

47

Señores
Superintendente de Industria y Comercio
Jefe de la División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 03-029961- -00006-0000
Fee: 2007-02-28 17:00:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 9

Ref. Exp. 03-029-961

Título de la Solicitud: "NUEVA FORMA SÓLIDA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE 5-[2-ETOXI- 5(4-METILPIPERAZIN-1-IL SULFONIL) FENIL] - 1,6-DIHIDRO-1-METIL-3-PROPILPIRAZOLO [4,3-D] PIRIMIDIN-7-ONA CITRATO Y PROCESO PARA SU FABRICACIÓN"

Solicitante: CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT
Trámite: RESPUESTA A REQUERIMIENTO
OFICIO 11906 DE 19/10/2006

CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT, actuando en mi propio nombre y representación, en calidad de solicitante del privilegio de patente de la referencia, de manera respetuosa y estando en la debida oportunidad legal, en los términos de la prórroga solicitada el 21/12/2006, me permito dar respuesta al requerimiento comunicado por su Despacho mediante oficio 11906 de 30/10/2006, en los siguientes términos:

1. RESPUESTA AL REQUERIMIENTO

Pese a no compartir la apreciación del señor examinador en el sentido de que los compuestos y pasos que caracterizan la forma de dosificación y el procedimiento revelados en las reivindicaciones 1 y 14 no estarían mencionados en forma clara y ordenada, pero con el propósito de atender el requerimiento en este punto, me permito anexar un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual, sin ampliarse el objeto inicialmente reivindicado, y en aras de la precisión solicitada por el Despacho, se ha modificado la redacción en la forma sugerida, se ha desistido de la reivindicación 3 para incluir sus características en la reivindicación 1, y se han reenumerado las reivindicaciones dependientes restantes hasta la número 12.

De igual manera, para atender el requerimiento del señor examinador respecto de la reivindicación independiente de proceso No. 14, se han fusionado las antiguas reivindicaciones 13 y 14, las cuales en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponderán a la reivindicación independiente No. 13, en la cual, con el fin de resaltar el aporte inventivo dado por la formación de microporosidades en el proceso de formulación, se ha incluido el paso de realizar una etapa de calentamiento del 1 α , 5 β , 5 α)-5-Metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol para lograr la mencionada formación de microporosidades.

Para efectos del cambio de reivindicaciones propuesto, adjunto el recibo de pago de las tasas correspondientes a esta modificación.

En lo que se refiere a la valoración de los requisitos de patentabilidad, en particular a la supuesta carencia de Nivel Inventivo de la solicitud por obra de las tres anterioridades citadas por el examinador, de manera respetuosa manifiesto que no comparto la tesis mencionada, pues considero que la materia reivindicada no se deriva de manera evidente de dicho arte anterior, ni resulta obvia para una persona medianamente versada en la materia, razón por la cual cumple cabalmente con el requisito en cuestión, si se tienen en cuenta los siguientes argumentos:

1.1. En cuanto a D1 – Documento US 5.250.534 de 05/10/1993

Sostiene el señor examinador que en tanto D1 enseña pirazolopirimidinonas, entre ellas Sildenafil, sus sales farmacéuticamente aceptables y ciertas composiciones farmacéuticas que las comprenden, dicha publicación afectaría el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

Al respecto basta anotar que si bien la anterioridad citada describe algunas formulaciones que comprenden Sildenafil, en ninguna parte de la misma se hace referencia alguna, directa o indirecta, a que las formulaciones en cuestión sean masticables, a que su formulación porosa permita rápida desintegración y mayor disponibilidad, ni a que las tabletas así formuladas eviten riesgos de ahogamiento al tragar.

En efecto, además de no aparecer en este documento referencia expresa alguna a la posibilidad de formular el principio activo en cuestión en la forma ahora reivindicada, de su lectura sola o combinada con las demás anterioridades, como se expondrá enseguida, una persona versada tampoco podría derivar de manera evidente ni la formulación masticable reivindicada como tal, mucho menos su efecto de resolver las dificultades de formulación inherentes al Sildenafil.

También es del caso mencionar que en tanto el suscrito solicitante, en el capítulo descriptivo, ha admitido el conocimiento *per se* en el estado de la técnica de diversos documentos que revelan formulaciones farmacéuticas para administración oral basadas en este principio activo, y en consecuencia ha incorporado como referencia la materia descrita en los dichos documentos, no se considera de recibo invocarlos ahora contra el Nivel Inventivo de la misma solicitud que los había mencionado.

