activa consiste en que permite administrar altas dosificaciones en forma de cápsulas o tabletas pequeñas que son de más fácil ingestión. Los glóbulos de esta solicitud no son de liberación controlada sino que son de liberación rápida.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/22 // 9/24.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania (DE) No. 19901692.5 del 18 de enero de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad de la Solicitud

La descripción divulga la solicitud de manera suficientemente clara y completa para su comprensión, tal como lo establece el Art 28 de la decisión 486 de la Comisión de la Comisión Andina. Menciona el sector tecnológico al que pertenece, los antecedentes de la técnica, la divulgación del problema técnico, la solución propuesta y la ventaja frente a la tecnología anterior.

Pero las reivindicaciones mencionan un procedimiento pero no se caracterizan por ningún paso o etapa con alguna condición específica. Sino que menciona los ingredientes de la composición a obtener, lo cual no caracteriza al procedimiento. Debe aclararse y escribir aparte la reivindicación de producto y aparte la reivindicación de procedimiento.

Pero las reivindicaciones aunque mencionan un procedimiento, no lo caracterizan mediante ningún paso o etapa con alguna condición específica. Sino que menciona los ingredientes de la composición a obtener, lo cual no caracteriza al procedimiento en sí sino a la composición. Aunque la reivindicación 1 inicia mencionando un procedimiento, lo que realmente se caracteriza es una composición, mediante los excipientes que la componen. No se hizo la aclaración solicitada en el concepto técnico anterior ni se escribieron aparte la reivindicación de producto y aparte la reivindicación de procedimiento. Tal como se reivindica, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50 % de todas las sustancias activas con solubilidad en agua >= 0.5 g/ml y celulosa microcristalina y HPC. Lo cual es muy general. Se debe restringir en forma precisa, concreta y concisa cuál es el contenido de la composición que realmente se quiere proteger.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico 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 articulo 40".

10 de 98

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18 de enero de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D2	WO 94 06416	Tableta Farmacéutica capaz de liberar una ó más drogas con diferentes velocidades de liberación	Mar 31, 1994
D3	US 5 645 858	Formas de dosis farmacéuticas de liberación controlada multicapa	Jul 8, 1997

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana.

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*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*".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de 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.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 a 7 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC.

D1 enseña los polímeros para recubrir con una película la superficie de un sustrato como polvo o gránulos (ver folio 67). Enseña que se desarrollaron las formulaciones de liberación sostenida para drogas que se administran en dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida puede provocar efectos colaterales indeseables. Agrega que los métodos de formulación empleados para obtener la velocidad de disponibilidad deseada son (1) aumentar el tamaño de partícula de la droga, (2) incluir la droga en una matriz, (3) cubrir la droga o la forma farmacéutica que la contiene ó (4) formar complejos de la droga con materiales poliméricos. Dentro de los excipientes utilizados menciona: éteres de celulosa, HPMC, MC, acrílicos como los copolímeros de metacrilato y de metilmetacrilato. Enseña (ver páginas 2474-275, en el folio 97-98) que los aglutinantes son componentes de los comprimidos utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo; que se pueden emplear en

solución o en forma seca para luego humectar con el solvente; y dentro de estos menciona la celulosa microcristalina (Avicel) y la hidroxipropilcelulosa (HPC).

D2 enseña una forma de dosificación de liberación controlada. Divulga composiciones que liberan una o más drogas a diferentes velocidades, las cuales tienen tres capas de polímeros entre los que se mencionan celulosa microcristalina y HPC (ver folio 72).

D3 enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, con el fin de que su velocidad de liberación sea constante. En estas, las partículas comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl. En el ej. 1 (columna 5, folio 77) se enseñan cápsulas de liberación sostenida que contienen tramadol al 68 %.

Se observa que lo enseñado las anterioridades es: D1: gránulos que contienen un compuesto activo y polímeros; y menciona la celulosa microcristalina (Avicel) y la hidroxipropilcelulosa (HPC) como conocidos aglutinantes de los comprimidos; D2: composiciones que contienen un compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC; D3: partículas que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con HPMC, PEG y PG y luego puede ser recubierta con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl. Y enseña cápsulas de liberación sostenida que contienen tramadol al 68 %.
Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades, como p. ej. D1 y D3 ó D2 y D3 sugiere los glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC de esta solicitud. Es así como, conociendo (D2) las composiciones que contienen un compuesto activo, celulosa microcristalina y HPC y (D3) las partículas de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, que comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con HPMC, PEG y PG, donde el compuesto activo puede ser Tramadol.HCl ó Pseudoefedrina.HCl; para una persona conocedora de la materia era obvio el elaborar de manera similar, partículas que son aún más sencillas que contienen tan solo el compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, de esta solicitud.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al granulado, así que este es obvio y evidente para una persona versada en la materia. Y debido a que: (a) la conformación de los glóbulos de esta solicitud que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, son evidentes para una persona conocedora de la materia a partir de las anterioridades; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban la mezcla de compuestos activos muy solubles en agua con celulosa microcristalina y HPC, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era es la necesidad de proporcionar glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua, celulosa microcristalina y HPC, de manera similar a lo enseñado en las anterioridades; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

103
100

6. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 84 que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 93-94.

