

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00040056 00000005 Folios: 34
Fecha (MM): 2005-10-05 16:35:28
Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Recepcionada: 0000 00000000 DE 00000000 00000000

Re **P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención para "FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LIBERACIÓN CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO RETARDADO".-Clase A.61.-Expediente numero 00-048.056.-**

1 Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 14 de Julio de 2005

2 **Modificaciones**

Antes de entrar a discutir los argumentos que realzan el nivel Inventivo de la presente solicitud con relación a los documentos citados como estado de la técnica más cercano, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que es deseo del solicitante presentar **un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por las nuevas reivindicaciones 1 a 21**, el cual reemplaza el capítulo originalmente presentado, y en el cual se han realizado las modificaciones que me permito ilustrar a continuación, definiendo de esta forma la invención de manera más clara y precisa

(I) **Reivindicación 1 modificada** En primer lugar, la reivindicación 1 ha sido inicialmente modificada mediante la inclusión de la expresión **"que produce una liberación retardada por impulso"** dentro del preámbulo de la misma El sustento para esta modificación se encuentra en la página 6, línea 6 de la memoria descriptiva

Adicionalmente, la reivindicación 1 también ha sido modificada mediante la inclusión de la expresión **"siendo uno de dichos tensioactivos un medio que se distribuye en el recubrimiento polimérico y que a un nivel dado produce un cambio súbito en las propiedades de la película"** dentro de la parte caracterizante de la reivindicación Esta modificación concerniente a los medios tensioactivos se encuentra plenamente soportada en la solicitud, particularmente en la pagina 8, líneas 14 a 16, de la descripción

Finalmente, los tensioactivos son ahora especificados dentro de la reivindicación 1 ahora modificada, mediante la introducción de la materia objeto de la reivindicación 2 original a través de la expresión **"siendo**

dichos tensioactivos de naturaleza catiónica o zwitteriónica En relación con la modificación anteriormente expuesta, y a continuación de la misma, se ha incluido la expresión **"Incluyendo mezclas de tensioactivos catiónicos y/o zwitteriónicos"** tal como se revela en la página 9, líneas 5 a 7, de la descripción Finalmente, en la reivindicación 1 modificada también se ha especificado la cantidad de dichos tensioactivos, mediante la inclusión de la expresión **"y en una cantidad entre el 10 y el 50% con respecto a la cantidad del copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento"**, cuyo sustento se encuentra en la página 10, línea 23, a página 11, línea 3, de la descripción de la presente solicitud

- (II) **Reivindicaciones 2 a 21 modificadas** Estas corresponden a la numeración de las reivindicaciones dependientes originales 3 a 22 como resultado de las modificaciones anteriormente expuestas, específicamente por la inclusión de la materia de la reivindicación 2 original dentro de la nueva reivindicación 1 modificada, ahora presentada

Por otra parte, me permito manifestar que tanto en el título, como en la descripción y reivindicaciones de la presente solicitud, se ha reemplazado la palabra **"cíclica"** por la expresión correcta **"retardada"** para hacer referencia a la forma de liberación del principio activo contenido en el núcleo recubierto de liberación diferida, la cual produce una liberación retardada por impulso, tal como ha sido ahora revelado Dicha modificación tiene por objeto corregir un error de traducción del texto original en inglés, con lo cual se logra aclarar aun más la naturaleza y características técnicas del objeto reivindicado, sin alterar el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada

En conexión con lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no constituyen una ampliación del objeto de la invención**, toda vez que las mismas se realizan con la finalidad de definir en forma más clara el objeto de la invención, y de solicitar protección para objetos que se encuentran plenamente sustentados en la descripción

3 Problema existente en el estado de la técnica y la solución de la presente invención al mismo

Tal como se expone en la memoria descriptiva de la solicitud, la presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que producen al

146
150

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Bogotá D.C. Tel 6089700 Fax 6089701

menos un impulso retardado, es decir, **una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de su administración**

En el estado de la técnica, es bien conocido que la mayoría de las sustancias farmacéuticamente activas administradas oralmente se dan como formas de liberación inmediata o rápida convencionales. De esta forma, siempre que la liberación y absorción de la droga sean rápidas, el perfil de tiempo de concentración de la sustancia activa en sangre o en otro compartimento corporal depende de la cinética de eliminación de la molécula del cuerpo, y de la distribución y la cinética de distribución en diferentes compartimentos y tejidos del cuerpo.

Estas formas de administración limitan el tiempo que la droga permanece en los componentes del cuerpo, y así, el tiempo de acción de la misma. Por esta razón, a fin de aumentar el tiempo de permanencia de la droga, **se emplean formas de dosificación de liberación prolongada**, lo que permite dosificaciones menos frecuentes. En el pasado, se ha considerado, para la mayoría parte de las drogas, que existe un nivel óptimo en plasma, y por ello, **la mejor formulación será la que brinde perfiles de concentración en el plasma sanguíneo lo más constantes posible**, y la cual permita una frecuencia de administración reducida.

Sin embargo, dichos patrones de liberación que proporcionan niveles constantes en plasma no son siempre óptimos. De hecho, los procesos fisiológicos, durante la mayor parte del tiempo, no son constantes en el tiempo, y se han mostrado ritmos circadianos en casi todas las funciones corporales, como así también síntomas de ciertas enfermedades.

Ejemplo de lo anterior es el hecho que los infartos de miocardio e isquemia, y la angina de pecho son más frecuentes de 6 a 12 de la mañana, y se producen particularmente durante las 4 horas siguientes al despertar. Por lo tanto, sería preferible en el tratamiento de estas enfermedades, el asegurar niveles de la droga relativamente altos en sangre durante dicho período. En este sentido, una toma nocturna a las 21:00 implicaría una mayor velocidad de liberación de alrededor de 7-10 horas posteriores a la administración. Los ejemplos de otras enfermedades y síntomas que muestran un patrón circadiano son las enfermedades inflamatorias, asma nocturno, migraña, úlcera, incluyendo úlcera perforada, dolor no tratable y dolor producido por la artritis reumatoidea.

Las formas de dosificación de liberación controlada que producen un impulso retardado están pues particularmente adaptadas para el tratamiento de las enfermedades mencionadas y sus síntomas. En otras palabras, pueden emplearse para los correspondientes tratamientos crono-terapéuticos.

147
151

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

Calle 72 No 5-83 Piso 5 Bogotá D.C. Tel 8089700 Fax 8089701

También es muy sabido que la liberación de la droga en forma de impulso retardado, en lugar de una liberación lenta uniforme, puede reducir la pérdida de su efectividad debido a un efecto saturable de primera pasada como en el caso de la levodopa o propoxifeno. Adicionalmente, ciertos receptores se inactivan con estímulos prolongados, y una administración por impulsos, o intermitente, puede superar este efecto.

Otra ventaja consiste en el hecho que la liberación retardada puede permitir el direccionamiento de una droga a un sitio dado del tracto gastrointestinal, en particular el colon. Esto depende del tiempo de tránsito casi constante de una forma de dosificación farmacéutica a través del intestino delgado. Una liberación rápida de la droga en el colon puede tener ventajas al permitir una alta concentración local y una mejor absorción (contrario a lo que ocurre con muchas drogas, cuya absorción es más lenta y menos completa desde el colon que desde el intestino delgado, y en donde la absorción puede transformarse en el paso limitador de la velocidad de acción de fármaco en lugar que esta velocidad sea limitada por la liberación de la forma de dosificación).

