

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

1

210
206

Señor

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-058156-00010-0000
Fec: 2006-10-26 16:47:30 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eje: 1-REGDEPOSITO
Cm 412 RFECDRDRRFRFR11

COD:08

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

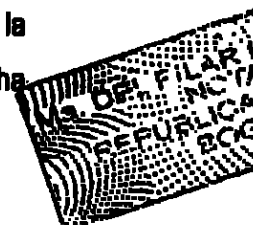
EXPEDIENTE N° 00-58156

TITULO: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON β -CARBOLINA

SOLICITANTE: LILLY ICOS LLC

FECHA SOLICITUD: 02 DE AGOSTO DE 2000

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderada sustituta de la sociedad solicitante, por el presente escrito atentamente manifiesto a Usted que estando dentro del término de ejecutoria de la Resolución No 24897 de 20 de Septiembre de 2006, mediante la cual Su Despacho negó la solicitud de patente de invención de la referencia, interpongo en su contra el presente RECURSO DE REPOSICIÓN para que dicha decisión sea revocada y en su defecto se conceda el privilegio de patente solicitado.



OPORTUNIDAD DEL RECURSO

Por cuanto la Resolución recurrida fue notificada por edicto fijado el 4 de octubre de 2006 y desfijado el día 18 de octubre de 2006, el término de ejecutoria para recurrir vence 25 de octubre de 2006, por lo que el recurso está siendo presentado en tiempo.

FUNDAMENTOS DEL RECURSO:

Según el artículo primero de la resolución No. 24897, se niega el privilegio de patente para las reivindicaciones 1 a 7 de los folios 182 y 183, por los argumentos que se exponen en el considerando sexto, donde se expone que dichas reivindicaciones no cumplen con el requisito de

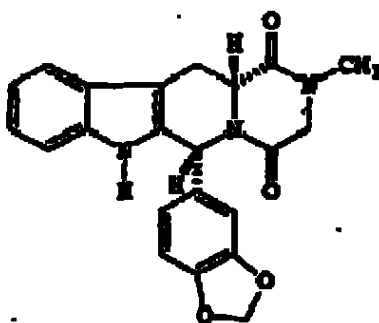
Clarke, Model & C^o
COLOMBIA

2 207
211

nivel inventivo, como así lo establecen los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La mencionada resolución argumenta que:

La invención se refiere en las reivindicaciones 1 a 4 a una forma en partículas de un compuesto puro de la fórmula



((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una sal y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizada porque el 90% de las partículas es menor que 40, 25, 15 o 10 micras.

En las reivindicaciones 5 a 7, una composición farmacéutica que contiene la droga en forma pura de las reivindicaciones 1 a 4.

El problema paloneado en esta solicitud es la necesidad de una formulación uniforme y estable de Beta-Carbolina con buena disponibilidad. Para resolver el problema técnico la solución en estudio proporciona la droga en partículas de un tamaño tal que el 90% de las partículas es menor que 40, 25, 15 o 10 micras.



Basándose en la información anterior, la Superintendencia de Industria y Comercio considera que la invención carece de nivel inventivo debido a que:

- A. El documento GB2293103 (Documento D1) enseña previamente una forma en partículas de principios activos de tamaño 2 a 60 micras. Además enseña que el tamaño de partícula afecta la velocidad de disolución y la concentración en plasma. Y aclara que los método de disminución de tamaño de partícula por molienda y por cribado, son bien conocidos en la técnica. (El resaltado es nuestro)

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

208
272

Los documentos WO96/38131, US 5.859.008 y WO 95/19978 (Documentos D2, D3 y D4 respectivamente) establecen que era conocido el compuesto ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona), sus sales y las composiciones que lo contienen, conformadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Basándose en la información:

- B. La Superintendencia de Industria y Comercio concluye que "debido a que el compuesto: ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona) una de sus sales ó solvatos y sus características reivindicadas: el 90% de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras, eran conocidos en las anterioridades, una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptará fácilmente el compuesto y las características de tamaño de partícula mencionados en las anterioridades (de 10 a 60 micras) a la preparación del compuesto de esta solicitud en forma de partículas de tamaño menor que 40, 25, 15 ó 10 micras;" (El resaltado es nuestro)
- C. Además, establece ese Despacho que "las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones, y que puedan considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia;"
- D. El problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de una formulación uniforme y estable y dicho problema ya había sido resuelto por el estado de la misma manera que propone la solicitud en estudio.
- E. El resultado alcanzado con la invención no es inesperado.
- F. No se ha superado ningún prejuicio técnico anterior.

Según la Superintendencia de Industria y Comercio, la invención reivindicada es obvia puesto que la aplicación de la granulometría para establecer un tamaño de partícula adecuado, en función de la disolución y disponibilidad de cada molécula es ampliamente conocida. Además, ese despacho resalta el hecho que es conocido que problemas de disolución o biodisponibilidad de sustancias



pueden ser solucionados mediante la disminución del tamaño de partícula, lo cual se logra a través de métodos ya conocidos.

Considera la Superintendencia de Industria y Comercio que reivindicar un tamaño de partícula determinado no hace patentable al principio activo mencionado en las reivindicaciones, pues dicho compuesto no es novedoso y el hecho de presentarlo en un tamaño de partícula diferente del reportado en el estado de la técnica no le concede nivel inventivo.

Dado que D1 enseñaba que el tamaño de partícula de un compuesto debía ser entre 2 y 60 micras, precisar que el tamaño es menor de 40 es obvio pues cualquier experto lo hubiera establecido a partir de lo reportado en D1. Siendo así, no hay un salto tecnológico que confiera altura inventiva al objeto reivindicado.

En relación con los argumentos que en su momento presentó el solicitante con ocasión del requerimiento realizado en virtud del artículo 45, la Superintendencia de Industria y Comercio manifiesta:

- Que el nuevo capítulo reivindicatorio es aceptable y novedoso. Sin embargo, como ya fue expuesto, dichas reivindicaciones carecen de nivel inventivo debido a que el documento D1 menciona que existen principios activos en formas de partículas de tamaño 2 a 60 micras, que el tamaño de partícula afecta la velocidad de disolución y la concentración en plasma de ese compuesto y que los métodos de reducción de partículas ya son conocidos. Partiendo de la información anterior sumada al hecho que D2 o D3 reportan que el compuesto ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona) era conocido en el estado de la técnica, la Superintendencia de Industria y Comercio considera que es obvio que las partículas de ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona) tengan un tamaño menor a 40 micras.
- En relación con el argumento del solicitante que subraya que D2 no afecta la novedad porque no habla de una forma pura cuyo tamaño de partícula sea menor a 40 micras; la Superintendencia de Industria y Comercio establece que contrario a lo que había indicado el solicitante, el compuesto puro si había sido reportado en D2, que no solo divulga el compuesto

no tiene n.i.

