

143
142

ESCOBAR – URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tel: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2585/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 03 065 794
Solicitud de patente a nombre de
McNeil-PPC, Inc.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 03-065794- -00007-0000
Fee: 2007-02-13 14:07:11 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad McNeil-PPC, Inc., domiciliada en Skillman, New Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 13164 notificado por fijación en lista el 16 de noviembre de 2006, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1734, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial el nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de veintiséis (26) reivindicaciones y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 11, 12, 19, 20 y 28 a 31 y se renumeraron las restantes modificándose además su respectiva dependencia.
- 1.2 Se cancelaron las expresiones que hacían referencia al *lustre de superficie* dentro de las antiguas reivindicaciones 1, 22 (nueva reivindicación 18) y antigua 34 (nueva reivindicación 26).
- 1.3 Se reemplazó el término "*medicamento de tipo cápsula simulada*" y "*medicamento*" por la expresión "*forma de dosis farmacéutica*" en el preámbulo de las antiguas reivindicaciones 23 a 27 nuevas reivindicaciones 19 a 23.
- 1.4 En la nueva reivindicación 13 (antigua reivindicación 15) se introdujo la siguiente expresión:
"en base al peso total de sólidos secos de la composición:
(a) *de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;*
(b) *de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de*

2
143
2
141

un parabeno; y

(c) de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas"

Esta modificación tienen su sustento en la página 7, línea 16 hasta la página 8, línea 8 y en la página 12, líneas 1 a 7 de la memoria descriptiva.

- 1.5 De igual forma en la nueva reivindicación 17 (antigua reivindicación 21) se introdujo la siguiente expresión: *"en base al peso total de sólidos secos de la dispersión:*

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o mezclas del polímero o copolímero de ácido acrílico o derivados de los mismos;

(b) de 1 por ciento a 40 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

(c) de 5 por ciento a 20 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas

(d) de 5 por ciento a 30 por ciento de agua"

Esta modificación se sustenta con lo expuesto en la página 7, línea 16 hasta la página 8, línea 8 y en la página 12, líneas 1 a 7 de la descripción.

- 1.6 En la nueva reivindicación 19 (antigua 23) también se introdujo la expresión:

"en base al peso total de sólidos secos de la composición:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o mezclas del polímero o copolímero de ácido acrílico o derivados de los mismos;

(b) de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

(c) de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas"

Esta inclusión tiene su sustento en la página 6, líneas 6 a 15 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

- 1.7 La antigua reivindicación 17 (nueva reivindicación 15) se redactó ahora en términos de la forma de dosis farmacéutica en la forma de una tableta o capleta.

- 1.8 Se cancelaron las expresiones "aproximadamente" a lo largo del capítulo reivindicatorio.

- 1.9 En la nueva reivindicación 26 (antigua 34) se introdujo la expresión.

"en base al peso total de sólidos secos del recubrimiento:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de

3-1-15-3
144

un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;
(b) de 3 por ciento a 70 por ciento de un plastificante seleccionado del grupo que consiste de triacetina, monoglicérido acetilado, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, acetiltributil citrato, glicerina sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietil fumarato, dietil succinato, dietilmalonato, dioctylftalato, dibutilsuccinato, trietilcitrato, tributylcitrato, glicerotributirato, propolenglicol, polietilen gicol, aceite de ricino hidrogenado, ácidos grasos, glicéridos y triglicéridos sustituidos, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilen glicol 400, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos."

El sustento para esta inclusión se encuentra en la página 6, líneas 6 a 15 y en la página 7, líneas 3 a 14 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que el nuevo capítulo reivindicatorio no amplía de ninguna manera la materia objeto de la invención, que se encuentra debidamente sustentado por la descripción de la solicitud en estudio y que se realizaron con el ánimo de cumplir cabalmente con las objeciones de claridad presentadas por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-12,103 de 9 de febrero de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la Solicitud

2.1 El examinador manifiesta que las reivindicaciones 1 y dependientes no son claras debido a que mencionan los parabenos como plastificantes y que son más conocidos como preservantes.

