

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

110
151

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radica cion : 00002028 00000000

Folios: 10

Fecha (AND): 2006-03-29 16:42:09

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 Noviembre de 2005 y a mi memorial de solicitud de plazo de 14 de Febrero de 2006.

2. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

Antes de entrar a discutir la objeción de claridad expuesta por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1785**, deseo llamar la atención de ese despacho al hecho que:

- En respuesta al Concepto Técnico anterior No. **944**, y en busca de superar la objeción de claridad expresada en dicho Concepto Técnico, debidamente autorizado por el solicitante, se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones, en el cual entre otros se modificó la reivindicación 1 con el fin de superar la objeción de claridad citada por el señor examinador en dicho Concepto Técnico, limitando las sustancias susceptibles de ser empleadas en el procedimiento enseñado en la presente invención. De la misma manera, se adicionaron las reivindicaciones 8 a 11 que definen características específicas del procedimiento reivindicado.

- Posteriormente, en el Concepto Técnico No. **1785**, el señor Examinador acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, pero a pesar de esto, sigue objetando la invención por falta de claridad, específicamente la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio reemplazado, tal como se transcribe a continuación: *"Pero mediante la reivindicación 1, tal como se menciona en el Concepto Técnico anterior, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50% de todas las sustancias activas con solubilidad en agua $\geq 0.5g/ml$. Lo cual es muy general"* (ver objeción de claridad en Concepto Técnico No. **1785**).

De acuerdo a lo anterior, es claro que las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio mediante memorial de 21 de Septiembre de 2005, no fueron tenidas en cuenta al momento de realizar el análisis para emitir el presente Concepto Técnico No. **1785**, por cuanto en la respuesta al Concepto Técnico anterior, el No. 944, se hicieron modificaciones a la reivindicación 1, entre las cuales se restringió el rango de solubilidad de las sustancias activas que abarca la presente invención, de $\geq 0.5g/ml$ a $\geq 1,0g/ml$, dando una limitación aun mayor al alcance de la presente invención.

< general?

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante señalar que la presente invención **busca proteger, es el procedimiento de preparación de glóbulos con un contenido $\geq 50\%$ en peso de sustancia activa farmacéutica de hidrosolubilidad $\geq 1g/ml$, donde las sustancias activas que cumplan dicha característica de hidrosolubilidad, quedarán cubiertas por dicho procedimiento.**

Es pertinente aclarar que, **el problema a superar no es el de la composición química de estas sustancias, sino el de sus propiedades físicas.** Por lo tanto, la solicitud en estudio busca solucionar el problema de la granulación con agua de sustancias activas muy hidrosolubles, y esta característica, **es la única propiedad esencial de la sustancia activa a granular**, no su efecto

medicamentoso. De esta manera **queda descartada la idea de considerar que se busca proteger una composición química definida**, tal como al parecer ha sido asumido por el señor Examinador, ya que, en la granulación, esferonización etc., no se producen reacciones químicas, solamente hay transformaciones físicas.

Considerando que el problema de pelletización, extrusión y esferonización es común entre todas las sustancias farmacéuticas solubles en agua, es vital comprender que la **presente invención se encuentra limitada a solucionar el problema de la granulación en fase acuosa, de sustancias farmacéuticas altamente solubles en agua.**

Con lo dicho anteriormente, queda claro que la solicitud en estudio se refiere a **un procedimiento que es aplicable a todas las sustancias activas que cumplan la condición de solubilidad en agua ≥ 1 g/ml, sin necesidad de reivindicar una sustancia activa específica**, puesto que **el objetivo a lograr, es proporcionar glóbulos con una concentración de sustancia activa, hasta del 90% en peso**, donde dicha **sustancia activa es altamente soluble en agua**, mediante el proceso de **granulación en fase acuosa.**

3. **ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y PROBLEMA TÉCNICO PLANTEADO**

En el estado de la técnica es ampliamente conocido, 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, que también ha adquirido gran importancia para la preparación de glóbulos farmacéuticos.

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, 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.

Por lo tanto, **la presente invención resuelve** el problema técnico expuesto, ya que, **revela un proceso para obtener glóbulos con una concentración de sustancia activa, muy soluble en agua, superior a la descrita en el estado de la técnica, es decir de hasta un 90% en peso.** Esto toda vez que **la mezcla formada para granular, debe tener una composición determinada y únicamente se debe agregar la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización sin disolver el principio activo.**

La ventaja de este método, es que **permite obtener glóbulos homogéneos con alta carga de sustancia activa** (incluso hasta del 90% en peso). Adicionalmente 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.