Por lo tanto, resulta claro que las formulaciones que producen un impulso retardado son útiles, por ejemplo, para lograr un perfil de concentración no constante en el plasma sanguíneo compatible con, y óptimo, para el objetivo terapéutico, o para compensar las diferencias en la velocidad y magnitud de la absorción en diferentes partes del tracto gastrointestinal, obteniéndose así niveles en sangre de fluctuación mínima durante todo el periodo de dosificación.

Hasta este momento, uno de los métodos conocidos para lograr un impulso retardado a partir de una sola entidad galénica consiste en recubrir un núcleo que comprende la sustancia activa con un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de metacrilato que contengan grupos de amonio cuaternario. Sin embargo, se ha reconocido que las formas de dosificación formuladas a partir de los núcleos recubiertos como los anteriormente descritos, pueden producir perfiles de liberación sigmoides, más no perfiles de impulso retardado reales. En otras palabras, la velocidad de liberación lograda, a menudo, no es lo suficientemente rápida. Adicionalmente, otra desventaja de esta técnica se relaciona con el hecho de que una gran cantidad de droga no es liberada de los núcleos recubiertos.

Por lo tanto, y con base en los problemas que se presentan con las composiciones convencionalmente conocidas, el objeto de la presente invención se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica para una liberación

retardada por impulso, donde la velocidad de liberación es nula o muy baja durante un tiempo fijo, y luego la totalidad de la droga comprendida en la forma de dosificación es liberada rápidamente

En efecto, el solicitante ha encontrado en forma sorprendente que la adición de pequeñas cantidades de un tensioactivo en un núcleo que comprende la sustancia activa, el cual está recubierto con al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, como se describe previamente, produce un impulso acelerado diferido, y en consecuencia, una liberación sustancialmente más completa de la droga

} = anterior

Es claro entonces, que la presente invención proporciona núcleos recubiertos de liberación diferida que comprenden una sustancia activa en su núcleo, y un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizados porque el núcleo comprende al menos un tensioactivo, en donde dicho tensioactivo sirve como un medio que se distribuye en el recubrimiento polimérico y que, a un nivel dado, produce un cambio súbito en las propiedades del recubrimiento polimérico, de tal forma que se obtiene un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación de impulso retardado

Adicionalmente, la presente invención provee también formas de dosificación farmacéuticas monolíticas o en partículas múltiples, que comprenden dichos núcleos de liberación diferida recubiertos, que producen un solo impulso retardado, así como también el método de fabricación de los núcleos de liberación diferida recubiertos y las formas de dosificación farmacéutica que los contienen

Por lo tanto, mediante los estudios y la labor de investigación realizados por el solicitante, es ahora posible proporcionar al estado de la técnica novedosas e inventivas composiciones farmacéuticas que contienen núcleos recubiertos de liberación diferida las cuales, gracias a la acción del tensioactivo presente en el núcleo, permiten la liberación del principio activo en forma de impulso retardado, de tal manera que la liberación de la totalidad del agente activo se hace rápidamente, superando así los problemas que se presentan con las composiciones de liberación retardada convencionales que comprenden un núcleo, en el cual se encuentra la sustancia activa recubierto por un recubrimiento de copolímeros de amonio metacrilato

4 Argumentos que realzan el nivel inventivo de la presente solicitud

En su Concepto Técnico No 955, el señor Examinador establece que las reivindicaciones 1 a 22 (correspondientes con las reivindicaciones 1 a 21 del nuevo

149
+53

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

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

capítulo reivindicatorio) carecen de nivel inventivo frente a los documentos **WO 97 23219 (D1)**, **WO 95 03052 (D2)** y **EP 0 386 967 (D3)**, toda vez que "D1 enseña **microgránulos de liberación prolongada** que contienen Diltiazem como principio activo, un agente tensioactivo y tiene un **recubrimiento para liberación diferida**" (resaltado fuera de texto), como también porque "D2 que enseña un núcleo que contiene la sustancia activa y uno o mas tensioactivos y tiene un **recubrimiento para liberación diferida de uno o más polímeros solubles en agua, insolubles en agua y agente plastificante**" (resaltado fuera de texto) y, finalmente, porque "D3 que enseña un núcleo que contiene la sustancia activa y un **recubrimiento para la liberación diferida de uno o más copolímeros**" (resaltado fuera de texto)

Frente a estos argumentos, el solicitante manifiesta respetuosamente que la altura inventiva de la materia revelada de la reivindicación 1 ahora modificada (y por ende, de las reivindicaciones dependientes 2 a 21) debe ser reconocida, toda vez que ninguno de los documentos citados **WO 97 23219 (D1)**, **WO 95 03052 (D2)** y **EP 0 386 967 (D3)**, revela las características técnicas esenciales de la materia que es enseñada en la presente solicitud, y por ende, no pueden ser considerados como elementos capaces de conducir, en forma evidente, a una persona versada a la invención tal como ha sido ahora reivindicada, como a continuación me permito demostrar

Ahora bien, como un comentario preliminar a los argumentos que permiten demostrar la altura inventiva de la presente solicitud, el solicitante se permite llamar la atención del señor Examinador al hecho que, de acuerdo con la reivindicación 1 y la descripción, la invención actualmente reivindicada se refiere a una forma de liberación específica, en la que se produce una liberación de impulso retardado, para ser distinguida de cualquier forma de liberación sostenida (lenta)

En este sentido, me permito resaltar que la descripción de la solicitud establece una distinción suficientemente clara entre estos dos aspectos de las formas de liberación controlada, en particular en la página 4, líneas 2 a 5 (también es muy sabido que la liberación de la droga en forma de impulso **en lugar de una liberación lenta uniforme**) así como en la página 16, líneas 12 a 13 y 21 a 23, y en la página 18, líneas 21 a 23, a partir de los cuales resulta completamente claro para la persona versada en la materia (a quien va dirigida la invención), **que las composiciones que contienen los núcleos reivindicados actúan como formas de liberación de impulso retardado y no como simples formas de liberación sostenida (lenta)**

150
+54

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

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

Sobre este particular, y tal como se menciona en la descripción, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que existen realmente tres tipos posibles de formas de liberación las formas de liberación Inmediata, las formas de liberación sostenida o prolongada (lenta) y las formas de liberación retardadas o de Impulso (diferidas)

En particular, y de acuerdo con la explicación proporcionada en la página 6, líneas 4 a 9, de la descripción, una "liberación retardada por impulso" significa que la velocidad de liberación es nula o muy baja durante un tiempo fijo y luego la totalidad de la droga comprendida en la forma de dosificación se libera rápidamente

Adicionalmente, y de acuerdo con las modificaciones anteriormente expuestas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, para el análisis de patentabilidad de la solicitud bajo estudio, resulta pertinente considerar que cuando una composición de acuerdo con la presente invención comprende un único tensioactivo, tal como se desprende de las composiciones de los ejemplos 1, 2 o 3 de la descripción, este debe ser catiónico o zwitteriónico, en una cantidad entre el 10 y el 50% con respecto a la cantidad del copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento, siendo este tensioactivo específico un medio que se distribuye dentro del recubrimiento polimérico y el cual, a un nivel dado produce un cambio súbito en las propiedades del recubrimiento, permitiendo de esta forma la obtención de un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación retardada por impulso

4.1 Documento WO 97/23219 (D1)

En primer lugar, me permito señalar al señor Examinador que el solicitante considera que la materia objeto de la presente solicitud, tal como ha sido modificada con respecto a la reivindicación 1 ahora presentada, cumple con el requisito de nivel inventivo frente al documento D1