Sobre este particular, me permito manifestar que no se consideró necesario realizar ninguna corrección en este sentido, toda vez que resulta bastante claro que uno de los componentes que participan en la composición de la invención sea un parabeno como un plastificante.

Aunque se conozca en la técnica al parabeno como un preservante, no quiere decir que esta misma sustancia no pueda participar en una composición presentando otra característica propia diferente a la usualmente conocida que resulte beneficiosa a la hora de la formación de una composición como la de la presente solicitud. Por consiguiente, respetuosamente me permito decir que contrario a lo establecido por el examinador, no hay confusión de términos respecto a los parabenos como plastificantes.

146
145

2.2 En cuanto a las antiguas reivindicaciones 1, 20 y 22 que presentaban la característica de lustre de superficie, manifiesto que queda superada esta objeción ya que dichas expresiones fueron canceladas en el nuevo capítulo reivindicatorio.

2.3 Respecto a la reivindicación 11, la misma fue cancelada y por consiguiente también queda superada la objeción de claridad del capítulo reivindicatorio en cuanto a esta reivindicación.

2.4 De otra parte, la reivindicación 18 se redactó de una manera tal que la parte concerniente a los requerimientos de disolución de la USP quedaran dentro del preámbulo de la misma y no en la parte caracterizante.

2.5 En las antiguas reivindicaciones 23 a 27 se cambió el término “*medicamento*” como se expuso más arriba, con lo cual se supera cabalmente las objeciones en cuanto a la claridad de términos.

2.6 Respecto al método divulgado en la antigua reivindicación 21 (nueva 17), me permito decir que dicho método consiste en el paso de recubrir por inmersión tabletas con la dispersión acuosa para formar un recubrimiento sobre la tableta, lo cual es claro para una persona versada en la técnica, además como se establece en la descripción, esto se logra gracias a que las soluciones de recubrimiento de la presente solicitud son más fluidas a temperatura ambiente y son menos susceptibles al crecimiento microbiano y que se pueden realizar en condiciones suficientes de temperatura y presión ambientales, que también será bien entendido por la persona versada en la materia que lea conjuntamente la invención, es decir, su capítulo reivindicatorio y su descripción.

2.7 Finalmente, respecto a la recomendación del examinador en cuanto al orden dentro del capítulo reivindicatorio, me permito decir que gracias a las modificaciones realizadas, ahora existe una coherencia y orden más definidos en la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado.

3. Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 determina 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”*. (El subrayado es nuestro).

El examinador cuestiona el nivel inventivo de la invención de la referencia sin tener en cuenta los criterios que sobre el particular han señalado las normas legales, la jurisprudencia y las reglas generales sobre cómo debe efectuarse el análisis del nivel inventivo, lo que lo condujo a un equivocado examen técnico carente de suficientes razones técnicas.

En primer lugar, ese despacho desconoció el hecho de que existan invenciones que son el resultado de agrupar varias características ya conocidas en el estado de la técnica y cuyo resultado puede ser patentado al cumplir con los requisitos de

5-1475
46

patentabilidad. Esta circunstancia ha sido ampliamente reconocida por el Tribunal Andino de Justicia que, al darle el alcance y sentido al requisito de la altura inventiva, deja en claro que los inventos en el campo químico pueden ser el resultado de procedimientos, enseñanzas y aspectos ya conocidos cuyo resultado al combinarlos puede constituir una enseñanza y un avance en la técnica que merece ser reconocido y patentado. Al respecto, el Tribunal Andino de Justicia en su interpretación prejudicial 21-IP-2000 ha señalado:

"Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso." (El subrayado es nuestro.)

Adicionalmente, la Superintendencia incurre en el error de señalar que de la combinación del documento US 4 820 524 Y 5 560 926 junto con los conocimientos de un técnico medio en la materia se deriva la invención de mi mandante, pasando por alto que para hacer tal afirmación es necesario seguir una serie de reglas técnicas que a continuación se exponen y que resaltan el erróneo análisis del nivel inventivo.

El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es *"una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención"*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *"cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones."*² Es precisamente en este aspecto en donde la Superintendencia comete su mayor error en cuanto a que si bien determinó el estado de la técnica y adujo los medios de prueba para desvirtuar el nivel inventivo,

¹ "GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

no logra demostrar lo que para una persona versada en la materia es evidente en el caso particular.