10/01/2014

coprecipitado conformado por el compuesto +HPMC. De lo anterior, ese Despacho concluye que el documento afecta la patentabilidad.

- Sobre el argumento donde se expone que D2 declara que la droga es poco soluble en agua y por ende, requiere ser coprecipitada para aumentar su disolución y biodisponibilidad; la Superintendencia de Industria y Comercio considera que la co-precipitación es un hecho posterior a la cristalización, por consiguiente expresa que para ella es claro que el compuesto puro existía y es el mismo compuesto que se reclama ahora. Advierte la Superintendencia de Industria y Comercio que el establecer que el objeto de la solicitud es "una forma de partícula de una droga pura..." no es diferente a "una droga pura... en forma de partículas", así que se trata del mismo compuesto químico que conserva la misma actividad farmacológica. Debido a que D2 y D3 enseñaban el compuesto químico ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona), no se puede conceder patente al mismo compuesto aunque se presente en forma de partículas más finas.
- En cuanto al argumento sobre el hecho que el tamaño de partícula es una característica relevante porque soluciona el problema de la escasa solubilidad en agua del medicamento; la Superintendencia de Industria y Comercio considera que dicho argumento no es cierto pues la solubilidad es una característica inherente de cada compuesto químico y por lo tanto no cambia de acuerdo con los cambios físicos del compuesto. Además, argumenta ese Despacho que es de esperarse que a menor tamaño de partícula, mayor será la velocidad de disolución y esto mejorará la biodisponibilidad, lo cual es un hecho conocido por cualquier experto versado en la materia. Como ya lo ha mencionado, la Superintendencia de Industria y Comercio concluye que modificar el tamaño de partícula con el fin de variar su perfil de disolución y su biodisponibilidad es obvio.

En este orden de ideas, la resolución 24897 niega el privilegio de patente a la invención en cuestión porque en su criterio carece de nivel inventivo.

Argumentos contra la resolución No 24897.

Frente a los hechos anteriores y habiendo estudiado detalladamente la resolución No. 24897, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la presente invención, el solicitante

presenta las siguientes consideraciones sobre el particular, como réplica a los argumentos expuestos por el examinador.

1. La Invención.

La invención no es simplemente el compuesto especificado en las reivindicaciones, como lo entiende la Superintendencia de Industria y Comercio cuando entra a discutir que el compuesto no es nuevo pues D2 ya había revelado la forma pura del compuesto. La invención, como lo establece el alcance dado en las reivindicaciones, son las partículas del compuesto de un tamaño particular y donde el compuesto está en forma libre.

El compuesto como tal fue divulgado en las referencias D3 y D4, pero cuando el compuesto fue preparado de acuerdo a lo establecido en D3 y D4, las partículas resultantes tenían un D90 (tamaño) de 75 a 200 micras con un amplio tamaño de distribución (ver página 11 líneas 13 a 18 de la presente solicitud). Luego del descubrimiento del compuesto referido en las reivindicaciones de estos dos documentos, una persona versada en la técnica no procedería a moler el compuesto a un tamaño menor (como el examinador sostiene que sería la aproximación o enfoque lógico partiendo del documento D1). En contraste, una persona experta procedería a preparar un co-precipitado en orden de ~~de~~ aumentar la biodisponibilidad de este compuesto pobremente soluble en agua, tal como lo enseña el documento D2 que específicamente se refiere al mismo compuesto que se reporta en D3 y D4.

Sin embargo, el coprecipitado tiene desventajas, tales como aquellas que se describen en la página 2, línea 8 a la página 3, línea 6 de la descripción de la presente solicitud. Una desventaja particular en este caso es el tiempo requerido para lograr la concentración máxima del compuesto en la sangre. Fue después de que estas desventajas se hicieron evidentes que las personas versadas en el arte buscaron otras formas de mejorar la biodisponibilidad del compuesto. Basándonos en esta historia, no fue obvio para una persona versada en la materia reducir el tamaño de partícula, de lo contrario una reducción en el tamaño de partícula habría sido la primera opción para lograr mejorar la biodisponibilidad del compuesto.

2. El tamaño de partícula de la droga.

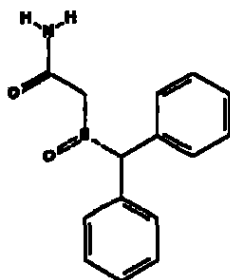
El estado de la técnica enseña que la biodisponibilidad de un medicamento puede ser mejorada por trituración porque la trituración incrementa el área de superficie. El estado del arte no enseña que la biodisponibilidad será incrementada. En este orden de ideas, el solicitante

presenta algunas referencias existentes en el estado de la técnica que se orientan a medicamentos molidos. Dichas referencias muestran que no todos los medicamentos pueden ser molidos debido a resultados adversos. Además, enseñan que la molienda es muy droga específica. Antes de llegar a la conclusión establecida por la Superintendencia de Industria y Comercio sería necesario preguntarse primero si ¿la droga puede ser completamente molida? Segundo, cual es el tamaño de partícula apropiado para una droga en particular? El tamaño apropiado de partícula varía de una droga a otra para lograr una máxima eficiencia, como se discutirá posteriormente. Si la solución para mejorar la disponibilidad de cualquier medicamento fuera simplemente triturar o moler el compuesto para reducir su tamaño de partícula, como lo considera la Superintendencia de Industria y Comercio, todas las drogas serían molidas al tamaño más pequeño posible con el fin de aumentar su eficiencia. Esto no ocurre en la práctica porque cada droga tiene un tamaño de partícula óptimo. La presente invención está dirigida a partículas cuyo tamaño es el apropiado para que la biodisponibilidad del compuesto reivindicado aumente.

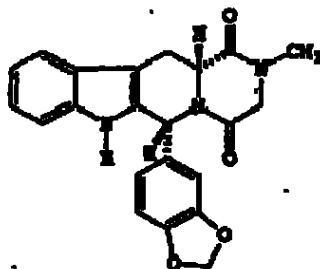
3. La negación de la Superintendencia de Industria y Comercio

Los documentos D1, D2, D3 y D4 no afectan la patentabilidad de la invención puesto que:

D1 enseña que la micronización de un compuesto diferente al compuesto de la presente solicitud. D1 se refiere a la micronización de modafinil cuya fórmula es



Como puede observarse no guarda ninguna relación con el compuesto reivindicado que tiene la fórmula

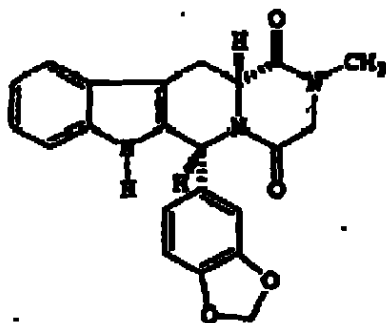


Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

27 213

Siendo que los compuestos son totalmente diferentes y dado que la información anexa establece que el tamaño de partícula adecuado para un medicamento es particular para cada medicamento, no hay razón alguna para que técnico versado en la materia y colocado frente al problema de lograr incrementar la biodisponibilidad de un compuesto de fórmula



se viera motivado a utilizar el documento D1 que se refiere al tamaño de partícula del compuesto modafinil y a deducir a partir del tamaño de partícula apropiado para modafinil que el tamaño de partícula ideal para un compuesto completamente diferente sería el tamaño de partícula que tiene un rango menor al rango reportado como exitoso para modafinil. Si el tamaño de partícula apropiado para todos los compuestos fuera el que D1 revela específicamente para modafinil, una persona versada en la materia esperaría que la micronización a 60 micras fuera un tamaño de partícula con efecto benéfico para el compuesto reivindicado. Contrario a ello el solicitante limita el tamaño de partícula a menos de 40 micras.