1.2. En cuanto a D2 – Documento US 3.431.339 de 04/03/1969

Sostiene el señor examinador que en tanto D2 enseña una tableta masticable que comprende un ingrediente activo, carboximetilcelulosa, un carbohidrato (manitol) y un aglutinante (celulosa), su comprensión en el arte anterior afectaría el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

Tampoco comparto esta afirmación del examinador, pues aunque sea cierto que el documento en cuestión revela una tableta masticable que comprende un ingrediente activo, carboximetilcelulosa, un carbohidrato y un aglutinante, el mismo no hace referencia alguna, expresa o tácita, a la posibilidad de emplear otros componentes para lograr que las formulaciones en cuestión adquieran una forma porosa para lograr su rápida desintegración y mayor disponibilidad, propiedad esencial de la invención, que se logra mediante la innovadora formación de microporosidades por medio de un proceso de calentamiento y evaporación de Mentol que ni aparece textualmente revelado en la

3
49

anterioridad invocada, ni podría derivarse de la lectura individual ni combinada de la misma.

En adición a lo anterior me permito anotar que formulación reivindicada emplea excipientes adicionales y distintos a los mencionados en D2, cuya selección y combinación resultan esenciales para resolver el problema técnico planteado, en particular Celulosa microcristalina, Sorbitol, Povidona, Sabor en polvo de menta, Sucralosa, Acesulfame K, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato sódico, Colorantes y Laca.

1.3. En cuanto a D3 – Libro Remington Farmacia 1995

Sostiene el señor examinador que en tanto D3 enseña generalidades relacionadas con la formulación de tabletas o comprimidos masticables, y menciona determinadas técnicas y formas de preparación de esa clase de formulaciones, su publicación en 1995 afectaría el Nivel Inventivo de la presente solicitud.

Es del caso anotar aquí que las formulaciones reveladas en Remington son completamente distintas a las reivindicadas, pues mientras aquéllas, según la mención que se hace en el requerimiento, tienen el único objeto de "desintegrarse de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca", éstas, además de los fines conocidos anteriores, y por obra de su específica formulación y de la formación de porosidades, tienen el tantas veces mencionado propósito de permitir una disolución más rápida, una mejor biodisponibilidad, y un efecto terapéutico mejorado frente a tabletas o comprimidos masticables convencionales.

En efecto, en las formulaciones invocadas como anterioridad NO se hace referencia alguna a un efecto terapéutico más rápido o a una biodisponibilidad mayor como consecuencia de la formulación seleccionada, como sí ocurre en la solicitud en trámite, pues como se ha dicho, el aparente propósito de las formulaciones de Remington se limita a enmascarar el mal sabor de los componentes activos presentes en las mismas.

Esta revelación general, en consecuencia, no resulta apta para desvirtuar el Nivel Inventivo de la solicitud en trámite, pues de su conocimiento no resulta posible derivar, mucho menos de manera evidente, el objeto reivindicado, aún tomando esa revelación en combinación con D1 y D2.

Se anota que el fundamento de Nivel Inventivo de la solicitud no sólo está dado por la elección y formulación de los excipientes presentes en la misma, sino también por la ingeniosa aplicación de la técnica de formación de porosidades mediante calentamiento y evaporación de Mentol, en condiciones específicas y en presencia de materiales, excipientes y aún de equipos idóneos, para lograr mejorada biodisponibilidad y más rápido efecto terapéutico al que se obtendría empleando otras formulaciones masticables conocidas.

En este mismo sentido me permito insistir en el hecho de que la presente solicitud revela una novedosa formulación que resuelve de manera ingeniosa problemas existentes en el estado de la técnica en materia de administración y disolución del principio activo Sildenafil, al punto de demostrar que la desintegración de la tableta, desde su

inclusión en la boca, se realiza en un tiempo que oscila entre 60 y 120 segundos, logrando mayor biodisponibilidad y efectos terapéuticos más rápidos que las formas farmacéuticas orales convencionales.

Es por ello que si bien algunas características del objeto reivindicado pueden haberse revelado en el arte anterior, lo cierto es que ninguno de los documentos citados por el señor examinador -individualmente considerados ni aún en combinación con los demás o con enseñanzas generales del área técnica respectiva- revela en su integridad el objeto reivindicado, el cual consiste en novedosas e ingeniosas composiciones masticables que comprenden Sildenafil, de acuerdo con la descripción detallada que se incluye tanto en el capítulo descriptivo como en las reivindicaciones.