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la(s) anterioridad(es) más cercana(s). De esta forma, *"es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad"*.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que no analizó y verificó las diferencias de esta solicitud frente a la anterioridad citada, negándole a la misma cualquier característica de originalidad.

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y *"se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...)* En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A este respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida"⁴, pues de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni permitida. De nuevo, esa entidad incurre en el error de no demostrar cómo la combinación resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio. (Negrilla y subrayado fuera de texto).

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *"debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigne descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema."*⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *"que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen*

³ Ibídem.

⁴ Ibídem.

⁵ Ibídem, pág 41.

2-119-7
48

de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad).'⁶ De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que al no distinguir siquiera las diferencias entre el estado de la técnica y la invención de mi mandante, no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que los documentos US 4 820 524 y 5 560 926 no revelan o siquiera sugieren las enseñanzas de ésta invención como mas adelante quedará demostrado.

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

De otra parte, cuando la invención es de combinación es decir, que es el resultado de varias enseñanzas del estado de la técnica cuyo resultado es novedoso, tendrá nivel inventivo cuando *"el resultado global excede de la suma de lo que cabía esperar de cada elemento. Por otra parte, la elección de los elementos que se reúnen puede también ser inventiva, cosa que se determinará según los criterios de la invención de selección"*⁷. Evidentemente, la Supcrintendencia de Industria y Comercio al no destacar las diferencias entre la invención en estudio y la anterioridad citada tampoco pudo determinar si las diferencias que tiene la invención excedían lo ya aportado por los documentos US . 4 820 524 y 5 560 926.

Finalmente, es importante recordarle a ese despacho que la obligación de realizar el examen de patentabilidad está dentro de su órbita, lo que significa que demostrar cómo resulta obvia una invención, al combinar las enseñanzas de un documento y los conocimientos de un técnico medio, le corresponde al examinador. Desde luego, no basta con combinar un documento y los conocimientos de un técnico medio para afirmar que allí se encuentra la invención, si no que sería necesario que con argumentos técnicos detallados se concluya que a partir de dicha combinación la invención en estudio resulta obvia. Igualmente, no debe dejar de lado ese despacho el principio según el cual quien afirma es a quien le corresponde probar los hechos que alega, pues *affirmanti, non neganti, incumbit probatio facti*, es decir que es al examinador a quien le corresponde, mediante demostraciones técnicas, evidenciar la carencia de nivel inventivo.

Queda claro, entonces, que el análisis del nivel inventivo que realizó esa entidad en el presente caso se aparta de las reglas que para el mismo señala la jurisprudencia, la doctrina y la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y que dicho examen se limita únicamente a encontrar similitudes en la técnica sin

⁶ Ibidem.

⁷ Ibidem, pág 42.

demostrar con precisión, claridad y detalle técnico la aparente obviedad de la invención de la solicitud. A continuación me permito demostrar con detalle y rigor técnico las diferencias entre el documento citado como anterioridad y la presente invención.

El examinador señala en su concepto técnico 1734, que: "Se observa que: debido a que los compuestos que integran la composición formadora de película para cubrir un sustrato por inmersión, es decir: formador de película y plastificante, eran conocidos en las anterioridades, una persona de habilidades ordinarias en el arte los adaptaría fácilmente a la preparación de la composición de recubrimiento reivindicada en esta solicitud.

(a) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición formadora de película para recubrir un sustrato por inmersión compuesta por: formador de película y plastificante, que puede considerarse como aporte a la técnica, así que es obvia para una persona versada en la materia;

(b) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un recubrimiento con resistencia, plasticidad....se resuelve proporcionando una composición para cubrir un sustrato por inmersión, formada por: formador de película y plastificante, es decir de la misma manera como se resolvía en las anterioridades;

(c) el resultado obtenido: es decir composición para cubrir un sustrato por inmersión, compuesta por: formador de película y plastificante no es inesperado.

(d) No parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con la composición propuesta para cubrir un sustrato por inmersión, compuesta por: formador de película y plastificante.