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran el nivel inventivo de la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos citados.

4. **NIVEL INVENTIVO**

El señor Examinador cita nuevamente los documentos, **Remington Farmacia (D1), WO 9406416 (D2), US 5645858 (D3)** y **por primera vez** el documento **US 5352460 (D4)** con el fin de objetar el nivel inventivo del procedimiento revelado en la presente solicitud. Nuevamente aclaro que, de acuerdo a las objeciones realizadas en el Concepto Técnico No. **1785**, no se han tenido en cuenta los argumentos expresados por el solicitante como respuesta al Concepto Técnico anterior No. **994**, que demuestran que la presente invención sí cumple

con el requisito de nivel inventivo. Una vez más me permito confrontar las enseñanzas de los documentos citados por ese despacho con las enseñanzas reveladas por la presente invención.

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. Del mismo modo **D1** resuelve el problema de la granulación de sustancias activas altamente solubles en agua, **utilizando otros solventes** o la **extrusión en fase fundida**. **En ninguno** de sus apartes **enseña glóbulos con un contenido de sustancia activa mayor a 60% y cuyo procedimiento se trate de la granulación en fase acuosa, de sustancias activas altamente solubles en agua**. Por el contrario, **la presente solicitud, reivindica el procedimiento para producir dichos glóbulos con una concentración de sustancia activa de hasta 90% en peso y de solubilidad en agua $\geq 1\text{g/ml}$, por el método de granulación en fase acuosa**.
2. El documento **WO 9406416 (D2)**, revela tabletas que consisten de una primera capa que contiene una o más sustancias activas con liberación controlada o inmediata, una segunda capa que contiene una o más sustancias activas iguales o diferentes a la de la primera capa con una liberación lenta y una capa de cobertura como barrera de baja permeabilidad. De esta manera, **es evidente** que el problema a resolver por el documento **D2** es el de **obtener composiciones farmacológicas de liberación retardada**, mientras que, el **problema a resolver en la presente solicitud** es el de **obtener, por el proceso de granulación en fase acuosa, glóbulos con concentración de sustancia activa de hasta el 90% en peso, utilizando sustancias activas de solubilidad en agua $\geq 1\text{ g/ml}$** .

3. El documento **US 5645858 (D3)**, enseña una **forma de dosificación farmacéutica multicapa de liberación controlada** que comprende una pluralidad de partículas recubiertas en donde las partículas tienen un núcleo recubierto por múltiples capas. Nuevamente, se trata de una formulación de liberación retardada, así que, **no es posible que el documento D3 afecte el nivel inventivo** de la presente invención, ya que ésta **revela un procedimiento para la obtención de glóbulos de concentración** de sustancia activa altamente soluble en agua, **hasta 90% en peso, por el método de granulación en fase acuosa**, hechos que claramente el documento **D3 no revela ni sugiere en su contenido**.
4. Finalmente, el documento **US 5352460 (D4)** **revela una composición farmacéutica para el tratamiento de desordenes digestivos**, donde dicha composición se encuentra recubierta por un polímero resistente al ácido gástrico y que **para su granulación se utilizan entre otros: metanol, 2-propanol, mezclados con un pequeño porcentaje de agua**, contrario a lo revelado en la presente invención, donde se revela que el líquido de granulación es **UNICAMENTE AGUA**. De acuerdo a este argumento, se puede observar que es totalmente errado por parte del señor Examinador el mencionar el documento **D4** como relevante al momento de afectar el nivel inventivo de la invención en estudio.

En vista de lo anterior, es **completamente claro** que una persona medianamente versada en la materia, **no encontraría una sugerencia o razón que permita concluir e incluso obtener** glóbulos de concentración de sustancia activa, muy soluble en agua, de hasta 90% en peso, obtenidos por el método de granulación en fase acuosa, al combinar las enseñanzas de los documentos **D1 y D3 o D2 y D3 o D4**, como lo sugiere el señor Examinador.