2. Dice el solicitante en los folios 85 y 89 que el problema técnico a resolver es que, para sustancias muy solubles, solo pueden prepararse glóbulos con concentración máxima de 60 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda. En esta solicitud se propone agregar solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Porque cuando la sustancia activa absorbe el agua de granulación, forma una solución en la cual se granulan los excipientes. Y, al contrario, en esta solicitud se logra una granulación con agua y no con solución de sustancia activa.

Se aclara al solicitante que D1 enseña (página 2474, folio 97) que la acción solvente del agua sobre algunos componentes cambia el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprime. De manera, que con base en esta aclaración y la experiencia de un formulador comúnmente conocedor de la materia, lo normal en granulación es el hecho de utilizar tan solo la cantidad de agua indispensable para dar la plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización, porque un exceso en esta formaría una masa muy blanda, que difícilmente pasaría por las mallas y además se formaría un granulado de forma y tamaño de partícula no uniformes.

3. Dice el solicitante en los folios 85 y 86 que esta solicitud proporciona glóbulos que contienen un compuesto activo muy soluble en agua con un tamaño de glóbulo homogéneo y que logra esto mediante el procedimiento de esta solicitud que se caracteriza por una composición determinada de la mezcla y porque se agrega solamente la cantidad de agua indispensable para dar plasticidad necesaria para la extrusión y esferonización.

Se remite al lector a la respuesta al numeral anterior.

4. Dice el solicitante en el folio 86 que las anterioridades mencionadas no enseñan las **características fundamentales** que distinguen el procedimiento de esta solicitud.

Se reitera al solicitante que las reivindicaciones mencionan un procedimiento pero no se caracteriza por ningún paso o etapa con alguna condición específica. Sino que menciona los ingredientes de la composición a obtener, lo cual no caracteriza a un procedimiento.

5. Dice el solicitante en el folio 87 que las anterioridades mencionadas no enseñan el granular en fase acuosa sustancias activas de muy alta solubilidad en agua.

Se aclara al solicitante que tanto D1 como D3 enseñan composiciones de sustancias activas de muy alta solubilidad en agua. D1 enseña composiciones de liberación sostenida (incluyéndola, p. ej., en una matriz junto con excipientes tales como celulosa microcristalina y HPC) para drogas que se administran en

dosis elevadas, pero cuya liberación demasiado rápida (a causa de ser ellas altamente solubles) puede provocar efectos colaterales indeseables. Se aclara que el incluir la droga en una matriz, es mezclar el compuesto activo con excipientes como celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC), que son conocidos aglutinantes, para luego humectar esta mezcla y formar el granulado, tal como se menciona ahora en la solicitud en estudio. De la misma manera D3 enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua (menciona específicamente tramadol), con el fin de que su velocidad de liberación sea constante.

6. Dice el solicitante en el folio 87 que D1 enseña diversas formas de obtener la velocidad de liberación deseada, y que la primera de ellas es contraria a lo enseñado en esta solicitud.

Se aclara al solicitante que en la citada referencia se destaca el segundo item, que consiste en incluir la droga en una matriz, es decir mezclar el compuesto activo con excipientes como celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC), que son conocidos aglutinantes, para luego humectar esta mezcla y formar el granulado, tal como se menciona ahora en la solicitud en estudio.

7. Dice el solicitante en el folio 87 que D2 enseña tabletas de 3 ó más capas y no la mezcla del proceso de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que el objeto de presentar esta anterioridad es enseñar que celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC), son conocidospolímeros para elaboración de tablestas de liberación inmediata o controlada. De manera que este documento, junto con D3 que enseña también formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua y menciona específicamente tramadol afecta el nivel inventivo de esta solicitud.

8. Dice el solicitante en el folio 87 que D3 enseña pellets de varias capas superpuestas y esta solicitud no menciona revestimientos. Y enseña un núcleo que se recubre con el compuesto altamente soluble y luego con otra capa de polímero (renglones 10 a 32 de la columna 2). Y que no menciona la granulación del compuesto altamente soluble de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que D3 enseña composiciones de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua, con el fin de que su velocidad de liberación sea constante; las partículas comprenden un núcleo que contiene un material inerte (HPMC, PEG y PG) que se cubre o se granula con un compuesto activo soluble en agua (ver el renglón 13 de la columna 2) y luego puede ser recubierto con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. Esta anterioridad también aclara que el compuesto activo puede ser Tramadol.HCl, tal como se menciona en la solicitud en estudio. De manera que esta anterioridad sí sugiere el granulado del compuesto activo soluble en agua, el cual puede ser logrado por una persona conocedora de la materia incluyendo como aglutinantes celulosa microcristalina (Avicel) y hidroxipropilcelulosa (HPC). Ahora bien, el hecho de no recubrirlo después establece la diferencia con lo mencionado en esta solicitud, por lo cual es claro que este documento no afecta la novedad, pero sí el nivel inventivo, porque enseña los elementos: granulado del compuesto activo soluble en agua (como Tramadol.HCl); y enseña partículas de liberación sostenida que contienen tramadol al 68 %.

~~105~~
102

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Libro (*)	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	WO 94 06416	1 a 7	Nivel inventivo
D3	US 5 645 858	1 a 7	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 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 del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 JUN. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 944	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007