Se observa que los elementos característicos de las composiciones formadoras de película para recubrir un sustrato por inmersión, reivindicadas, es decir: formador de película (polímero de ácido acrílico); plastificante (PEG) ya eran conocidos en D1 y D2; por lo cual no tienen nivel inventivo.

De la misma manera, el método de recubrir capletas por inmersión, se conocía en D1, así que aplicarlo ahora no le concede el carácter de nivel inventivo. Por lo anterior, el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo."

En cuanto a estas afirmaciones me permito decir que la presente solicitud es una invención que revela composiciones novedosas que son solubles en agua y que se encuentran libres de gelatina. Estas composiciones resultan ser muy beneficiosas para recubrir sustratos como tabletas y cápsulas. }

Las cápsulas duras de gelatina han sido la forma de dosis más popular para los medicamentos, ya que la facilidad de incluirles colores les proporcionó a los fabricantes la posibilidad de hacerlas distinguibles entre varios productos farmacéuticos. }

Luego, otras alternativas se colocaron en el mercado como lo son las capletas que son tabletas sólidas oblongas que se recubren con polímeros, esto con el fin de mejorar su estética, su estabilidad y su susceptibilidad de deglución.

Estas capletas, sin embargo presentan la desventaja que cuando son recubiertas por aspersión, su superficie carece de la brillantez y la elegancia de las cápsulas

D1 =
inmersión

D2 +00.

9-151-9
150

duras de gelatina y no resulta fácil o factible en términos de costos recubrir por aspersión una sola parte de la capleta con un color diferente.

En la técnica se han brindado alternativas a los productos de cápsula como lo fue las llamadas gelcaps que presentan brillantez y elegancia, las cuales se preparan sumergiendo cada mitad de la tableta alargada en dos soluciones de gelatina con color diferente. Esto lo revela el documento D1 citado por el examinador.

Sin embargo, cuando se emplea la gelatina como un material de recubrimiento presenta ciertas desventajas y limitaciones que incluyen la disminución de la velocidad de disolución después de un almacenamiento prolongado, esto debido a un entrelazamiento de la gelatina ocasionada por la contaminación microbiana, también debido a que los costos energéticos son elevados toda vez que se requiere que la gelatina se aplique al sustrato a una temperatura de 40°C para mantener su fluidez.

Debido a estos problemas, se han realizado varios intentos para producir cápsulas de cubierta dura que se encuentren libres de la gelatina, por ejemplo a través de combinación de ésteres de almidón e hidrocoloides. No obstante, estos sistemas presentan también desventajas al momento de la inmersión de las tabletas o cápsulas, ya que los recubrimientos carecen de propiedades físicas adecuadas, por ejemplo su resistencia a la tensión, la plasticidad, la dureza y el espesor.

Debido a estos problemas, era necesario encontrar un material de recubrimiento, en especial uno para el recubrimiento por inmersión que no solo produjera una forma de dosis con características de brillantez deseadas por el consumidor, sino que también careciera de las limitaciones de la gelatina antes enunciadas.

En este orden de ideas, me permito decir que es en este punto donde el solicitante a través de la presente solicitud realiza un aporte importante a la técnica, ya que gracias a la invención en estudio se logró un producto con buenas características y que además no requiera de la gelatina en su composición.

Ya teniendo esto presente, me permito exponer a continuación el objeto de cada uno de los documentos y explicar el porqué no resultan ser relevantes para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.1 Nivel inventivo sobre el documento US 4,820,524 (D1)

El documento D1 revela un método para producir núcleos sólidos con un revestimiento, con recubrimientos de gelatina a fin de producir un medicamento tipo cápsula con brillantez. Los pasos que revela este documento son: sumergir de manera individual un extremo y luego secar dicho extremo y realizar las mismas operaciones con el otro extremo.

La referencia D1, enseña o sugiere que el método se realice con revestimientos de gelatina de colores diferentes, sin embargo este documento no revela o sugiere que dicho método se pueda realizar con una composición formadora de película

10-153-10
151

como la que se protege en la presente solicitud. Por consiguiente la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna a partir de D1 para realizar una película formadora de película en la cual no participa la gelatina, componente que presenta las inconveniencias antes expuestas y mucho menos le sugiere un método de inmersión para capletas donde no participe una solución con gelatina.