Nada impide, entonces, que las invenciones partan o empleen materias conocidas, como ocurre en este caso respecto del principio activo en cuestión y ciertas técnicas y excipientes, sobre cuyo conocimiento en el estado de la técnica previene expresamente la propia solicitud. Por el contrario, es bien sabido que partiendo de materias conocidas pueden proponerse solicitudes novedosas e inventivas, merecedoras de protección por la vía de patente de invención, como ocurre en este caso respecto de la ingeniosa – y nunca revelada con anterioridad en su conjunto- formulación masticable porosa reivindicada.

En conclusión

Por considerar respetuosamente que las características de la formulación farmacéutica reivindicada y del proceso de obtención **no están reveladas ni pueden derivarse de manera obvia de los documentos que el señor examinador menciona en su documento**, bien sean en forma individual o combinada, ruego tener por atendido el requerimiento que nos ocupa y proceder a conceder el privilegio de patente solicitado.

2. PETICIÓN ESPECIAL

En el evento en que persistan para el Despacho dudas sobre la patentabilidad de la presente invención, invocando en lo pertinente el parágrafo 2º del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, solicito que se proceda a formular un segundo requerimiento que me permita profundizar los argumentos aquí planteados y expresar lo que en ese momento corresponda.

En estos términos considero haber atendido íntegramente el requerimiento mencionado en el epígrafe. En consecuencia, ruego ordenar la continuación del trámite de la solicitud contenida en el expediente 03-029-961 y proceder a la concesión del privilegio de patente solicitado.

Señora Jefe de la División,



CARLOS LUIS CAPRE BETANCOURT
C.C. 73.070.946 de Cartagena

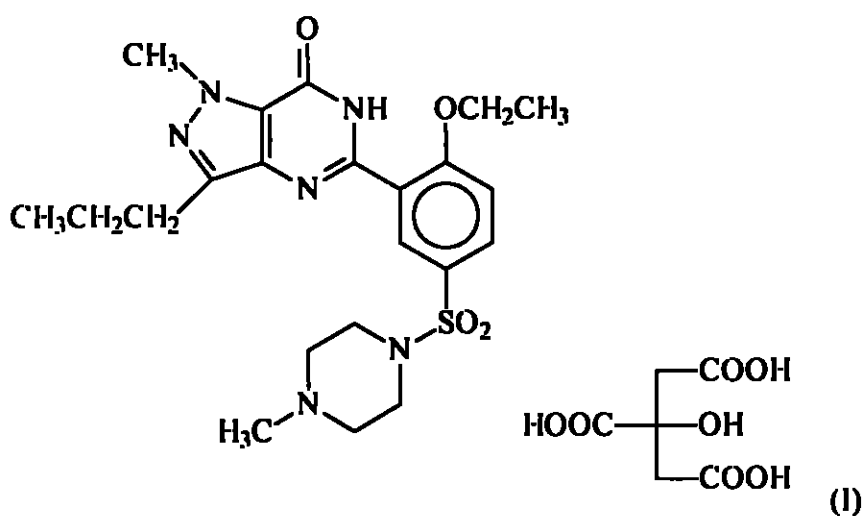
CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Habiendo descrito el objeto y finalidad de la presente invención, se solicita declarar como nuevas y de exclusiva propiedad del solicitante las siguientes

Reivindicaciones:

1. Una forma sólida de dosificación oral masticable caracterizada por presentar y comprender:

a. Como principio activo una cantidad efectiva del compuesto Sildenafil Citrato, correspondiente a la fórmula general (I):



donde el principio activo de fórmula (I) se encuentra presente en concentraciones del 1% hasta el 40% sobre el peso total de la formulación y,

b. Excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes, ayudantes de disolución, deslizantes, desintegrantes, aglutinantes y

compactantes farmacéuticamente aceptables en un porcentaje comprendido entre el 90% y el 95 % sobre el peso total de la formulación.