Como se muestra en el ejemplo 3 de la descripción de la presente solicitud las partículas del compuesto ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1] pirido [3,4-b] indol-1,4-diona) que tiene un D90= 52µm tienen un pobre desempeño comparadas con las partículas que tienen un D90= 20 µm un D90= 8,4 µm, (ver tabla de la página 26 de la descripción).

	d90=52µ	d90=20µ	d90=8.4µ
C _{MAX} (µg/L)	142	189	224
t _{max} (h) ¹⁾	3.00	2.00	2.00
AUC (0-24) ²⁾	2201	2667	2849

Esta tabla ilustra que el tamaño apropiada de molienda es específica para cada compuesto, así las cosas, un tamaño de partícula que trabaja bien para el compuesto reportado en D1, no funcionará para el compuesto de fórmula ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1] pirido [3,4-b] indol-1,4-diona). Por su parte, D2 enseña que el

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

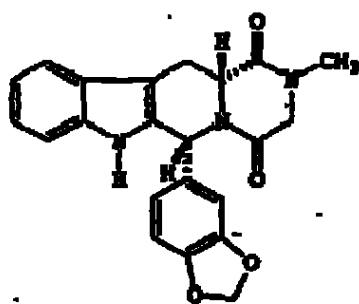
2
248214

compuesto puro es poco soluble en agua y propone como solución una forma coprecipitada de dicho compuesto, la cual presente desventajas que han llevado a los investigadores a abandonar la aproximación de los coprecipitados y a buscar nuevas rutas para incrementar la biodisponibilidad de este compuesto.

En relación con la afirmación del Superintendencia de Industria y Comercio donde indica que "las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones...". El solicitante hace énfasis en que el efecto especial es mostrado en los ejemplos de la descripción de la solicitud. Estos ejemplos muestran que una mejorada biodisponibilidad y un menor tiempo para alcanzar el pico del nivel del compuesto en sangre. Estos efectos especiales aún cuando no son colocados explícitamente en las reivindicaciones, pues no es posible incluir en ellas este tipo de información, están comprendidos en las reivindicaciones por la manera en que la forma en partícula del compuesto es reivindicada. Dado que las reivindicaciones no puede ser definidas en términos de los resultados inesperados alcanzados con la invención, dichos efectos como tal no fueron incluidos en el capítulo reivindicatorio pero son atribuidos al tamaño apropiado particular para el compuesto mencionado en las reivindicaciones.

}

En cuanto a la apreciación de la Superintendencia de Industria y Comercio donde afirma que el objeto reivindicado es el "compuesto" con todo respeto no concordamos con dicha apreciación puesto que el alcance de la invención está dado por las reivindicaciones (artículo 51 de la Decisión 486) y las reivindicaciones son claras en establecer, como fue discutido en el numeral 1 del capítulo titulado "Argumentos contra la resolución No 24897" de este recurso, la solicitud no reclama un compuesto de fórmula:



El cual, como bien lo establece la Superintendencia de Industria y Comercio es conocido según los reportes encontrados en D2, D32 y D4, las reivindicaciones son claras en establecer que el objeto sobre el cual el solicitante reclama propiedad son las partículas de una droga libre del

Repeat

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

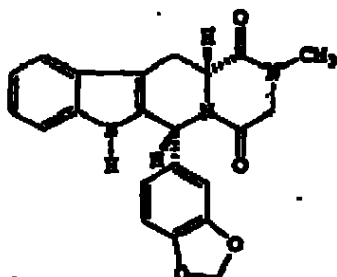
10
249 215

compuesto mencionado en la reivindicación 1 y que cumplen con el requisito al menos un 90% de dichas partículas tienen un tamaño de partícula de menos de 40 micrones.

Así las cosas, el objeto de la invención es tan preciso, que de concederse la patente, el solicitante no estaría facultado a oponerse a la comercialización de partículas del mismo compuesto que tengan un tamaño superior a 40 micrones ni a la producción y utilización de partículas de dicho compuesto en forma coprecipitada. Siendo de esta manera, el objeto reivindicado no es el compuesto como tal pues si éste está en partículas de un tamaño superior a 40 micrones o coprecipitadas no se encuentra dentro del alcance de la invención, la invención reclamada es una forma en partículas de la droga libre de dicho compuesto, que se caracteriza específicamente porque el 90% de las partículas tienen un tamaño igual o inferior a 40 micrones, forma que no era conocida en el estado de la técnica como lo reconoce la Superintendencia de Industria y Comercio.

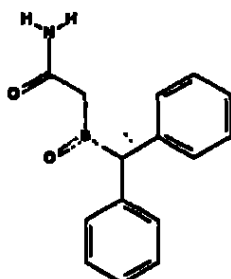
} P/S

En conclusión, el objeto de la invención no es el compuesto de fórmula



El objeto reivindicado es una forma en partículas de una droga pura de un compuesto que tiene dicha fórmula y que se caracteriza porque comprende partículas del compuesto donde al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de menos 40 micrones

Además, aún cuando en el estado de la técnica existían documentos que evidencian que el tamaño de partícula ideal para el compuesto modafinil de fórmula

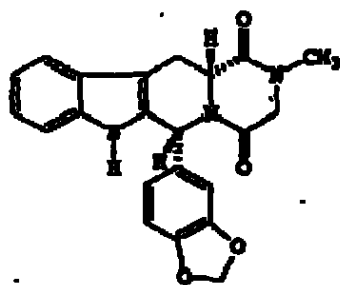


SECRET

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

216
220

Es de 60 a 2 micras, y los documentos D2, D3 y D4 demuestran que era conocido en el estado de la técnica el compuesto de fórmula



No era posible deducir que el tamaño de partícula ideal para el compuesto ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona) sería de menos de 40 micras.

Con todo respeto, la extrapolación que realiza la Superintendencia de Industria y Comercio cuando afirma que del rango dado como óptimo para las partículas de modafinil puede ser aplicable a otros compuestos es errada puesto que los documentos anexados muestran que el tamaño de partícula de un compuesto es una característica propia de cada compuesto, prueba de esta afirmación es que mientras D1 muestra que para modafinil el rango ideal es de 60 a 2 micras, la solicitud WO98/57967 determina que para Itraconazole el tamaño apropiado está entre 0.5 y 10 micras. } 9/5.