Por consiguiente la referencia D1 no puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud, en especial la antigua reivindicación 21 (nueva 17), toda vez que si el método es similar, el revelado en D1 no se sugiere que se pueda llevar a cabo con una composición formadora de película sin gelatina.

3.2 Nivel inventivo sobre el documento US 5,560,926 (D2)

Por su parte, el documento D2 revela un proceso para la producción de una tableta que contiene S-ibuprofeno, la cual libera rápidamente el ingrediente activo.

D2 aborda el problema de la escasa fluidez de la mezcla en polvo durante la etapa de compresión, principalmente cuando la mezcla contiene el ingrediente activo S-ibuprofeno. Este documento le sugiere a la persona versada en la materia que para lograr tabletas de ibuprofeno que sean de fácil liberación y que puedan ser preparadas con facilidad a gran escala, la mezcla debe ser combinada con un aglutinante seco a fin de que las tabletas posean las ventajas antes mencionadas.

Como bien lo puede notar el examinador este documento no versa sobre una solución como la planteada en la presente solicitud que es formas de dosis con buenas características de brillantez y que no requieran de la participación de la gelatina para la composición formadora de película. Por lo tanto, una persona versada en la materia que encontrara el documento D2, se alejaría del propósito de la invención, toda vez que D2 lo motivaría más hacia la producción a gran escala de composiciones de S-ibuprofeno o a mejorar tiempos de liberación de composiciones de ingrediente activo mediante la adición de aglutinantes secos a la formulación.

Aunque la referencia D2 enseña en sus ejemplos 1 y 2 revestimientos para sus composiciones de S-ibuprofeno donde se sugiere la participación de polietilenglicol 400 ó poli (etilacrilato o ácido metacrílico), no enseña o sugiere la participación en dicho revestimiento de plastificantes primarios y secundarios como parabeno; y polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas. Aún más, no hace referencia a intervalos en porcentaje en cuanto al parabeno como plastificante.

En consecuencia, la referencia D2 tampoco desvirtúa por sí sola el nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente, si la persona versada en la materia tuviera conocimiento de estos dos

153 π
182

documentos y los combinara tampoco encontraría motivación suficiente para llegar de manera evidente a las formas de dosis farmacéuticas de la presente solicitud, ya que la primera referencia (D1) enseña o sugiere la participación de gelatina en sus composiciones formadoras de película y la otra (D2) sugiere soluciones para la escasa fluidez de la mezcla en polvo durante la etapa de compresión, en especial cuando la mezcla contiene el ingrediente activo S-ibuprofeno, enseñanzas que lo alejarían de la materia objeto de la presente solicitud.

En consecuencia, me permito decir que con el capítulo reivindicatorio modificado presentado con este memorial quedan cabalmente superadas las objeciones planteadas en el concepto técnico 1734 y que además con los argumentos expuestos, también queda demostrado el nivel inventivo de la presente solicitud y por ende, atentamente solicito sea concedido el privilegio de patente a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

2007 154-12
153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 03-000784-00007-0000
Fecha: 2007-02-13 14:07:11 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 12,103
FECHA : FEBRERO 9 DE 2007

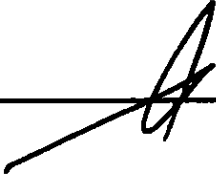
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56963742	09/02/2007	5,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12
		MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	1 99,000.00

SOM: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende

a) un núcleo que tiene una superficie; y

b) una composición formadora de película que cubre al menos

5 una porción de la superficie, dicha composición formadora de película comprende, en base al peso total de sólidos secos de la composición:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un
10 derivado del mismo;

(b) de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

(c) de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300,
15 polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas.

2.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se selecciona del grupo que consiste de:

20 a) un polímero o copolímero de ácido metacrílico o un derivado del mismo; y

(b) mezclas del polímero o copolímero de ácido metacrílico o su derivado.

3.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la
25 reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es copolímero de metacrilato de amonio.