En efecto, la referencia D1 revela, en estricto sentido, microgránulos de liberación sostenida o prolongada que contienen diltiazem como ingrediente activo para el tratamiento de la presión sanguínea alta (página 1, líneas 3 a 7 de D1) Adicionalmente, si bien los microgránulos de D1 pueden contener un tensioactivo, la capa externa es tal que asegura una liberación sostenida del principio activo (página 2, líneas 4 a 8 de D1, en donde se aprecian particularmente los términos "libération prolongée", "couche LP")

Por lo tanto, es claro que los microgránulos enseñados por el documento D1 producen una liberación sostenida lenta o una liberación sostenida rápida,

151
155

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá D.C. Tel 6089700 Fax 6089701

dependiendo del espesor del agente de recubrimiento en esta capa externa (página 2, líneas 9 a 18 de D1)

Adicionalmente, D1 no revela en forma explícita cualquier función específica del tensioactivo. Mas aun, a partir de la lectura de las enseñanzas expuestas en D1, **resulta completamente claro para la persona versada en la materia que el tensioactivo mencionado en este documento resulta del proceso convencional de fabricación de los "microgránulos"**, tal como es allí descrito

En efecto, y de acuerdo con la página 7, líneas 13 a 28 de D1, el tensioactivo es utilizado en combinación con un agente enlazante y eventualmente un agente plastificante para formar una solución hidro-alcohólica, la cual es rociada sobre el soporte granular neutro (esferas de azúcar, página 4, líneas 14 a 20 de D1) en forma alternativa con diltiazem, **con el fin de obtener los mencionados microgránulos de diltiazem**

Así mismo, en el ejemplo 1 de D1 se revelan los pasos detallados del proceso mencionado. Todos los microgránulos enseñados en el ejemplo 2 de D1 se prepararon de acuerdo al proceso descrito en el ejemplo 1. Sobre este particular, resulta de la mayor importancia dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el tensioactivo es en forma sistemática un tensioactivo aniónico lauril sulfato de sodio (LAS). De acuerdo con la Tabla I, página 10, para cada una de las composiciones de microgránulos reveladas 1 a 9, la cantidad del tensioactivo LAS es **sistemáticamente la misma** que la cantidad de agente plastificante (ftalato de dietilo, DP, página 6, líneas 9 a 13 de D1) y **casi siempre en la misma proporción** tanto con la cantidad de ingrediente activo (PA, aproximadamente 1.51 para la proporción LAS/PA) o con la cantidad de agente enlazante (PVP, página 4, líneas 30 a 36 de D1, aproximadamente 0.5 para la proporción LAS/PVP). Por consiguiente, resulta implícitamente claro para la persona versada en la materia que el papel del tensioactivo mencionado en D1 corresponde simplemente a la función clásica que a este tipo de sustancias suele darse dentro de los procesos de manufactura convencionales de los "microgránulos".

ML

Adicionalmente, y en cualquier caso, el documento D1 **no enseña o revela el empleo de un tensioactivo catiónico o zwitteriónico**, con la **función de difusión dentro del recubrimiento de polímero** y a un nivel dado **que provoca un cambio repentino en las propiedades del recubrimiento**, tal como ha sido enseñado en la presente invención (página 8, líneas 14 a 16)

Más aun, la referencia D1 **no revela** el uso en un núcleo recubierto de la menos uno o más tensioactivos catiónicos o zwitteriónicos en **una cantidad de**

152
156

entre 10 y 50% con respecto a la cantidad de copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento. En particular, de acuerdo con la Tabla I del ejemplo 2, la cantidad de tensioactivo (LAS) con respecto a la cantidad de copolímero de amonio metacrilato (ERS, página 5, líneas 31 a 36) se encuentra únicamente entre 3.5 y 8.9% (por ejemplo $(0.93/16.83) \times 100 = 5.5\%$ para la composición 1 de la Tabla 1)

Adicionalmente a todas las diferencias técnicas anteriormente expuestas, me permito resaltar de manera especial ante el señor Examinador el hecho de que no existe ninguna enseñanza en D1 que indique que el tensioactivo puede ser empleado para distribuirse en el recubrimiento polimérico, de tal forma que provoca un cambio súbito en las propiedades del recubrimiento. De acuerdo con lo anterior, es completamente claro que para una persona versada en la materia, la presencia del tensioactivo mencionado en D1 corresponde estrictamente al proceso convencional de manufactura de los "microgránulos" allí enseñado.

Finalmente, me permito resaltar el hecho que, de acuerdo con el documento D1, el tensioactivo es preferiblemente un tensioactivo aniónico, tal como se puede apreciar en todos los ejemplos de este documento, los cuales hacen referencia a composiciones obtenidas con un tensioactivo aniónico, siendo esta una diferencia técnica adicional de carácter relevante, toda vez que tal como se enseña en la descripción de la presente invención, el núcleo recubierto reivindicado se caracteriza porque el o los tensioactivos que contiene son de naturaleza catiónica o zwitteriónica.

En conclusión, no puede resultar obvio de ninguna forma para una persona versada en la materia que tome como base el documento D1, emplear al menos uno o más tensioactivos catiónicos o zwitteriónicos, en una cantidad de entre 10 y 50% con respecto a la cantidad de copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento, con el fin de obtener un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación por impulso retardado.

4.2 Documento WO 95/03052 (D2)

Al igual que con el documento D1, el solicitante respetuosamente considera que la materia revelada en la reivindicación 1 ahora modificada tampoco puede resultar obvia a partir de las enseñanzas de la referencia D2.

En efecto, D2 revela sistemas de liberación controlada del fármaco tacrine, los cuales comprenden una composición de liberación inmediata y una composición de liberación sostenida (página 5, líneas 24 a 29 de D2). De acuerdo con las enseñanzas de este documento, y de manera acorde con los conceptos que se manejan en este campo, la composición de liberación inmediata está conformada por

13
157

pellets de liberación inmediata, los cuales contienen semillas de nonpareil, tacrine y un agente enlazante, así como un agente sellante que recubre los pellets. Por su parte, la composición de liberación sostenida está conformada por la composición de liberación inmediata recubierta por una capa de sostenimiento.

Adicionalmente, el documento D2 no revela en forma específica los copolímeros de amonio metacrilato, empleados como recubrimiento del núcleo de liberación diferida, el cual produce una liberación de impulso retardado, tal como es ahora reclamado en la reivindicación 1 modificada.

Más aun, de acuerdo con la referencia D2, tanto la composición de liberación inmediata como la composición de liberación sostenida, pueden contener además "excipientes convencionales y aditivos cuya función es facilitar el procesamiento o almacenamiento". Dentro de la amplia lista de estos excipientes y aditivos, los cuales incluyen agentes antiespumantes, rellenos, agentes plastificantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, etc, se menciona el término general "agentes de superficie activa" en relación a los tensioactivos que pueden estar presentes (página 10, líneas 32 a 38), sin realizar ningún comentario adicional acerca de la naturaleza de dichos agentes, o si estos ejercen algún papel específico dentro de las composiciones allí reveladas.

Más aun, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que las curvas enseñadas en D2, esto es, CR1, CR2 y CR9 en las Figuras 2B, 3A, 4B y 6, se obtuvieron respectivamente con las formulaciones 37 (página 20), 38 (página 21) y 54 (página 32), esto es, formulaciones sin ningún tensioactivo.

Con base en las anteriores consideraciones, resulta completamente claro que la referencia D2 tampoco constituye un documento relevante que pueda afectar el nivel inventivo de la presente solicitud de acuerdo con la nueva reivindicación 1 tal como ha sido ahora modificada, toda vez que D2 no enseña una composición de liberación retardada, en la cual el tensioactivo incluido en el núcleo donde se encuentra la sustancia activa deba ser de naturaleza catiónica o zwitteriónica, de tal forma que se pueda distribuir en el recubrimiento polimérico y de esta forma proporcionar un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación por impulso retardado.