Otro argumento en contra de la posición de la Superintendencia de Industria y Comercio es que la reducción del tamaño de partícula puede ser adversa para muchas sustancias. Entre dichos efectos contrarios la molienda y reducción del tamaño puede llevar a una degradación más rápida del compuesto, lo cual es un evento indeseable, también puede afectar la rata de absorción del medicamento y aumentar la tendencia a formación de agregados que conducen a un decremento de la superficie de área efectiva. Siendo así, la solución obvia y predecible para mejorar la biodisponibilidad de ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona) no era disminuir el tamaño de partícula y justo a menos de 40 micras. }

Además, durante el proceso de molienda pueden presentarse transformaciones polimórficas que pueden resultar desfavorables y debe velarse por la estabilidad del compuesto así que no es

cierto que el proceso de molienda de modafinil sea el mismo que para ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona).

En este caso específico, el tamaño de partícula de 52 micras no permite alcanzar una biodisponibilidad suficiente, mientras partículas de menos de 40 micras lo logran. Este no es un resultado obvio a partir de las enseñanzas del compuesto reivindicado en D3 y D4 que se encuentra en partículas de 75 a 200 micras, ni a partir de un compuesto coprecipitado y menos a partir de otras drogas que puedan ser molidas.

Respetuosamente insistimos en que no era posible deducir que la biodisponibilidad de un compuesto cuyo problema de solubilidad había sido resuelto mediante la formación de un coprecipitado pudiera resolverse mediante la utilización del compuesto no coprecipitado y la reducción del tamaño de partícula a menos de 40 micras. Llegar a esta conclusión es el resultado de un análisis posterior a la realización de invención pues en ningún momento el estado de la técnica enseñaba a reducir el tamaño de partícula de ((6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino [2',1':6,1]pirido[3,4-b] indol-1,4-diona), y el estado del arte enseña que no todos los medicamentos pueden ser sometidos a un proceso de molienda, que algunos medicamentos presentan serios efectos adversos debidos a la disminución del tamaño de partícula, y que el tamaño de partícula es una característica específica de cada compuesto.

Basándonos en la información anterior consideramos necesario que se evalúen nuevamente este caso, pues es claro que la invención no podía derivarse evidentemente del estado de la técnica y por ende, cumple con el requisito de nivel inventivo exigido en el artículo 14 y definido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

ANEXOS

Página 1443 del libro Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Edición 19. 1995.

Páginas 51 a 53 del libro "Biopharmaceutics & Clinical Pharmacokinetics". M. Gibaldi Edición 4. 1991.

Páginas 3 y 4 del libro "Pharmaceutical Dosage Form". Volumen 1 Edición 4. 1980.

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

13 218
222

PODER

Anexo sustitución del poder a mi favor. El poder que faculta para recurrir y actuar en este caso obra en el expediente.

NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones manifiesto que estoy en disposición de recibir estas en la Secretaria de esa División o en mi Oficina de Abogada en la Cra.11 No .86-53 Piso 6.

Señor Superintendente


CLAUDIA CARO RAMÍREZ
C.C. No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 de C.S. de la J.
p- 354

EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A Superintendencia

Fue presentado personalmente por su signatario Caro Bani

Quien se identificó con la C.C. No. 90077-374 y T.P.No. 36448-CP y declaró que reconoce el contenido del presente documento y que la firma que allí aparece es suya. En constancia firma ante la suscrita NOTARIA TREINTA Y SEIS DE BOGOTÁ. Hoy, 23 OCT. 2006

Claudia Jaramila

DEL PILAR M. DE LA ARANDA
NOTARIA 30 CP-440-617-374 T042
El compareciente

D3

also coefficient of the drag (μ^2/cm^2) and h = thickness of the diffusion layer (cm^2).

By using experimentally determined values of β in 2π - β and 2π - β at 70° and 100° on SnO_2 and SnO , respectively, Henssler described excellent correlation between diffusion times calculated theoretically and those determined experimentally. Moreover, of all essential data for an experimental determination of β in 2π - β and 2π - β on SnO_2 and SnO , respectively, Henssler concluded that the diffusion time and, in turn, the diffusion coefficient are independent of the direction of diffusion. Although the diffusion constant of dyes in solution may not be significant with respect to the pore mechanism, the former should be shown to be pore mechanism, the former should be shown to be pore mechanism. The results clearly show that the diffusion of dyes in solution is not significantly different from that in the pores of SnO_2 and SnO .

[illegible]

Crystal growth is also a function of particle size. Four species tend to cluster and subsequently agglomerate and adhere to larger particles. *Urbaniplanomonas* is referred to as a "flocking" species. *Parvularia obliqua* appears to be used to suppress this clustering. *Trachomonas* can promote agglomeration exposing the attractiveness of different cells. What is particularly important to the *Parvularia* value is its given the fact of providing a mechanism for its use.

[illegible]

Uncontrolled absorption of a readily absorbable drug may be achieved by the parietal-cell blockade. If the absorption rate of the drug is less than the delivery rate to the site of absorption and absorption is predominantly by the parietal cells, the rate of the drug is of great importance. Studies previously showed that chronic blockade with *ranitidine*, *cimetidine*, or *famotidine* could inhibit the parietal-cell absorption. One of the best observations of the pharmacokinetic study with *ranitidine*. Short-term studies have shown that the drug is absorbed completely within 1 to 2 h after it was absorbed more rapidly, but the results were significantly different from absorption involving *ranitidine*. These began. *Ranitidine* blood levels were about 50% higher and occurred 15 min earlier. Increased bioavailability with *ranitidine* also has been observed with *ranitidine*. The extent of absorption of an oral dose is about 1.5 times that of the intravenous one was increased approximately double. Maximal glomerular filtration is 50% decrease in clearance is double a significant clinical response.

On the other hand, it was found that with oligonucleotides, no very compact average particle sizes than statistical size distribution effects of the oligonucleotides. In fact, semi-crystalline product containing large particles is available. For Monomerized, particles are clearly an effect in total absorption but it significantly affects the rate of polymerization. Small levels of the drug: After administration of 50-g particles, survival at 100-g particles, peak levels occurred in 1 hour with 400-g particles peak levels occurred in 1 hour. At 500-g particles peak levels occurred in 1 hour. At 600-g particles peak levels occurred in 1 hour. All

4-1-10-1 (1)

where A is the amount of drug in solution, K is the harmonic induction rate constant, S is the surface area, C is the concentration of a suspended solution of the drug and G is the drug concentration in the gas. The partition ratio of an oil/gas, gradient of slope, varies inversely with the diameter and explains the strong effect of particle size on dissolution rate. Solubility also has been observed to depend on particle size. Studies demonstrated the power of a related equation. Pick's *et al* have, for predicting the dissolution rates of slightly water-soluble particles.¹¹ Pick's *et al* have also written an

C = 24072

here Q = amount of drug (in grams) dissolved in time t , A = surface area occupied by total weight of the sample, S = solubility of the drug (g/cm³) in dissolving media, D = diffusion

of acyclovir and about 70% after intravenous administration of acyclovir.⁴ The area under the acyclovir concentration in plasma-versus-time curve in these two individuals was five to six times greater after oral deciclovir than after oral acyclovir.