4.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se selecciona del grupo que consiste de:

30 a) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato) en una relación en peso de 1:2:0.1;

b) poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:2;

c) poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) en una relación en peso de 1:1;

5 d) copolímeros de los mismos; y

e) mezclas de los mismos.

5.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película se selecciona del grupo que consiste de:

10 a) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato);

b) poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo);

c) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo);

15 d) poli(acrilato de etilo, metacrilato de metilo)cloruro de trimetilamonioetilo metacrilato);

e) copolímeros de los mismos; y

f) mezclas de los mismos.

6.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el parabeno se selecciona del grupo que consiste de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

7.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el plastificante secundario es polivinilpirrolidona.

8.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque está sustancialmente libre de gelatina.

9.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende, en base al peso seco total de la composición, de 0 por ciento a 14 por ciento de un agente

157-15
156

colorante.

10.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque el agente colorante se selecciona del grupo que consiste de colorantes azo, colorantes de quinoftalona, colorantes de trifenilmetano, colorantes de xanteno, colorantes indigoides, óxidos de hierro, hidróxidos de hierro, dióxido de titanio, colorantes naturales, y mezclas de los mismos.

11.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende una pluralidad de recubrimientos exteriores, en donde por lo menos una primera porción de la forma de dosis está comprendida de un primer recubrimiento exterior, y por lo menos una segunda porción de la forma de dosis está comprendida de un segundo recubrimiento exterior.

12.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque el segundo recubrimiento exterior es visualmente distinto del primer recubrimiento exterior.

13.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo, una subcapa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo, y un recubrimiento exterior que cubre sustancialmente dicha subcapa, en donde el recubrimiento exterior está comprendido de la composición formadora comprendida, en base al peso total de sólidos secos de la composición:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;

(b) de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

(c) de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas

indag?

14.- La forma de dosis recubierta de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque la subcapa de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacantes y mezclas de los mismos.

5 15.- Una forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 en la forma de una tableta o capleta.

16.- La forma de dosis farmacéutica que cumple con los requerimientos de disolución de la USP para formas de liberación inmediata de ingrediente farmacéutico activo de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizada además porque comprende una cantidad efectiva de un ingrediente farmacéutico activo.

} todas ?

17.- Un método para preparar tabletas recubiertas, que comprende recubrir por inmersión tabletas con la dispersión acuosa bajo condiciones suficientes para formar un recubrimiento sobre la tableta, dicha
15 dispersión acuosa comprendida en base al peso total de sólidos secos de la dispersión:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o mezclas del polímero o copolímero de ácido acrílico o derivados de
20 los mismos;

(b) de 1 por ciento a 40 por ciento de un plastificante primario comprendido de un parabeno; y

(c) de 5 por ciento a 20 por ciento de un plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300,
25 polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas

(d) de 5 por ciento a 30 por ciento de agua

18.- Una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento, dicho recubrimiento cubriendo por lo menos una porción
30 de dicho núcleo, en donde el recubrimiento comprende:

a) de 40 por ciento a 65 por ciento de un formador de película

comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;

b) aproximadamente de 2 por ciento a 15 por ciento de un
5 plastificante primario comprendido de un parabeno; y

c) aproximadamente de 15 por ciento a 35 por ciento de un
plastificante secundario seleccionado del grupo que consiste de
polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus mezclas.

10 19.- Una forma de dosis farmacéutica, que comprende:

a) un núcleo que tiene un primer extremo y un segundo extremo;

b) una primera capa de recubrimiento que tiene una primera
distinción visual provista sobre dicho primer extremo de dicho núcleo de
tableta; y

15 c) una segunda capa de recubrimiento que tiene una segunda
distinción visual sobre dicho segundo extremo de dicho núcleo de tableta;

en donde por lo menos una de la primera capa de recubrimiento
y la segunda capa de recubrimiento está comprendida en base al peso total
de sólidos secos de la composición:

20 (a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película
comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del
mismo, o mezclas del polímero o copolímero de ácido acrílico o derivados de
los mismos;

(b) de 2 por ciento a 20 por ciento de un plastificante primario
25 comprendido de un parabeno; y

(c) de 1 por ciento a 50 por ciento de un plastificante secundario
seleccionado del grupo que consiste de polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300,
polietilenglicol 400, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y sus
mezclas

30 20.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 19, caracterizado además porque la segunda distinción visual

es visualmente diferente de dicha primera distinción visual.