Por lo tanto, se ha demostrado que la persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de D2, las cuales se encuentran dirigidas a composiciones de liberación sostenida en donde inclusive se revelan formulaciones en las que no se utilizan tensioactivos, no podía llegar de ninguna forma, y mucho menos de manera evidente, al objeto ahora contenido en la reivindicación 1 modificada,

154
158

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá D.C. Tel 8088700 Fax 8088701

correspondiente a una forma de liberación por impulso retardado en la que los tensioactivos incluidos en el núcleo cumplen una función fundamental para lograr dicha forma de liberación, por lo que se puede afirmar que la presente invención sí es inventiva frente a la información revelada en esta referencia D2

4.3 Documento EP 0 386 967 (D3)

Finalmente, me permito manifestar al señor Examinador que, al igual que las referencias D1 y D2, el documento D3 tampoco afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que no enseña o siquiera sugiere a la persona versada en la materia las características técnicas esenciales de la presente invención, tal como son reveladas en la reivindicación 1 modificada presentada junto con este escrito

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que la referencia D3 estrictamente revela un material de recubrimiento útil para formulaciones de acción prolongada (columna 1, líneas 1 a 3) que proporciona una concentración efectiva del fármaco en la sangre en forma rápida después de la administración, y que mantiene constante la concentración del fármaco en la sangre por un largo periodo de tiempo (columna 1, líneas 20 a 23), por ejemplo durante 24 horas (columna 6, línea 57 a columna 7, línea 6) En otras palabras, el documento D3 revela en forma estricta formulaciones de liberación sostenida

Por lo tanto, es claro que las enseñanzas del documento D3 son útiles para guiar a la persona versada en la materia en la preparación de formulaciones de liberación sostenida para fármacos que son "difícilmente prolongados", tal como se establece en la columna 4, línea 58 a columna 4, línea 5, de la misma referencia D3, en forma totalmente contraria al propósito perseguido mediante las enseñanzas expuestas en la presente invención

Adicionalmente, si bien las formulaciones de liberación sostenida de D3 pueden contener un tensioactivo (columna 4, líneas 35 a 49), no existe ninguna indicación en esta misma referencia concerniente a la función de los tensioactivos listados en la columna 5, líneas 10 a 17 de la misma. En realidad, la persona versada en la materia comprendería, a partir de la lectura de D3, que la presencia del tensioactivo obedece únicamente a un resultado del proceso para la fabricación de las formulaciones de liberación sostenida (columna 4, líneas 40 a 50 y columna 5, líneas 27 a 38) sobre las cuales realmente trata este documento citado

Por lo tanto, es completamente claro que la referencia D3 no puede ser considerada como un elemento capaz de desvirtuar el nivel inventivo de la presente

155
159

JOSE LLORED A CAMACHO & CO

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá D.C. Tel 6089700 Fax 6089701

solicitud de acuerdo con al reivindicación 1 tal como ha sido ahora modificada, toda vez que nada en este documento sugiere, o al menos señala, que el empleo de un tensioactivo catiónico o zwitteriónico dentro del núcleo de liberación diferida, en las cantidades y proporciones específicas enseñadas en la solicitud en estudio, podría ser un medio que se difunde dentro del recubrimiento polimérico, y el cual ocasiona un cambio súbito en las propiedades de dicho recubrimiento, de tal forma que se obtenga un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación por impulso retardado

Es completamente claro entonces, que ninguno de los documentos citados frente al requisito de nivel inventivo, **ya sea solos o en combinación**, pueden conducir en forma obvia a la persona versada en la materia, a obtener el objeto reivindicado ahora modificado, toda vez que ninguna de dichas referencias revela todas las características técnicas esenciales de la presente invención, las cuales son específicas y primordiales para el funcionamiento adecuado de los núcleos recubiertos de liberación diferida y de las formulaciones farmacéuticas que contienen dichos núcleos, tal como ha sido revelado por el solicitante

Por lo tanto, todo lo expuesto demuestra el carácter inventivo de la presente invención con respecto a las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguno de estos revela las características técnicas esenciales del núcleo recubierto, ni la composición farmacéutica que lo contiene, ni como llegar a las mismas, lo que en efecto sí ha sido reivindicado en la presente invención

En conclusión, el solicitante respetuosamente considera que la altura inventiva de la presente invención debe ser reconocida para la materia protegida en la reivindicación 1 modificada, así como para las reivindicaciones dependientes 2 a 22, toda vez que ha logrado demostrar que el objeto revelado en la presente solicitud **sí cumple con este requisito** con respecto a las divulgaciones de los documentos citados como referencias relevantes para desvirtuar dicho requerimiento

Finalmente, y como un elemento más que permite apreciar el carácter patentable de la materia revelada en la invención aquí discutida, me permito informar al señor Examinador que la patente **EP 1 194 131**, correspondiente a la presente solicitud, ha sido concedida por la Oficina Europea de Patentes (EPO). En consecuencia, me permito anexar copia del documento de comunicación de concesión expedido por la EPO en la cual certifica el otorgamiento del privilegio solicitado

6 **CONCLUSION**

Con base en los argumentos anteriormente expuestos, junto con las modificaciones realizadas a la descripción y al capítulo reivindicatorio, se ha demostrado claramente que la presente solicitud **sí posee la altura inventiva** requerida frente a los documentos citados por el señor Examinador como estado de la técnica relevante en su Concepto Técnico No 955

En efecto, se demostró que el objeto revelado en la invención en estudio presenta **características técnicas significativas que no pueden ser derivadas** de las enseñanzas de los documentos **WO 97 23219 (D1), WO 95 03052 (D2) y EP 0 386 967 (D3)**, citados como estado de la técnica capaz de desvirtuar el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 (reivindicaciones 1 a 22 modificadas del nuevo capítulo reivindicatorio), toda vez que dichas referencias revelan composiciones farmacéuticas de liberación **sostenida, en las que los tensioactivos utilizados (cuando está presente alguno), simplemente cumplen la función convencionalmente conocida para los procesos de formación de microgránulos o como excipientes de las composiciones de liberación sostenida**. Sin embargo, ninguna de ellas menciona siquiera la necesidad de contar con **núcleos recubiertos de liberación diferida que producen un impulso de liberación retardado de la sustancia activa contenida en ellos, caracterizados porque contienen al menos un tensioactivo de naturaleza catiónica o zwitteriónica, o mezclas de ellos, en proporciones definidas frente al contenido de copolímero de amonio metacrilato del recubrimiento, con la función de difusión dentro del recubrimiento de polímero y a un nivel dado que provoca un cambio repentino en las propiedades del recubrimiento**, de tal forma que los núcleos recubiertos puedan liberar un impulso retardado en forma rápida y efectiva, frente a las composiciones convencionalmente conocidas que poseen recubrimientos con este tipo de materiales, lo que representa una ventaja técnica significativa del objeto revelado en la presente solicitud

Finalmente, y a partir de los argumentos técnicos anteriormente expuestos, se demostró en forma completamente clara que la presente invención, tal como ha sido ahora reivindicada en la reivindicación 1 modificada, no puede resultar obvia o evidente para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de los documentos citados **D1, D2 o D3, ya sea solos o en combinación**, toda vez que ninguno de dichos documentos revela las características técnicas esenciales del objeto reivindicado en la presente solicitud, ni pueden conducir a la persona versada en la materia a considerar tales características técnicas en forma evidente, para proporcionar la misma solución brindada por el solicitante mediante la presente invención