Perry et al.⁵ gave deciclovir 250 mg orally 3 times daily for 10 days to healthy human subjects. Absorption was at least 75% of the dose and almost two-thirds of the administered dose was recovered in the urine as acyclovir. The levels of acyclovir in plasma were of the same magnitude as those found in subjects given intravenous acyclovir 2.5 mg/kg, and about 10 times higher than levels observed after administration of oral acyclovir 250 mg every 4 hr. The peak ratio of acyclovir to deciclovir in plasma was about 4:1. The mean half-life of deciclovir was 0.85 hr, compared with 2.6 hr for acyclovir, suggesting rapid conversion of deciclovir to acyclovir.

Surface Area and Particle Size

A drug dissolves more rapidly when its surface area is increased. This is usually accomplished by reducing the particle size of the drug. Many poorly soluble, slowly dissolving drugs are marketed in micronized or microcrystalline forms. Particle size reduction usually results in more rapid and complete absorption.

The problems associated with low water solubility were not fully appreciated when capsule drugs were first introduced. For example, since the original marketing of spirobutolone, the therapeutic dose has been reduced twentyfold (from 300 to 25 mg) by reformulation, including micronization of the drug. A similar situation has occurred with griseofulvin. The currently marketed formulation, containing micronized griseofulvin, requires a daily dose of 0.5 g, which is one half that needed when the drug was originally marketed.

Particle size may also be an important factor in the bioavailability of digoxin.⁶ A digoxin powder, widely used in the United Kingdom for infant usage, was found to have a mean particle size diameter of 20 to 30 μ m. This material was slowly and incompletely absorbed, compared with a solution of digoxin. Reduction in digoxin particle size by ball milling to a mean diameter of 3.7 μ m led to an increase in the rate and extent of absorption of the drug.

Another study examined the influence of both particle size and gastrointestinal motility on the absorption of digoxin.⁷ In this study, healthy sub-

jects received 0.5 mg digoxin as standard tablet, or tablet containing micronized digoxin or large particle size digoxin. Tablets were given 30 min after 15 mg propentofylline (which increases resistance time in the small intestine), 10 mg metoclopramide (which decreases resistance time in the small intestine), or placebo, and following an overnight fast. The extent of absorption was estimated by determining the cumulative urinary excretion of digoxin over 4 days. Assigning a value of 100% for the bioavailability of digoxin to subjects who took the micronized tablet, Johnson and associates calculated that the relative bioavailability of digoxin tablets with placebo was 94% after the standard tablet, but only 43% after the large particle size tablet.⁷ Propentofylline improved the absorption of digoxin from these large particle size tablets by an average of about 15%, whereas metoclopramide further reduced bioavailability from 43% to 31%. Neither propentofylline nor metoclopramide had an effect on the absorption of digoxin after standard or micronized tablets. A general principle derived from these studies is that the bioavailability of slowly dissolving drugs may be sensitive to normal variation and other changes in gastrointestinal motility.

The gastrointestinal absorption of mefenamic acid from tablets containing 10 mg of either micronized or nonmicronized drug was compared in a crossover fashion in healthy subjects.⁸ The micronized material had 99.5% of the particles smaller than 10 μ m. The specific surface areas of micronized and nonmicronized mefenamic acid were 7.4 m²/g and 1.3 m²/g, respectively. Micronization led to a twofold increase in the extent of absorption of the steroid.

In a clinical study of pyrexia in patients in the treatment of patients infected with plasmodia, the cure rate for the suspension form of the drug was significantly higher than the cure rate for the existing tablet form (100% versus 61%). In further studies, the efficacy of a new tablet formulation, with particles less than 10 μ m in diameter, in contrast to the 50 to 90 μ m particles in the original tablet, was compared with that of the suspension. Cure rates with both the new tablet and suspension were similar and exceeded 90%.⁹

The bioavailability of benzocaine, an anti-inflammatory agent withdrawn from the market because of serious side effects, was determined in healthy subjects after oral administration of two capsule formulations containing 200 mg of drug in

220
22A

221

225

Table 4-5. Maximum Plasma Phenacetin Concentration and Urinary Recovery of Phenacetin Metabolites Following Oral Administration of Different Suspensions Each Containing 1.5 g Phenacetin to 6 Healthy Subjects*

Preparation	Average maximum plasma phenacetin concentration (ng/ml)	Urinary recovery (%)
Fin suspension with polyacrylate 80	13.3	75
Fin suspension	9.6	31
Melton suspension	7.3	37
Coarse suspension	1.4	48

*Data from Parsons, L.F., Seed, R.F., and Frazier, W.R.²²
†Amount recovered in 24 hr, expressed as percent of dose.

the form of either small crystals (mean = 18.5 μ m) or large crystals (mean = 610 μ m).²² The percent absorbed relative to an aqueous solution was found to be 94 to 98% for the small crystals and 39 to 43% for the large crystals. A higher dose of the large crystal formulation resulted in still lower bioavailability; an 800 mg dose was only 22% bioavailable.

The effective surface area of hydrophobic drug particles may be increased by the addition of a wetting agent to the formulation. In one investigation, 6 volunteers received 1.5 g of phenacetin as a fine suspension (particle size less than 75 μ m) with and without polyacrylate 80 (a wetting agent), as a medium suspension (particle size 150 to 180 μ m), and as a coarse suspension (particle size greater than 250 μ m).²³ Drug absorption was assessed by determining phenacetin concentrations in the plasma and urinary excretion of drug metabolites. The maximum phenacetin concentrations in the plasma and the urinary recovery of phenacetin metabolites, after administration of the different forms of the drug, are presented in Table 4-5. The importance of particle size in phenacetin absorption is evident. Polyacrylate 80 significantly enhances the rate and extent of absorption of phenacetin, probably by increasing the wetting and solvent penetration of the particles and by minimizing aggregation of the suspended particles. Physiologic surface active agents, like bile salts and lysolecithin, probably facilitate the dissolution and absorption of poorly water-soluble drugs in the small intestine.²⁴

Effective absorption of cyclosporine appears to require the presence of bile in the small intestine. Absorption studies shortly after liver transplanta-

tion with bile drained through a T-tube found that the AUC over a dosing interval was only 5.2 ng-hr/ml; blood levels peaked at about 250 ng/ml. Seven days later, when bile was returned to the small intestine, AUC was 15.8 ng-hr/ml and peak concentrations exceeded 1500 ng/ml.²⁵ Bile may increase the solubility of cyclosporine by means of micellar solubilization.