De acuerdo a lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que ninguna de las combinaciones de los documentos citados en el Concepto Técnico No. **1785 (D1 y D3 o D2 y D3 o D4)**, resultan relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la materia objeto de la presente invención. Si bien es claro que son documentos 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**, esto es:

- **Obtener glóbulos de concentración de sustancia activa $\geq 50\%$ en peso;**
- **Que la sustancia activa posea una solubilidad en agua $\geq 1\text{g/ml}$**
- **Granular solamente con agua;**
- **Granulometría para celulosa microcristalina de 15-25 micras y para hidroxipropilcelulosa de 10-25 micras; y**
- **Relación ponderal de 4:6 hasta 6:4 de sustancia activa a excipientes.**

y **mucho menos le sugieren a una persona versada en la materia, en forma obvia o evidente, que al disminuir el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina de 50 a 15 micras, pudiera aumentarse la concentración de sustancia activa desde 45% hasta 90% en peso.**

5. Adicionalmente, en los anteriores argumentos se demuestra nuevamente cómo la postura del señor Examinador, según el cual, la invención resulta obvia porque ya eran conocidos en el estado de la técnica el concepto de granulación, el tramadol y sus derivados, excipientes como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) y composiciones resultantes de dicha granulación, **no es correcta** ni corresponde con el sentir del Manual Andino de Patentes, el cual fue preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, y que establece en su acápite "Método para la

evaluación del nivel inventivo" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta, además, en lo que se relaciona con el nivel inventivo de las solicitudes. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que "La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos."¹ (resaltado fuera de texto). Por lo tanto, de conformidad con lo anterior **es claro** que la solicitud en estudio **sí resulta novedosa** frente a los documentos **D1** a **D4** y las combinaciones propuestas por ese Despacho, por cuanto cada uno de los documentos citados no revela la invención solicitada, y por lo tanto no afectan su nivel inventivo.

Adicionalmente, y con el fin de demostrar como la amplia doctrina existente en esta materia tampoco ha sido tenida en cuenta en el momento de realizar el análisis para emitir el Concepto Técnico No. **1785**, dirijo su atención a las apreciaciones dadas por el experto en Propiedad Industrial Daniel Zuccherino, citado por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en varias de sus interpretaciones prejudiciales, quien establece que "se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas...".

Para este efecto, vale la pena llamar la atención de ese Despacho al hecho de que no se trata de colocar una sustancia activa y mezclarla de cualquier manera con excipientes. Por el contrario **el mérito de la invención reside en obtener glóbulos que contienen una concentración de sustancia activa de hasta 90% en peso, donde la sustancia debe cumplir la condición de solubilidad de $\geq 1\text{g/ml}$ y dicha obtención se lleva a cabo por el método de granulación en fase acuosa**, evitando así los inconvenientes propios del uso de otros

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 78.

solventes o de la extrusión en fase fundida, ya que, hasta ahora, con esta técnica nunca se había superado una concentración de 60% en peso para sustancias de alta solubilidad en agua, simplemente porque el agua rápidamente disuelve una parte de la sustancia activa, y la granulación se hace entonces con solución de sustancia activa y no con agua.

En el presente caso, se demuestra en forma contundente que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador, ni las combinaciones propuestas, enseñan un procedimiento para la preparación de glóbulos con una concentración de sustancia activa, altamente soluble en agua $\geq 1\text{g/ml}$, de hasta 90% en peso, obtenidos por el método de granulación en fase acuosa y utilizando únicamente agua, lo cual ayuda a que se disminuyan los costos del proceso y los problemas ecológicos que implica el uso de solventes diferentes al agua.

Por último, deseo llamar la atención de ese despacho al hecho que, los anteriores argumentos demuestran que no es posible para una persona medianamente versada en la materia, obtener o llegar de manera obvia, al proceso reivindicado en la presente solicitud, y que los argumentos presentados dando respuesta al Concepto Técnico No. **994**, no fueron tenidos en cuenta al momento de realizar el análisis para emitir el nuevo Concepto Técnico No. **1785**.

6. **CONCLUSIÓN**

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar como ninguno de los documentos **D1, D2, D3, D4** y/o sus combinaciones tal como han sido propuestas por el señor Examinador, resultan relevantes para desvirtuar la altura inventiva que reviste la materia objeto de la presente solicitud.