Por todo lo anterior, es completamente claro que el nucleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación de impulso retardado y las formulaciones farmaceuticas que lo contienen, revelados por el solicitante en la presente Invención, **sí cumplen** con el requisito de **nivel Inventivo** exigido con respecto a las enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica mas cercano, tal como ha sido demostrado en el presente escrito

7 Anexo me permito presentar

- (I) Recibo No 05 - 69,987 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones aqui expuestas,
- (II) Copia del titulo de la invencion, así como de las páginas 2 a 7, 10, 11, 13 y 15 de la descripción y de las paginas 28 a 33 correspondientes al nuevo capitulo reivindicatorio modificado, que reemplazan a las presentadas originalmente para esta solicitud, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente, y
- (III) Copia Informal del documento de comunicación de concesión de la patente EP 1 194 131 correspondiente con la presente solicitud, expedido por la Oficina Europea de Patentes (EPO)

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T P 53 215

158
162

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 88048036 88888885 Folios. 34
Fecha (MRE): 2005-10-05 16:25:20
Trámite : 002 POTENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Remedios: 0000 AUTOTEX DE MARCA REGISTRADA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 69,987
FECHA SEPTIEMBRE 12 DE 2005

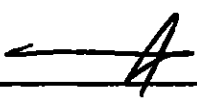
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077327	12/09/2005	3,845,000

***** CONCEPTO *****

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 _____

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA
LIBERACIÓN CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS
UN IMPULSO RETARDADO**

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a núcleos recubiertos de liberación diferida que comprenden una sustancia activa en su núcleo y a un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizados porque el núcleo comprende al menos un tensioactivo, a formas de dosificación farmacéutica monolíticas o multi-particuladas que comprenden dichos núcleos recubiertos de liberación diferida y a su método de fabricación

160 '
~~164~~

La presente invención se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso retardado, o sea una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de la administración

La mayoría de las sustancias farmacéuticamente activas administradas oralmente se dan como formas de liberación inmediata o rápida convencionales. Así, siempre que la liberación y absorción de la droga sean rápidas, el perfil de tiempo de concentración de la sustancia activa en sangre o en otro compartimento corporal depende de la cinética de eliminación de la molécula del cuerpo, y de la distribución y la cinética de distribución en diferentes compartimentos y tejidos del cuerpo

Esto limita el tiempo que la droga permanece en los componentes del cuerpo, y así, el tiempo de acción de la misma. Por esta razón, a los fines de aumentar el tiempo de permanencia de la droga, se emplean formas de dosificación de liberación prolongada, lo que permite dosificaciones menos frecuentes. En el pasado, se ha considerado, para la mayor parte de las drogas, que existe un nivel óptimo en plasma, y por ello, la mejor formulación será la que brinde perfiles de concentración en el plasma sanguíneo lo más constantes posible, y que permita una frecuencia de administración reducida.

Sin embargo, dichos patrones de liberación que proporcionan niveles constantes en plasma no son siempre óptimos

De hecho, los procesos fisiológicos, durante la mayor parte del tiempo, no son constantes en el tiempo y se han mostrado ritmos circadianos en casi todas las funciones corporales, como así también síntomas de ciertas enfermedades

Por ejemplo, los infartos de miocardio e isquemia y angina de pecho son más frecuentes de 6 a 12 de la mañana, y se producen particularmente durante las 4 horas siguientes al despertar. Por lo tanto, sería preferible, en el tratamiento de estas enfermedades, el asegurar niveles de la droga relativamente altos en sangre durante dicho período. Por ejemplo, una toma nocturna a las 21 00 implicaría una mayor velocidad de liberación de alrededor de 7-10 horas posteriores a la administración.

Los ejemplos de otras enfermedades y síntomas que muestran un patrón circadiano son las enfermedades inflamatorias, asma nocturno, migraña, úlcera, incluyendo úlcera perforada, dolor no tratable y dolor producido por la artritis reumatoidea.

Las formas de dosificación de liberación controlada que producen un impulso retardado están pues particularmente adaptadas para el tratamiento de las enfermedades mencionadas.

y sus síntomas En otras palabras, pueden emplearse para los correspondientes tratamientos crono-terapéuticos

También es muy sabido que la liberación de la droga en forma de impulso en lugar de una liberación lenta uniforme puede reducir la pérdida por un efecto saturable de primera pasada como en el caso de la levadopa o propoxifeno Además, ciertos receptores se inactivan con estímulos prolongados, y una administración por impulsos, o intermitente, puede superar este efecto

Otra ventaja es que la liberación retardada puede permitir el direccionamiento de una droga a un sitio dado del tracto gastrointestinal, en particular el colon Esto depende del tiempo de tránsito casi constante de una forma de dosificación farmacéutica a través del intestino delgado Una liberación rápida de la droga en el colon puede tener ventajas al permitir una alta concentración local y una mejor absorción, debido a que la absorción de muchas drogas es más lenta y menos completa desde el colon que desde el intestino delgado, y la absorción puede transformarse en el paso limitador de la velocidad en lugar de la liberación de la forma de dosificación

Por lo tanto, resulta claro que las formulaciones que producen un impulso retardado, por ejemplo, como se describe previamente, para lograr un perfil de concentración no constante en el plasma sanguíneo compatible con y óptimo para

el objetivo terapéutico, o para compensar las diferencias en la velocidad y magnitud de la absorción en diferentes partes del tracto gastrointestinal, obteniéndose así niveles en sangre de fluctuación mínima durante todo el período de dosificación

Las formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso retardado pueden ser también útiles como tratamiento complementario de un tratamiento inicial. Por ejemplo, el efecto de una sustancia activa inicial, que actúa rápidamente, puede ser suprimido o completado por una segunda sustancia activa liberada en un período fijo luego de la administración de la forma de dosificación que comprende las dos sustancias activas

Hasta este momento, uno de los métodos conocidos para lograr un impulso retardado a partir de una sola entidad galénica consiste en recubrir un núcleo que comprende la sustancia activa con un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de metacrilato que contengan grupos de amonio cuaternario. Estos se conocen como copolímeros de amonio metacrilato

Las formas de dosificación formuladas a partir de los núcleos recubiertos arriba descritos pueden producir perfiles de liberación sigmoides pero no perfiles de impulso retardado reales. En otras palabras, la velocidad de liberación lograda, a menudo, no es lo suficientemente

rápida Y otra desventaja de esta técnica se relaciona con el hecho que una gran cantidad de droga no se libera de los núcleos recubiertos

El primer objeto de la presente invención, por lo tanto, se relaciona con una forma de dosificación farmacéutica para una liberación retardada por impulso, donde la velocidad de liberación es nula o muy baja durante un tiempo fijo y luego la totalidad de la droga comprendida en la forma de dosificación se libera rápidamente

De hecho, la solicitante ha descubierto con sorpresa que el agregado de pequeñas cantidades de un tensioactivo en un núcleo que comprende la sustancia activa, el cual está recubierto con al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, como se describe previamente, produce un impulso acelerado diferido, y una liberación sustancialmente más completa de la droga

El término "partícula", en toda la descripción, abarca entidades galénicas conocidas como pellets, perlas, gránulos o esferoides