There are instances in which particle size reduction fails to increase the absorption rate of a drug. One reason may be that dissolution is not the rate-limiting step in the absorption process. Weak bases dissolve readily in the acidic gastric fluid; gastric emptying, rather than dissolution, is the slow step in the absorption of these drugs.

Agglomeration sometimes increases the tendency of a drug powder to aggregate, which may lead to a decrease in effective surface area. This problem may be overcome by adding a wetting agent or other excipients to the formulation.

Another approach to drug formulation is to intimately mix the hydrophobic drug with an excess of a hydrophilic carrier. This is sometimes called an emulsified solution because we strive to have the fine drug particles distributed fairly evenly on coarse carrier particles. Microemulsified griseofulvin mixed with sodium chloride crystals dissolves much more rapidly than microemulsified griseofulvin alone.²⁶ Extremely rapid dissolution has also been observed when microemulsified griseofulvin was mixed with lactose.²⁷ Under these conditions, drug appears to be delivered as fine, well-dispersed primary particles after rapid dissolution of the carrier. Mixing griseofulvin with a hydrophobic carrier (paraffin) results in poorer dissolution than with griseofulvin alone.

The advantages to be derived from the use of microemulsified particles may be reduced or even eliminated by compaction of the particles during tablet compression. For example, the effect of particle size reduction on the absorption of griseofulvin is much greater when the microemulsified drug is given in a suspension rather than as a tablet.²⁸

Certain drugs such as penicillin G and erythromycin are unstable in gastric fluids. Chemical degradation is minimized if the drug does not dissolve readily in the stomach. Particle size reduction and the attendant increase in dissolution rate may result in more extensive degradation of the drug. It has been shown that the addition of a wetting agent to a formulation of erythromycin propionate results in considerably lower drug levels in the blood.

222

226

apparently owing to increased dissolution and degradation of the sulfonide in gastric fluids.²²

Crystal Form

Many drugs can exist in more than one crystalline form, a property known as polymorphism. The drug molecules exhibit different space-lattice arrangements in the crystal form and polymorphs to another. Although the drug is chemically indistinguishable in each form, polymorphs may differ substantially with respect to physical properties such as density, melting point, solubility, and dissolution rate. At any one temperature and pressure only one crystal form will be stable. Any other polymorph found under these conditions is metastable and will eventually convert to the stable form, but the conversion may be slow. The metastable polymorph is a higher energy form of the drug and usually has a lower melting point, greater solubility, and greater dissolution rate than the stable crystal form. Accordingly, the absorption, rate and clinical efficacy of a drug may depend on which crystal form is administered.

Some drugs also occur in an amorphous form showing little crystallinity. The energy required for a drug molecule to transfer from the lattice of a crystalline solid to a solvated state is much greater than that required from an amorphous solid. For this reason, the amorphous form of a drug is always more soluble than the corresponding crystalline form.

Two polymorphs of novoblochin have been identified, one of which is crystalline and the other amorphous. The amorphous material is at least 10 times more soluble than the crystalline form. Studies in dogs fail to detect any absorption of novoblochin after oral administration of the crystalline solid, whereas the amorphous form is rapidly absorbed.²³

Chloramphenicol palmitate exists in four polymorphic three crystalline forms (A, B, and C) and an amorphous one. Aqueous suspensions of polymorphs A and B yielded average peak chloramphenicol concentrations in blood of 3 and 22 µg/ml, respectively, on oral administration. Similar differences were noted with respect to the extent of absorption of the two polymorphs.²⁴

Studies with refractometer have indicated the occurrence of six polymorphs. Crystalline form II is about twice as soluble as crystalline form III. Studies in normal human subjects show that the rate and extent of absorption of the sulfonamide are

about 40% greater after administration of form II than after administration of form III.²⁵

MacGregor et al.²⁶ prepared and evaluated tablets of amorphous chlorbutolone stabilized by the addition of polyvinylpyrrolidone (PVP). Studies in the dog indicated that these experimental tablets were bioequivalent in both rate and extent of absorption to an oral solution of the chlorbutolone diacetic, and were rapidly and efficiently absorbed than the standard commercial tablet. These differences were also seen in bioavailability studies with normal healthy subjects.²⁷ The tablet with amorphous chlorbutolone appeared to deliver all the drug, whereas the commercial tablet delivered 80% of the drug.

Vanden et al.²⁸ compared the efficacy of a 15-mg tablet containing amorphous chlorbutolone with that of a 25-mg commercial tablet in a double-blind placebo-controlled trial in patients with mild hypertension. At the end of 12 weeks, a decrease in standing diastolic blood pressure from baseline of at least 5 mm Hg was seen in 61% of the patients on the 15-mg experimental tablet, 72% of the patients on the 25-mg commercial tablet, and 31% of the patients on placebo. Both active drug groups were significantly different from the placebo group but not from each other.

Fewer adverse events were reported in the placebo and 15-mg groups than in the 25-mg group. The decline in potassium was significantly greater in the 25-mg group than in the 15-mg group. At 12 weeks there were four patients with potassium levels below 3 mEq/L in the 25-mg group but none in the 15-mg group. The results demonstrate that 15-mg chlorbutolone administered in a rapidly-absorbable dosage form was as effective as the 25-mg commercial tablet in lowering systolic blood pressure; this was accomplished with a reduced incidence of hypokalemia.

Many drugs can associate with solvents to produce crystalline forms called solvates. When the solvent is water, the crystal is termed a hydrate. Consistent with theory, the anhydrous forms of caffeine, theophylline, and phenothiazine dissolve more rapidly in water than do the hydrates itself of these drugs.²⁹ The anhydrous form of ampicillin is about 25% more soluble than is the trihydrate. A similar difference has been found with respect to the extent of absorption of ampicillin from the two forms of the drug in man.³⁰

Several reports suggest that solvate forms of a drug with organic solvents may dissolve faster than the nonsolvated form. This has been observed with

223
18
227

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

Tablets

In Three Volumes

VOLUME 1

EDITED BY

Herbert A. Lieberman
Warner-Lambert Company, Inc.
Morris Plains, New Jersey

Leon Lachman
United Laboratories, Inc.
Makati, Metro Manila
The Philippines

תרגום
תעשיית פרמצבטיקה בישראל
ת.ד. 1142, ירושלים 9101

MARCEL DEKKER, INC. New York and Basel

224
+
228

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Main entry under title

Pharmaceutical dosage forms.

Includes bibliographies and index.

CONTENTS: v. 1. Tablets.