2. Una formulación como la descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo está presente en un rango comprendido entre el 1.5% y el 30% sobre el peso total de la formulación.
3. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables corresponden a un porcentaje comprendido entre el 90% y el 95 % sobre el peso total de la formulación.
4. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el agente activo es Sildenafil Citrato, en un rango comprendido entre 63.2 y 77.2 mg por peso en tableta.
5. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizada porque el diluyente es celulosa microcristalina en un rango comprendido entre el 6.3% y el 8.3% sobre el peso total de la formulación.
6. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizada porque el desintegrante es croscarmelosa sódica en un rango comprendido entre el 0.4% y el y 0.6% sobre el peso total de la formulación.
7. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizada porque el ayudante de disolución es lauril sulfato sódico en un rango comprendido entre el entre 0.4% y el 0.6% sobre el peso total de la formulación.

8. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 3 y 4, caracterizada porque el aglutinante es Povidona en un rango comprendido entre el 1.1% y el 1.7% sobre el peso total de la formulación.
9. Una formulación como la descrita en las reivindicaciones 3 y 4 y 5 a 8, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables son celulosa microcristalina en 75.5 mg, Sorbitol en 700.0 mg, Povidona en 12.5 mg, Sabor en polvo de menta en 15.0 mg, Sucralosa en 15.0 mg, Acesulfame K en 7.0 mg, Croscarmelosa sódica en 5.1 mg, Laurilsulfato sódico en 5.1 mg, y Azul # 2 Laca en 0.01 mg.
10. La formulación de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque las tabletas presentan microporos que permiten una rápida desintegración por efecto de la penetración de la saliva y de su acción sobre el principio activo.
11. La formulación de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el principio activo se absorbe por vía oral y alcanza concentraciones máximas en la sangre, cercanas a los 60 minutos con una biodisponibilidad del 40%.
12. La formulación de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque las tabletas masticables presentan microporos que evitan que el principio activo pase, se disuelva y desintegre en los jugos gástricos y sea metabolizado en el hígado.
13. Un procedimiento para preparar una tableta masticable comprimida, caracterizado por comprender los pasos de mezclar en seco el principio activo, un hidrato de carbono comprimible y desintegrable en agua y un aglutinante, comprimir la mezcla para formar una tableta masticable con microporos, y realizar una etapa de calentamiento del 1α , 5β , 5α)-5-Metil-2-

(1-metiletil)-ciclohexanol para obtener múltiples microporosidades en la tableta.

14. Un procedimiento como el descrito en la reivindicación 13, caracterizado además porque la mezcla obtenida es tamizada y granulada, y posee una humedad del 2.5% al 3.5%.
15. Un procedimiento como el descrito en la reivindicación 14, caracterizado además por comprender el paso de la compresión en vía húmeda con ayuda de punzones planos.
16. Un procedimiento como el descrito en la reivindicación 15, caracterizado además por comprender un paso de calentamiento o secado, con ventilación continua de las tabletas.
17. Un procedimiento para fabricar la formulación de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por realizar la disolución del principio activo en un mezclador, con excipientes ayudantes de disolución.
18. Un proceso como el descrito en la reivindicación 17, caracterizado por comprender el paso de preparar una solución granulante y realizar secado con ventilación continua.
19. Un proceso como el descrito en la reivindicación 18, caracterizado por realizar tamizaje y molienda del granulado.
20. Un proceso como el descrito en la reivindicación 19, caracterizado por realizar la mezcla del granulado con saborizantes, desintegrantes y deslizantes farmacéuticamente aceptables.

21.Un proceso como en la reivindicación 20, caracterizado por realizar la posterior compresión de la mezcla.

22.Un procedimiento como en las reivindicaciones 17 a 21, caracterizado por realizar una etapa de calentamiento del 1α , 5β , 5α -5-Metil-2-(1-metiletil)-ciclohexanol para obtener múltiples microporosidades en la tableta.

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
Nº Radicación	03 029 961	Fecha de presentación	09 - 04 -2003
Nº Prioridad	No reivindica	Fecha de Prioridad	-

56

Palabras clave	Sildenafil Citrato
Tableta masticable	

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA			
A 61 K 9/50	// 31/519		

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	-
Otros	-

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Ref. Afectadas
-		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Ref. Afectadas	Relevancia
US 5 250 534	1 - 24	Nivel Inventivo
US 3 431 339	1 - 24	Nivel Inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Ref. Afectadas	Relevancia
Libro: GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia" 19 ava ed. Editorial Medico-Panamericana. Buenos Aires. 1995.	1 - 24	Nivel Inventivo

Observaciones	

Fecha del examen	Octubre 13 de 2008
------------------	--------------------