El núcleo puede ser un comprimido o una partícula y la forma de dosificación puede ser monolítica, o sea un solo comprimido, o multi-partículas, o sea varios comprimidos o una gran cantidad de partículas Las partículas múltiples pueden encontrarse dentro de la cápsula Alternativamente, una gran cantidad de partículas pueden prensarse formando un

comprimido que se desintegre en fluidos acuosos, liberando las partículas

Por razones de simplicidad, en la totalidad de la descripción, la partícula o comprimido resultante se denominan "partícula de liberación diferida" o "comprimido de liberación diferida" o, más generalmente, "núcleo recubierto de liberación diferida"

Por lo tanto, la presente invención, como primer objeto, provee núcleos recubiertos de liberación diferida que comprenden una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizados porque el núcleo comprende al menos un tensioactivo

La presente invención provee también formas de dosificación farmacéuticas monolíticas o en partículas múltiples que comprenden dichos núcleos de liberación diferida recubiertos, que producen un solo impulso retardado

La presente invención provee también el método de fabricación de los núcleos de liberación diferida recubiertos y las formas de dosificación farmacéutica que los contienen

El amonio metacrilato puede ser de dos tipos, A y B. Estos son comercializados, por ejemplo, por Röhm Pharma como Eudragit® RS y Eudragit® RL, respectivamente. El tipo A, como el Eudragit® RS, es relativamente impermeable al agua y pequeñas moléculas, y el Eudragit® RL es relativamente

flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, ácido tiaprofénico, naproxen, mizolastina, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptan, naratriptan, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozol, morfina, fenoprofen, ibuprofen, cetoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacológicamente activos

En formas de realización ventajosas, las formas de dosificación pueden formularse de modo de obtener una liberación de impulso retardado independiente del pH. La manera preferida de lograr dicha liberación, en el caso de una droga básica, es agregar un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable en la forma de dosificación, de acuerdo con métodos conocidos por los especialistas. Se prefieren dichas formas de dosificación.

Estos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse, por ejemplo, entre el ácido maleico, tartárico, málico, fumárico, láctico, cítrico, adípico o succínico y sus sales ácidas cuando existan, en forma de racematos o isómeros, cuando existan. De acuerdo con la invención, los ácidos particularmente preferidos son el tartárico, fumárico, cítrico y succínico y sus sales ácidas.

La cantidad de tensioactivo catiónico o zwitteriónico que puede emplearse con la presente invención puede variar,

pero preferentemente está comprendido entre el 10 y el 50% con respecto a la cantidad del copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento

Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención incluyen cápsulas, comprimidos, comprimidos multicapa, granulados

A continuación se describen diversas formulaciones, que no limitan el alcance de la presente invención, o sea formas de dosificación farmacéutica que producen un solo pulso retardado

(1) Partículas de liberación diferida que contienen una droga

Se trata de partículas cuya dimensión está comprendida, por ejemplo, entre 0,2 y 2 mm de diámetro, que comprenden además de la droga al menos un tensioactivo catiónico en el núcleo y con un recubrimiento de polímero que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato

Las partículas pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos por los especialistas granulación en una granuladora de alta velocidad, extrusión seguida por esferoidización, recubrimiento gradual de una esfera con una mezcla que comprenda la droga, etc La esfera puede consistir en cualquier sustancia farmacéutica de uso común, sacarosa, sacarosa y almidón, manitol, celulosa microcristalina

Las partículas se recubren para la liberación diferida

Éstos se formulan mediante los métodos conocidos por los especialistas

Además de la droga y el tensioactivo catiónico, pueden comprender excipientes farmacéuticamente inertes, incluyendo uno más diluyentes, por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón, y pueden contener otros excipientes

Estos pueden incluir uno o más aglutinantes, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y povidona, lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, glicerilestearato, y glicerilbehenato, desintegrantes, por ejemplo crospovidona, glicolato de almidón sódico, y croscarmelosa, agentes de deslizamiento, por ejemplo talco, dióxido de silicio coloidal. En particular, puede agregarse un ácido farmacéuticamente aceptable para asegurar la liberación de las sustancias activas básicas independientemente del pH del medio externo

Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión de una simple mezcla o un granulado, seguido por el recubrimiento con una solución polimérica

Los mini-comprimidos también cubiertos por la invención son comprimidos de 3 mm o menos. Pueden utilizarse para obtener formas de dosificación para liberación por impulso retardado. Pueden fabricarse usando los mismos componentes arriba descritos

liberación inmediata o sostenida

Como se describe previamente, estas otras formas de dosificación pueden emplearse también por ejemplo en tratamientos cronoterapéuticos, para superar el efecto de primera pasada, o para mejorar la absorción de acuerdo con una parte dada del tracto gastrointestinal

Las otras entidades galénicas pueden contener la misma sustancia activa que la entidad de liberación diferida o una sustancia activa diferente. De hecho, cuando comprenden dos sustancias activas diferentes, las formas de dosificación pueden, por ejemplo, formularse para obtener el tratamiento complementario arriba descripto

En particular, un objeto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para liberación retardada dual, donde se produce un primer impulso de liberación inmediatamente y un segundo impulso de liberación se difiere en un tiempo fijo

Los ejemplos de los diferentes tipos de perfiles que pueden ser obtenidos al combinar formulaciones de acuerdo con la invención con otras entidades galénicas se muestran en la figura 1

Las siguientes formulaciones ilustran este objeto adicional de la invención, o sea formas de dosificación que comprenden núcleos recubiertos de liberación diferida de acuerdo con la invención combinados entre sí para

REIVINDICACIONES

1 Un núcleo recubierto de liberación diferida que produce una liberación retardada por impulso, que comprende una sustancia activa en su núcleo y un recubrimiento polimérico que comprende al menos uno o más copolímeros de amonio metacrilato, caracterizado porque el núcleo comprende al menos uno o más tensioactivos, siendo uno de dichos tensioactivos un medio que se distribuye en el recubrimiento polimérico y que a un nivel dado produce un cambio súbito en las propiedades de la película, siendo dichos tensioactivos de naturaleza catiónica o zwitteriónica, incluyendo mezclas de tensioactivos catiónicos y/o zwitteriónicos y en una cantidad entre el 10 y el 50% con respecto a la cantidad del copolímero de amonio metacrilato en el recubrimiento

2 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los copolímeros de amonio metacrilato son del tipo A o B

3 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque los tensioactivos catiónicos se seleccionan entre trimetil-dimiristoil-amonio propionato, bromuro de dimetil-dioctadecil-amonio, bromuro de trimetil-cetil-amonio,

bromuro de dimetil- didodecil-amonio, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio y cetrimida

4 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque los tensioactivos zwitteriónicos se seleccionan entre N-alquilbetaínas, C-alquilbetaínas, N-alquilamidobetaínas, N-alquiliglicinas, fosfatidilcolinas y lecitinas

5 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el tensioactivo zwitteriónico es cocamidopropilbetaína

6 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la sustancia activa se selecciona entre diltazem, teofilina, felodipina, verapamil, clonidina, acebutolol, alprenolol, betaxolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, captopril, enalapril, fosinopril, tiapamil, gallopamil, amlodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, molsidamina, indometacina, sulindac, indoprofen, cetoprofen, flurbiprofen, fenbufen, fluprofen, diclofenac, ácido tiaprofénico, naproxen, mizolastina, terbutalina, salbutamol, betametasona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, prednisolona, sumatriptan, naratriptan, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, omeprozol,

morfina, fenoprofen, ibuprofen, cetoprofen, alclofenac, mefenamic, alfuzosin, prazosin, tamsulosin, levodopa y metildopa, sus sales y ésteres farmacéuticamente activos

7 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se trata de una partícula, pellet, perla, gránulo o esferoide, de un diámetro comprendido entre 0,3 y 3 mm