En efecto, se ha demostrado que las **claras diferencias técnicas existentes entre el procedimiento revelado en la presente invención y las enseñadas en los documentos citados y sus combinaciones, no pueden llegar a ser consideradas como obvias o evidentes a partir de las enseñanzas de dichos documentos,**

dado **que ninguno de dichos documentos citados (D1, D2, D3, D4) enseña o siquiera sugiere**, las características fundamentales del procedimiento reivindicado en la presente invención, tal como **la obtención de glóbulos con una concentración de hasta 90% en peso de una sustancia activa muy soluble en agua, obtener dichos glóbulos por granulación en fase acuosa, solubilidad de la sustancia activa $\geq 1\text{g/ml}$.**

En conclusión, es claro que la presente invención si posee el **NIVEL INVENTIVO**, requerido sobre las enseñanzas de las referencias citadas **D1, D2, D3, D4** y/o las combinaciones sugeridas por el señor Examinador, toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera obvia al proceso reivindicado y descrito en la presente solicitud, con sus nuevas características técnicas específicas, que brindan una solución efectiva al problema propuesto.

Igualmente, se ha superado la objeción de claridad respecto al procedimiento reivindicado, puesto que se reitera que **dicho procedimiento se ha limitado a sustancias de solubilidad en agua $\geq 1\text{ g/ml}$** , mediante el proceso de granulación en fase acuosa.

Con lo anterior se puede concluir que el solicitante si restringió en forma precisa, concreta y concisa el contenido de la composición que se quiere comprender, limitando el rango de solubilidad de las sustancias activas de $\geq 0.5\text{g/ml}$ a **$\geq 1,0\text{g/ml}$** , por lo tanto superando la objeción de claridad citada por el señor Examinador.

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

158
161 375
2006-04-25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente 00 002 028

Título de la solicitud: "Procedimiento de preparación de glóbulos con un contenido ≥ 50 % en peso de sustancia ctiva farmacéutica".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 6 - 20, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 122 - 124 de la solicitud en estudio y las observaciones del solicitante de los folios 151 - 160.

2. Objeto de la Invención

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

Las reivindicaciones 1 - 11 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado por:

- ♦ Preparar una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras).
- ♦ Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.
- ♦ Granular la mezcla
- ♦ Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets).
- ♦ Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos.
- ♦ Secar los glóbulos (pellets) redondeados.

Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.

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 plantea 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). Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. Granular la mezcla. Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets). Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos. Secar los glóbulos (pellets) redondeados. Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas. 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. Y 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.

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 mediante la reivindicación 1, tal como se menciona en conceptos técnicos anteriores, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50 % de todas las sustancias activas con solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml. Lo cual es muy general. El solicitante no restringió en forma precisa, concreta y concisa cuál es el contenido de la composición que realmente se quiere proteger; es decir no mencionó de manera clara y definida, en la reivindicación 1 cuál es el objeto de esta solicitud, es decir todos aquellos compuestos activos y aquellos excipientes que conforman las composiciones cuyo proceso de obtención se desea 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 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”.

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
D4	US 5 352 460	Composición de microesferas resistentes al ácido gástrico que contienen sales de ácidos biliares	Oct 4, 1994

(*) 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 - 11 se refieren a un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado por:

- ♦ Preparar una mezcla que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras).
- ♦ Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de agua indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.
- ♦ Granular la mezcla
- ♦ Extruir la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets).
- ♦ Esferonizar (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos.
- ♦ Secar los glóbulos (pellets) redondeados.

Opcionalmente la sustancia activa es tramadol clorhidrato, metamizol sódico ó

difenhidramina clorhidrato, los pellets tienen recubrimiento de liberación controlada ó entérico, se comprimen para formar tabletas ó se incluyen dentro de cápsulas.

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 clorhidrato ó Pseudoefedrina clorhidrato. En el ej. 1 (columna 5, folio 77) se enseñan cápsulas de liberación sostenida que contienen tramadol al 68 %.

D4 enseña un procedimiento para preparar glóbulos (pellets), caracterizado por: **Preparar una mezcla** que contiene: (A) de 60 - 92 % de la sustancia activa (de solubilidad instantánea en agua) (ver columnas 5 y 6) y (B) una combinación de (a) desintegrante: celulosa microcristalina y (b) polímero: HPC. **Humectar** para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización. **Granular** la mezcla. **Extruir** la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets). **Esferonizar** (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos. **Secar** los glóbulos (pellets) redondeados. Opcionalmente, los pellets tienen **recubrimiento de liberación controlada ó entérico**, se comprimen para formar **tabletas** ó se incluyen dentro de **cápsulas**.