1. Drugs--Dosage forms. I. Lieberman,
Herbert A., [date] II. Lieberman, Leon, [date]
[DNLN: 1. Dosage forms. 2. Drugs--Adminis-
tration and dosage. QV708 P685]
R680L.A5P48 616'.181 80-12781
ISBN 0-8247-8918-X (v. 1)

COPYRIGHT © 1980 by MARCEL DEKKER, INC. ALL RIGHTS RESERVED

Neither this book nor any part may be reproduced or transmitted in any form or
by any means, electronic or mechanical, including photocopying, microfilming,
or by any information storage and retrieval system, without permission in writing
from the publisher.

MARCEL DEKKER, INC.
270 Madison Avenue, New York, New York 10017

Current printing (last digit):
10 9 8 7 6 5

PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA

85-379

Preformulation Testing

A. Purity

The preformulation scientist must have some perception of the purity of a drug substance. It is not this individual's primary responsibility to rigorously establish and investigate the purity (notwithstanding that this is an important subject). Such studies are most often performed in an analytical research and development group. But some early knowledge is necessary so that subsequent preformulation studies are not compromised as to their validity. This is not to mean necessarily that relatively homogeneous material or material showing some impurity be rejected for preformulation studies. It does mean that such properties be recognized and be acceptable. It is another control parameter which allows for comparison with subsequent batches.

There are also more direct concerns. Occasionally, an impurity can affect stability. Metal contamination at the level of a few parts per million is a relatively common example in which certain classes of compounds are deleteriously affected. The appearance is another instance where a slight impurity can have a large effect. Off-color materials, upon recrystallization, can become white in many instances. Finally, some impurities require chromatographic separation because they are potentially toxic. The presence of aromatic amines, suspected of being carcinogenic, is an example. In these instances, discussion must be initiated with the chemist preparing the material so that remedial action can be taken. Very often a problem batch can be made satisfactory by a simple recrystallization.

Fortunately, the techniques used for characterizing the purity of a drug are the same as those used for other purposes in a preformulation study. Most of the techniques, to be mentioned below, are described in more detail elsewhere in this chapter and are used to characterize the solid state, or as an analytical tool in stability or solubility studies.

Thin-layer chromatography is of very wide-ranging applicability and is an excellent tool for characterizing the chemical homogeneity of very many types of materials. High-pressure liquid chromatography (HPLC), paper chromatography, and gas chromatography are also useful in the determination of chemical homogeneity.

Differential and gravimetric thermal analysis often indicate, qualitatively, the homogeneity or purity of a substance. Since these methods are simple, and are used in characterizing the material, their use for purity information is incidental. The appearance of several peaks or the occurrence of an endotherm can often be indicative of the purity. Similar information may sometimes also be generated by observing the melting point, especially with a hot-stage microscope. More qualitative information can be obtained by using quantitative differential scanning calorimetry or by phase rule solubility analysis.

III. Particle Size, Shape, and Surface Area

Various chemical and physical properties of drug substances are affected by their particle size distribution and shapes. The effect is not only on the physical properties of solid drugs but also, in some instances, on their biopharmaceutical behavior. For example, the bioavailability of griseofulvin and phenacetin is directly related to the particle size distributions of these drugs [1,2]. It is now generally recognized that poorly soluble drugs showing a dissolution rate-limiting step in the

226
24
230

absorption process will be more readily bioavailable when administered in a finely subdivided state rather than as a coarse material.

Size also plays a role in the homogeneity of the final tablet; fine materials, on a statistical basis, can be expected to be distributed more uniformly. Size and shape influence the flow and the mixing efficiency of powders and granules. Size can also be a factor in stability; fine materials are relatively more open to attack from atmospheric oxygen, the humidity, and interacting excipients than are coarse materials.

Because of these significant roles, it is important to decide on a desired size range, and thence to maintain and control it. It is probably safest to grind most new drugs having particles that are above approximately 100 μm in diameter. If the material consists of particles primarily 20 μm or less in diameter, then grinding is unnecessary, except if the material exists as needles—where grinding improves flow and handling properties. Grinding should reduce coarse material to, preferably, the 10 to 40 μm range. Once this is accomplished, controlled testing can be performed, both for subsequent *in vivo* studies and for *in-depth* preferential studies. As the studies proceed, it may become apparent that grinding is not required. At that time, it is conceptually simpler to omit that step without jeopardizing the information already developed. The governing concept is to stage the material so that challenges are maximized. As these challenges are found to be unimportant, then they can be relaxed.

There are several drawbacks to grinding that may make it inadvisable. Some are of lesser importance. For example, there are material losses when grinding is done. Sometimes a static electricity buildup occurs, making the material difficult to handle. Often, however, this problem, if it exists, may be circumvented by mixing with excipients such as lactose prior to grinding. Reduction of the particle size to too small a dimension can lead to aggregation and an apparent hydrophobicity—lowering, possibly, the dissolution rate and making handling more troublesome. When materials are ground, they should be monitored not only for changes in the particle size and surface area, but also for any inadvertent polymorphic transformation.

A. General Techniques for Determining Particle Size

Several tools are commonly employed to monitor the particle size. The most rapid technique allowing for a quick appraisal is microscopy. Microscopy, since it requires counting of a large number of particles when quantitative information is desired, is not suited for rapid, quantitative size determination. However, it is very useful in estimating the range of sizes and the shapes. The preliminary data can then be used to determine if grinding is needed. A photomicrograph should be taken both before and after grinding. The range of sizes observable by microscopy is from about 0.3 μm upwards.

For optical microscopy, the material is best observed by suspending it in a nondissolving fluid (often water or mineral oil) and using polarizing lenses to observe birefringence as an aid to detecting a change to an amorphous state after grinding.

For a quantitative particle size distribution analysis of materials that range upwards from about 40 μm , sieving or screening is appropriate, although shape has a strong influence on the results. Most pharmaceutical powders, however,



Clarke, Modet & Co.

COLOMBIA

E-MAIL: clarkemodet@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
E. S. D.

REF.: PATENTE: 0058156

SOLICITANTE: LILLY ICOS LLC

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, obrando como apoderada principal de la Sociedad LILLY ICOS LLC en el asunto en referencia, atentamente manifiesto a usted que sustituyo este poder en la persona de CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, domiciliada en Bogotá, con Tarjeta Profesional N°. 36448 CSJ.

Al propio tiempo, ruego se sirva reconocerle su calidad de apoderado sustituto que le confiere el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41 654 882 Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto:


CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
Tarjeta Profesional N°. 36448 CSJ.

12

**DILIGENCIA DE AUTENTICACION DE FIRMA
CON PRESENTACION PERSONAL**

(Art. 1ro. del decreto 22 82 de 1989)

Ante el Notario Cuarenta y uno (41) del Circulo de esta
ciudad compareció el Doctor Dilio Mario

Rodriguez D'Alema

quien Exhibió la cédula de ciudadanía número 4165418

expedida en 2da y la tarjeta profesional

número 20824

el presente documento
y declaró que la firma que aparece en él es suya

FIRMA AUTOGRAFA DEL DECLARANTE

Santa Fé de Bogotá D.C.