8 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque es un comprimido

9 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque es un mini-comprimido

10 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el núcleo se encuentra separado del recubrimiento polimérico mediante una capa de polímero soluble en agua

11 Un núcleo recubierto de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque dicho polímero soluble se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y polivinilpirrolidona

12 Una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11

13 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos o una cápsula

14 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque los núcleos recubiertos con tiempos de liberación diferidos diferentes se combinan entre sí para dar un perfil de liberación "escalonado"

15 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, caracterizada porque el o los núcleos de liberación recubiertos se encuentran combinados con otra u otras entidades galénicas, de liberación inmediata o sostenida

16 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque la o las otras entidades galénicas contienen una sustancia activa diferente como en el caso del o de los núcleos de liberación recubiertos

17 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque se produce

A4
17B

un primer impulso de liberación inmediatamente y un segundo impulso de liberación se produce en forma diferida en un período fijo

18 Una cápsula de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende los núcleos de liberación diferida recubiertos de acuerdo con la reivindicación 7 o 9 y/o una entidad de liberación inmediata y/o sostenida seleccionada alternativamente entre

(1) partículas o mini-comprimidos de liberación inmediata o un granulado o polvo de liberación inmediata,

(11) partículas o mini-comprimidos de liberación controlada

19 Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque comprende los núcleos de liberación diferida recubiertos de acuerdo con la reivindicación 7, incluidos en una matriz de rápida desintegración y alternativamente porque

(1) la matriz está libre de sustancia activa,

(11) la matriz comprende también la sustancia activa,

(111) se mezclan partículas de liberación sostenida con las partículas de liberación diferida,

(iv) las partículas de liberación inmediata se mezclan con las partículas recubiertas de liberación diferida,

(v) las partículas de liberación diferida se recubren además con una capa que comprende la sustancia activa, permitiendo una liberación inmediata,

(vi) el comprimido consiste en una o más capas que comprenden las partículas de liberación diferida en una matriz de rápida desintegración, y una o más capas que comprenden la sustancia activa en una matriz de liberación inmediata

20 Cápsula de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende uno o más comprimidos de liberación inmediata y uno o más comprimidos de liberación diferida de acuerdo con la reivindicación 8

21 Comprimidos con múltiples capas de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizados porque el comprimido está recubierto con un recubrimiento soluble o desintegrable de liberación inmediata

000278.056
176 180



☒ EPA/EPO/OEB
D-80333 München
☎ +49 89 2369-0
TX 523 656 opmu d
FAX +49 89 2369-4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Generaldirektion 2

Direction Générale 2

Direction Générale 2

Thouret-Lemaitre, Elisabeth
Sanofi-Synthelabo
Service Brevets
174, avenue de France
75013 Paris
FRANCE



Datum/Date

22/07/04

Zeichner/Ref./RM SANSYL002/MW	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n° 00949361 0-2114 1194131
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Propriétaire/Titulaire SANOFI-SYNTHELABO	

DECISION TO GRANT A EUROPEAN PATENT PURSUANT TO ARTICLE 97(2) EPC

Following examination of European patent application No 00949361 0
a European patent with the title and the supporting documents indi-
cated in the communication pursuant to Rule 51(4) EPC dated 12 02 04
is hereby granted in respect of the designated Contracting States

The modifications subsequently requested by the applicant and received
at the EPO on 26 05 04 have been taken into account

Patent No	1194131
Date of filing	27 06 00
Priority claimed	28 06 99/EP 99401606
Designated Contracting States and Proprietor(s)	AT-BE-CH-CY-DE-DK-ES-FI-FR-GB-GR-IE-IT- LI-LU-MC-NL-PT-SE SANOFI-SYNTHELABO 174, Avenue de France 75013 Paris/FR

This decision will take effect on the date on which the European
Patent Bulletin mentions the grant (Art 97(4) and (5) EPC)

The mention of the grant will be published in European Patent
Bulletin 04/36 of 01 09 04

Examining Division
KRAJEWSKI D G RINALDI F COUZY F R



Registered letter

177
181

ANMERKUNG ZUR ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE ERTEILUNG EINES EUROPÄISCHEN PATENTS (EPA Form 2006)

1. **EPA Informationsbroschüre "Nationales Recht zum EPÜ"**
Diese Broschüre enthält nützliche Informationen zu den formalen Erfordernissen und den Handlungen, die vor den Patentbehörden der Vertragsstaaten vorzunehmen sind, um Rechte in diesen Staaten zu erlangen. Da diese Handlungen einem ständigen Wandel unterworfen sind, sollte immer nur die neueste Ausgabe der Broschüre benutzt werden. Nachträgliche Informationen werden im Amtsblatt veröffentlicht.
2. **Übersetzung der europäischen Patentschrift nach Artikel 85(1) des Europäischen Patentübereinkommens**
Sie werden erneut darauf hingewiesen, dass bestimmte Vertragsstaaten nach Artikel 85(1) EPÜ eine Übersetzung der europäischen Patentschrift verlangen. Hierauf wird in der Mitteilung gemäß Regel 51(8) verwiesen. Die Nichteinreichung dieser Übersetzung kann zur Folge haben, dass das Patent in dem betreffenden Staat/in den betreffenden Staaten ab dem Anfang an nicht eingetragenen gilt. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.
3. **Zahlung von Jahresgebühren für europäische Patente**
Nach Artikel 141 EPÜ können "nationale" Jahresgebühren für das europäische Patent für die Jahre erhoben werden, die an das Jahr anschließen, in dem der Hinweis auf die Erteilung des europäischen Patents im "Europäischen Patentblatt" bekanntgemacht wird. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.

NOTE RELATING TO THE DECISION TO GRANT A EUROPEAN PATENT (EPO Form 2006)

1. **EPO Information Brochure "National law relating to the EPC"**
This brochure provides useful information regarding formal requirements and the steps to be taken before the patent authorities of the Contracting States in order to acquire rights in those states. Since the necessary steps are subject to change the latest edition of the brochure should always be used. Subsequent information is published in the Official Journal.
2. **Translation of the European patent specification under Article 85(1) of the European Patent Convention**
Your attention is again drawn to the requirements regarding translation of the European patent specification laid down by a number of Contracting States under Article 85(1) EPC, to which reference is made in the communication under Rule 51(8). Failure to supply such translation(s) may result in the patent being deemed to be void "ab initio" in the State(s) in question. For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.
3. **Payment of renewal fees for European patents**
Under Article 141 EPC "national" renewal fees in respect of a European patent may be imposed for the years which follow that in which the mention of the grant of the European patent is published in the "European Patent Bulletin". For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.