Se observa que

(a) los pasos que caracterizan al procedimiento reivindicado para preparar glóbulos, caracterizado por:

- ♦ **Preparar una mezcla** que contiene: (A) mínimo 50 % de la sustancia activa (de solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml) y (B) máximo 50 % de una combinación de (a) celulosa microcristalina (granulometría 15 - 25 micras) y (b) HPC (granulometría 10 - 25 micras).
- ♦ Incorporar a la mezcla solamente la cantidad de **agua** indispensable para obtener una plasticidad suficiente para la extrusión y esferonización.

165
162

- ♦ **Granular** la mezcla
- ♦ **Extruir** la mezcla granulada para formar glóbulos (pellets).
- ♦ **Esferonizar** (redondear) los glóbulos (pellets) extruidos.
- ♦ **Secar** los glóbulos (pellets) redondeados.

Donde opcionalmente la sustancia activa es **tramadol** clorhidrato, **metamizol** sódico ó **difenhidramina** clorhidrato, los pellets tienen **recubrimiento de liberación controlada ó entérico**, se comprimen para formar **tabletas** ó se incluyen dentro de **cápsulas**; ya se incluían en las anterioridades, así que para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar estos glóbulos de manera similar, teniendo en cuenta lo enseñado en las anterioridades, en particular en D4, según la siguiente comparación de pasos:

Solicitud	D4
Preparar mezcla: - mínimo 50 % de sustancia activa (solubilidad en agua >= 1.0 g/ml) y - una combinación de celulosa microcristalina y HPC	Preparar mezcla: - 60 a 92 % de sustancia activa (solubilidad instantánea en agua) y - una combinación de celulosa microcristalina y HPC
Humectar	Humectar
Granular	Granular
Extruir	Extruir
Esferonizar	Esferonizar
Secar	Secar

la anterioridad D4 ya enseñaba cada uno de los pasos del proceso reivindicado y la concentración reivindicada de sustancia activa: > 50 %, ya estaba considerada en la anterioridad, que enseña concentración de 60 a 92 % de sustancia activa. Así que no hay nivel inventivo.

- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia;
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un procedimiento para preparar glóbulos, caracterizado porque los glóbulos contienen un compuesto activo muy soluble en agua y un tamaño de glóbulo homogéneo (se cree que, para sustancias muy solubles, solo pueden prepararse glóbulos con concentración máxima de 60 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda) se resuelve proporcionando un procedimiento caracterizado por: **Preparar la mezcla:** sustancia activa y una combinación de **celulosa microcristalina y HPC**, **Humectar**, **Granular**, **Extruir**, **Esferonizar**, **Secar**; es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades; las reivindicaciones son obvias y evidentes para una persona versada en la materia;
- (d) la ventaja esperada con este procedimiento: que para sustancias muy solubles, puedan prepararse glóbulos de tamaño homogéneo con concentración de hasta 90 % de sustancia activa, por extrusión por vía húmeda y en consecuencia la ventaja de permitir administrar altas dosificaciones en forma de cápsulas o tabletas pequeñas que son de más fácil ingestión, se había logrado antes, como enseña D4, donde los glóbulos contienen de 60 - 92 % de la sustancia activa;
- (d) el resultado obtenido: procedimiento caracterizado por: **Preparar la mezcla:** sustancia activa y una combinación de **celulosa microcristalina y HPC**, **Humectar**, **Granular**, **Extruir**, **Esferonizar**, **Secar**, no es inesperado.

166
163

(e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con el proceso propuesto.

Por todo lo anterior se observa que el proceso reivindicado no tiene **nivel inventivo**.

6. Respuesta a los Argumentos del solicitante

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

1. Dice el solicitante que el nuevo capítulo reivindicatorio restringe el rango de solubilidad a los compuestos que tienen solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml, lo cual no se tuvo en cuenta durante el análisis de nivel inventivo.

Se aclara al solicitante que se aceptó el nuevo capítulo de los folios 122-124. Ahora bien, en la transcripción se cometió un error y en lugar de escribir el nuevo valor de solubilidad, se transcribió el anterior. Pero, a pesar del nuevo valor, la situación continúa siendo la misma porque un valor de solubilidad no define los compuestos que se incluyen en las reivindicaciones. Y mediante la reivindicación 1, se pretenden proteger todas las composiciones que contengan más del 50 % de todas las sustancias activas con solubilidad en agua ≥ 1.0 g/ml. Lo cual es muy general. Así que el solicitante no restringió en forma precisa, concreta y concisa cuál es el contenido de la composición que realmente se quiere proteger; es decir no mencionó de manera clara y definida, en la reivindicación 1 cuál es el objeto de esta solicitud, es decir todos aquellos compuestos activos y aquellos excipientes que conforman las composiciones cuyo proceso de obtención se desea proteger.