28 SET 2000

AUTORIZO LA ANTERIOR



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020

Bogotá, D.C., Abril 13 de 2007

Abogada

CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ

REFERENCIA:	Radicación No.	00 058 158
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	00

TÍTULO "Productos farmacéuticos con Beta-Carbolina"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

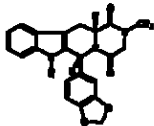
Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 – 33, las observaciones del solicitante de los folios 210 – 230 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 182 - 183 de la solicitud en estudio.

Objeto de la invención

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

Las reivindicaciones 1 – 4 se refieren a una forma en partículas de un



compuesto puro de fórmula: ((6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona), una sal ó solvatos, caracterizada porque el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

Las reivindicaciones 5 – 7 se refieren a una composición farmacéutica que contiene la droga pura en forma de partículas de las reivindicaciones 1 - 4.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación uniforme y estable de Beta - Carbolina con buena biodisponibilidad para la inhibición selectiva de GMP (PDE).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la droga en partículas de un tamaño tal que el 90 % de las partículas es menor que 40, 25, 15 ó 10 micras.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/4985 // 31/395.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 147 048 de Agosto 3 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Resumen sobre la evaluación del Nivel Inventivo

Se utilizó el Enfoque Problema – Solución:

El Estado del Arte más Cercano es D3 que enseña previamente el compuesto, sus composiciones farmacéuticas y su actividad farmacológica que deriva de la inhibición selectiva de GMP (PDE).

La única diferencia con D3 es que esta solicitud menciona el tamaño de partícula del compuesto menor que 40 micras.

Este tamaño de partícula no parece conceder un efecto técnico inesperado ni sorprendente porque este compuesto sigue siendo inhibidor selectivo de GMP (PDE).

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una formulación de Beta – Carbolina con buena biodisponibilidad para la inhibición selectiva de GMP (PDE), se había resuelto previamente en D3 mediante el mismo compuesto.

Considerando que D1 pertenece al mismo campo técnico y divulga una forma en partículas de tamaño 2 – 60 micras, que es la característica técnica que faltaba a la Beta-Carbolina divulgada en D3 (el estado del arte más cercano); para una persona normalmente conocedora de la materia era obvio lograr una forma en partículas de Beta-Carbolina caracterizada porque es menor que 40 micras; a partir de los conocimientos expresados por medio de la combinación de estos dos documentos, sin desarrollar una actividad inventiva. De manera que el objeto de esta solicitud no es patentable.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

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

1. Dice el solicitante que la invención no es el compuesto sino las partículas del compuesto.

Se aclara al solicitante que solo se concede patente a invenciones que sean una solución a un problema técnico. Puesto que las partículas del compuesto reivindicadas tienen la misma actividad farmacológica que el compuesto previamente conocido, no se consideran un avance en el estado de la técnica, sino que se derivan claramente de ella.

2. Dice el solicitante que una persona versada, para aumentar la biodisponibilidad del compuesto prepararía un coprecipitado, pero no lo molería, aún conociendo que el coprecipitado es desventajoso porque requiere tiempo para lograr la concentración deseada en sangre.

Se aclara al solicitante que justamente porque el estado de la técnica era tal que se conocía que el coprecipitado no era óptimo en cuanto a biodisponibilidad, el paso evidente a seguir (no así la primera opción) era disminuir el tamaño de partícula, para lo cual no se requería desarrollar actividad inventiva.

3. Dice el solicitante que a partir del Estado de la Técnica no es posible definir cuál es el tamaño de partícula apropiado para que esta droga tenga buena biodisponibilidad. Luego agrega que para diferentes tipos de compuestos activos son apropiados diferentes tamaños de partícula (para modafinil el tamaño ideal es 2 – 60 micras, para itraconazol el tamaño ideal es 0.5 – 10 micras).

Se aclara al solicitante que el resultado de ensayos de rutina: es decir molienda para lograr diversos tamaños de partícula y posterior medida de velocidad de disolución para elegir el tamaño de partícula con el cual se logra una mayor velocidad de disolución y en consecuencia una mayor biodisponibilidad; no es sorprendente y por tanto no hace un aporte a la Técnica. Por lo cual no es inventivo.

4. Dice el solicitante que D1, D2, D3, D4 no afectan la patentabilidad porque D1 menciona otro compuesto, por lo cual no afecta la novedad.

Se aclara al solicitante que D1 no afecta la novedad porque menciona otro compuesto. Por lo tanto no debe verse como un documento individual sino en conjunto con D3. Según se explicó, considerando que D1 pertenece al mismo campo técnico y divulga una forma en partículas de tamaño 2 – 60 micras, que es la característica técnica que faltaba a la Beta-Carbolina divulgada en D3 (el estado del arte más cercano); para una persona normalmente conocedora de la materia era obvio lograr una forma en partículas de Beta-Carbolina caracterizada porque es menor que 40 micras; a partir de los conocimientos expresados por medio de la combinación de estos dos documentos, sin desarrollar una actividad inventiva.

5. Dice el solicitante que el efecto técnico superior es que se logra una biodisponibilidad mejorada.

Se reitera al solicitante que este efecto técnico era de esperarse, con base en las divulgaciones de D1 y D3.

6. Dice el solicitante que si se concediera la patente para esta solicitud, él no se opondría a la comercialización de partículas del mismo compuesto de tamaño superior a 40 micras.

Se aclara al solicitante que solo se concede patente a invenciones que sean una solución a un problema técnico. Puesto que las partículas del compuesto reivindicadas tienen la misma actividad farmacológica que el compuesto previamente conocido, no se consideran un avance en el estado de la técnica, sino que se derivan claramente de ella. Y se logran sin necesidad de desarrollar una actividad inventiva.

7. Dice el solicitante que la reducción de tamaño de partícula puede ser adversa porque puede causar la degradación de algunos compuestos.

Se reitera al solicitante que el resultado de ensayos de rutina: es decir molienda para lograr diversos tamaños de partícula y posterior medida de

velocidad de disolución y elección del tamaño de partícula más estable (con baja tendencia a degradación) y con el cual se logra una mayor velocidad de disolución y en consecuencia una mayor biodisponibilidad; no es sorprendente y por tanto no hace un aporte a la Técnica. Por lo cual no es inventivo.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 7, folios 182 – 183.

Bogotá, D. C., Abril 13 de 2007

CONCEPTO TÉCNICO 568	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

232

RADICACIÓN: 0-58155

EDICTO No. 12405

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia proferió Resolución No. 18913 de 27-JUN-2007. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 24897 de 20 de septiembre de 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Claudia Lucia Caro Ramírez, en su calidad de apoderada sustituta de LILLY ICOS LLC, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los 27 JUN. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JUAN 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 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 13-JUL-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 12405

Esta edicto se desflja hoy 27-JUL-2007 a las 4:30 p.m.