REMARQUE RELATIVE A LA DECISION DE DELIVRANCE D'UN BREVET EUROPEEN (OEB Form 2006)

1. **Brochure d'information de l'OEB "Droit national relatif à la CBE"**
Cette brochure fournit d'utiles renseignements sur les conditions de forme requises et sur les actes à accomplir auprès des offices de brevet des Etats contractants aux fins d'obtenir des droits dans les Etats contractants. Etant donné que les actes indispensables sont susceptibles de modifications, il serait bon de toujours consulter la dernière édition de la brochure. Toute information ultérieure est publiée au Journal Officiel.
2. **Traduction du fascicule du brevet européen en vertu de l'article 85(1) de la Convention sur le brevet européen**
Votre attention est de nouveau attirée sur l'obligation faite par certains Etats contractants, en vertu de l'article 85(1) CBE, de fournir une traduction du fascicule du brevet européen à laquelle il est fait référence dans la notification établie conformément à la règle 51(8). Si la(les) traduction(s) n'est(ne sont) pas fournie(s), le brevet européen peut, dès l'origine, être réputé sans effet dans cet(ces) Etat(s). Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.
3. **Paiement des taxes annuelles pour le brevet européen**
Conformément à l'article 141 CBE, les taxes annuelles "nationales" dues au titre du brevet européen peuvent être perçues pour les années suivant celle au cours de laquelle la mention de la délivrance du brevet européen est publiée au "Bulletin européen des brevets". Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

Expediente 00 048 058

Título de la solicitud "Formas de dosificación Farmacéutica para liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico"

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 163 – 173 y 20 - 31 y el nuevo capítulo reivindicativo de los folios 174 - 179 de la solicitud en estudio

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 núcleo que contiene la sustancia activa (diltiazem, propanolol, nifedipina y otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

Las reivindicaciones 12 - 21 se refieren a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con las reivindicaciones 1 -11 caracterizado porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos ó una cápsula

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico (osea una liberación retardada - en un tiempo fijo después de la administración - y rápida de una sustancia farmacéutica)

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un núcleo que contiene la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

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

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente EPO 99401606 1 de junio 28 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

3 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 junio 28 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	WO 97 23219	Microgránulos de liberación sostenida que contienen diltazem como principio activo	Jul 3, 1997
D2	WO 95 03052	Sistemas de liberación controlada de Tacrine y métodos para prepararlas	Feb 2, 1995
D3	EP 0 386 967	Material de cubierta de liberación controlada de la droga para formulaciones de larga actividad	Sep 12, 1990

4. 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 núcleo que contiene la sustancia activa (diltazem, propanolol, nifedipina u otros 56 compuestos activos) y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato

Las reivindicaciones 11 - 21 se refieren a una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un núcleo de liberación diferida de acuerdo con las reivindicaciones 1 -11 caracterizado porque puede ser un comprimido, un comprimido multicapa, un comprimido con múltiples recubrimientos ó una cápsula

D1 enseña microgránulos (núcleos) de liberación prolongada que contienen Diltiazem como principio activo y un agente tensioactivo que puede ser aniónico, no iónico, catiónico, ó anfótero y tiene un recubrimiento para liberación diferida, prolongada, rápida ó lenta (ver folios 132 y 133)

D2 enseña un núcleo (pellet) que contiene la sustancia activa tacina y un agente enlazante y uno ó más tensioactivos (folio 137) y tiene dos recubrimientos uno de un agente sellante y un agente plastificante y otro recubrimiento de liberación sostenida que comprende un polímero insoluble en agua, un polímero soluble en agua y un plastificante (ver folios 137 y 138)

D3 enseña un núcleo y dos recubrimientos un recubrimiento que contiene la sustancia activa (p ej diltiazem, propanolol, nicardipina), un material base entero ó gastro soluble y un tensioactivo y otro recubrimiento de liberación controlada de un polímero de amonio metacrilato (EUDRAGIT)

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades D1 que enseña núcleos que contienen la sustancia activa y tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato, ó D2 que enseña un núcleo (pellet) que contiene la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tiene dos recubrimientos, junto con D3 que enseña un núcleo que contiene la sustancia activa y un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros, sugiere núcleo que contiene la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tiene un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato, que es objeto de esta solicitud

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que (a) son bien conocidos los núcleos que contienen la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tienen un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborarlos de manera similar; (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 los núcleos que contienen la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tienen un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato y para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborarlos de manera similar; así que estos son obvios para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso cíclico (osea una liberación retardada - en un tiempo fijo después de la administración - y rápida de una sustancia farmacéutica) y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona núcleos que contienen la sustancia activa y uno ó más tensioactivos y tienen un recubrimiento para liberación diferida de uno o más copolímeros de amonio metacrilato, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 ó D3, entonces esta solicitud no tiene nivel inventivo

Con referencia expresa a D3 se observa que lo solicitado difiere de la anterioridad en que contiene tensioactivo en el núcleo, pero como se observa en D1 y D2 se menciona este tipo de compuesto dentro del núcleo, de manera que con base en las enseñanzas de cualquiera de estas dos anterioridades, una persona conocedora de la materia hubiera logrado de forma lógica a la

composición que se reivindica aquí Así que no hay nivel inventivo

5 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 148 que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio

Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 174-179

- 2 Dice el solicitante en los folios 149 y ss que esta solicitud se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que producen al menos un impulso retardado, es decir una liberación controlada y rápida de una sustancia farmacéutica en un tiempo fijo después de su administración, que la liberación por impulsos ó intermitente es preferible a la liberación lenta uniforme porque evita que se saturen los receptores, y que la liberación retardada puede permitir el direccionamiento de una droga el direccionamiento y la liberación rápida de la droga en el colon, obteniéndose así una alta concentración local y una mejor absorción

Se aclara al solicitante que las anteriores son las ventajas de administrar composiciones de dosificación de liberación controlada, y que tanto unas como otras son bien conocidas en la técnica, tal como se observa en las antenoridades. Ahora bien, con base en la conformación (principio activo y tensioactivo) y recubrimiento (polímeros de metacrilato) de los núcleos reivindicados, se observa que, comparando estos elementos con los de las antenoridades, estos se obtenían de manera similar y por lo tanto no tienen nivel inventivo porque estos efectos ya se lograban en tales composiciones

- 3 Dice el solicitante en el folio 154 que el tensioactivo de esta solicitud debe ser catiónico o zwitteriónico y que este se distribuye dentro del recubrimiento

Se aclara al solicitante que D1 mencionaba tensioactivos aniónico, no iónico, catiónico ó anfótero, así que la elección mencionada en esta solicitud era muy evidente para cualquier persona conocedora de la materia. En lo referente a que el tensioactivo se "distribuye dentro del recubrimiento", se observa que D3 enseñaba que el tensioactivo está distribuido dentro del recubrimiento. Ahora bien, si a lo que se refiere el solicitante es al hecho que durante la disolución el tensioactivo tiende a salir del núcleo y a "distribuirse dentro del recubrimiento", se aclara que esto ya sucedía en las antenoridades, porque allí las composiciones tienen conformaciones similares

- 4 Dice el solicitante en el folio 159 que en Europa se concedió una patente correspondiente a esta solicitud, bajo el número EP 1 194 131

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y, como ya se aclaró, en esta oficina se encontraron los documentos D1, D2 y D3 que afectan el nivel inventivo

6 Conclusión

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

182
186

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 97 23219	1 – 21	Nivel Inventivo
D2	WO 95 03052	1 – 21	Nivel Inventivo
D3	EP 0 386 967	1 – 21	Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 21, folios 174 – 179

Bogotá, D C , Noviembre 15 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1825	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------

^

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 0-48058

EDICTO No 737

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

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 34296 de 21-DIC-2005 Que al 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 "FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA PARA LIBERACIÓN CONTROLADA QUE PRODUCEN AL MENOS UN IMPULSO CÍCLICO"

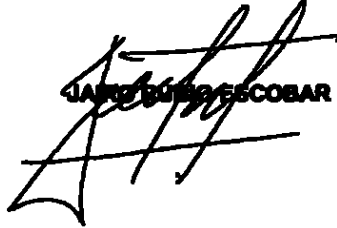
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Alicia Llorada Ricaurte en su calidad de apoderada de la sociedad Sanofi-Aventis o a quien haga sus veces,

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 21 DIC. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


JAIME BUITRAGO 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 11-ENE-2006  Este edicto se desliza hoy 24-ENE-2006 a las cinco (5 00 p.m) 
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 737