2. Dice el solicitante 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. Y 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. Que D1 enseña granulación de sustancias altamente solubles en agua, usando otros solventes, pero no enseña granulación en fase acuosa.

Se reitera 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. Además, D4 enseña un procedimiento para preparar glóbulos (pellets), donde se prepara una mezcla que contiene: de

167 161

60 - 92 % de la sustancia activa y una combinación de celulosa microcristalina y HPC, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar. Así que combinando las enseñanzas de estas dos anterioridades, se sugiere el proceso reivindicado. De manera que ni el contenido de principio activo superior al 60 % ni la humectación conceden carácter inventivo a esta solicitud.

3. Dice el solicitante que el documento D2 revela composiciones de liberación retardada pero que esta solicitud trata sobre el proceso para preparar glóbulos con concentración de hasta 90 % de sustancia activa.

Se aclara al solicitante que D2 menciona que los excipientes celulosa microcristalina y HPC son ampliamente conocidos en la técnica. De la misma manera, en las página 12 - 17 (ver folios 136 - 141) se hace mención a la granulación, como un proceso también muy conocido (con los pasos de mezclar la sustancia activa con polímeros, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar el granulado y luego lubricar y comprimir). Así, que junto con cualquiera de las demás anterioridades, este documento afecta el nivel inventivo de la solicitud.

4. Dice el solicitante que D3 no menciona el proceso de granulación de una sustancia activa altamente soluble en agua.

Se aclara al solicitante que aunque D3 no enseña los pasos básicos y conocidos de la granulación (mezclar, humectar, granular, extruir para formar glóbulos (pellets), esferonizar (redondear), secar), sí enseña formas de dosificación de liberación inmediata y de liberación controlada de drogas altamente solubles en agua. Las partículas comprenden un núcleo que contiene una mezcla del compuesto activo con polímeros (HPMC, PEG y PG) y luego pueden ser recubiertas con una capa de liberación controlada de HPMC, PEG y PG y otra de EC. El compuesto activo puede ser Tramadol clorhidrato ó Pseudoefedrina clorhidrato. En el ej. 1 (columna 5, folio 77). Las cápsulas de liberación sostenida contienen tramadol al 68 %. 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). De manera que D3 sugiere una concentración de este compuesto activo superior al 50 %, que es lo que se reivindica en esta solicitud, lo cual resta nivel inventivo a esta solicitud.

5. Dice el solicitante que D4 no menciona la granulación con agua pura.

Se aclara al solicitante que D4 enseña (ver folio 131) los pasos de granulación que se reivindican ahora: Preparar la mezcla, Humectar, Granular, Extruir, Esferonizar, Secar. Enseña que este método se realiza con 60 - 92 % del compuesto activo que es instantáneamente soluble en agua y utilizando celulosa microcristalina y HPC. De manera que en lo único que no es idéntico es en el hecho de que no menciona la granulación con agua pura, por lo cual puede considerarse nueva. Ahora bien, en lo referente a nivel inventivo, se observa que combinando estas enseñanzas con las de D1 (ver folio 97) una persona normalmente conocedora de la materia hubiera logrado el proceso en el cual la granulación se realiza solo con agua. Así que afecta el nivel inventivo.

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están

168
165

afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Libro (*)	1 - 11	Nivel Inventivo
D2	WO 94 06416	1 - 11	Nivel inventivo
D3	US 5 645 858	1 - 11	Nivel inventivo
D4	US 5 352 460	1 - 11	Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-11, folios 122 - 124.

Bogotá, D. C., Abril 25 de 2006

CONCEPTO TÉCNICO 669	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
-------------------------	------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-2028

EDICTO No. 15028

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 24790 de 20-SEP-2006**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE GLÓBULOS CON UN CONTENIDO $\geq$ 50 % EN PESO DE SUSTANCIA ACTIVA FARMACÉUTICA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte en su calidad de apoderada de la sociedad Grünenthal GmbH, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 20 SET. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 04-OCT-2006

Este edicto se desfija hoy 18-OCT-2006 a las cinco (5:00 p.m.)

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 15028