21.- La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la primera distinción visual es de un primer color, y la segunda distinción visual es de un segundo color.

5 **22.-** La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque comprende una subcapa de recubrimiento que cubre sustancialmente dicho núcleo; dicha subcapa de recubrimiento estando provista entre dicho núcleo y dicha primera capa de recubrimiento y dicha segunda capa de recubrimiento.

10 **23.-** La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado además porque la subcapa de recubrimiento se selecciona del grupo que consiste de éteres de celulosa, plastificantes, polícarbohidratos, pigmentos, opacantes, y mezclas de los mismos.

15 **24.-** La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es una mezcla que comprende un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo.

20 **25.-** La forma de dosis farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el formador de película es un copolímero que comprende un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo.

25 **26.-** Una composición formadora de película que comprende un núcleo y un recubrimiento, dicho recubrimiento recubre al menos una porción del núcleo, en donde el recubrimiento comprende, en base al peso total de sólidos secos del recubrimiento:

(a) de 10 por ciento a 70 por ciento de un formador de película comprendido de un polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo, o una mezcla del polímero o copolímero de ácido acrílico o un derivado del mismo;

30 (b) de 3 por ciento a 70 por ciento de un plastificante seleccionado del grupo que consiste de triacetina, monoglicérido acetilado,

aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, acetiltributil citrato, glicerina sorbitol, dietiloxalato, dietilmalato, dietil fumarato, dietil succinato, dietilmalonato, dioctylftalato, dibutylsuccinato, trietilcitrato, tributylcitrato, glicerotributirato, propolenglicol, polietilen gicol, aceite de ricino hidrogenado, 5 ácidos grasos, glicéridos y triglicéridos sustituidos, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol 300, polietilen glicol 400, y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

GENARO, Alfonso. "Remington Farmacia"
Editorial Médica Panamericana.
Argentina, 1995

161
162

las partículas
nan pueden de-
ci... nan pur

meterse a defe-
rminar la tem-
in una suspen-
Jecir. frascos
en o comida.
l estudio de la

puede redib-
tado original
cualquier co-
que casi to-
antes son del
cios métodos
in aceites/agua

valuar las fde-
ilidad de una
ola a 50 a 70°
«cópica»men-
«hidimétrica»
alor y la más
argu... no
nulsión a 60°
ra ambiente.
puede esti-
cualescen-
tiva gruesa.
cópicas en la
ambiente.
eterne a tem-
do que una
as inestable
liposoluble
rumpiría el
a el extremo
ye en forma

nulsión tam-
se grafica la
npo de cen-
ta. Aparece
le flotación
rado del nú-
nirifuga. La
por la pen-
afica el lo-
-agua del
ra cada re-

en hacerse
equipos de
de tamaño
nte de ta-
homoge-
mientras
homoge-

minor pueden dar emulsiones con características
diferentes.

Soluciones. Una solución estable retiene su claridad, color y olor originales durante toda su vida de almacenamiento. La preservación de la claridad de una solución es un problema importante de una prueba de estabilidad física. Como la observación visual a la luz común es una mala prueba de claridad, debe proyectarse un microscopio óptico a través de una diaphragma en la solución. Las partículas no disueltas dispersan la luz y la solución aparece turbia. Aunque también puede utilizarse el contador Coulter, los instrumentos de dispersión de luz constituyen el medio más sensible para estudiar la claridad de una solución.

Las soluciones deben mantenerse claras en un intervalo relativamente amplio de temperaturas, como 4 a 47°. En un intervalo menor uno de los componentes puede precipitar debido a su menor solubilidad a esa temperatura, mientras a una temperatura mayor la homogeneidad puede destruirse por la descamación de partículas de los envases de vidrio o los cierres de goma. Así, las soluciones deben someterse a ciclos de diferentes temperaturas.

Las pruebas de estabilidad para las soluciones también debe incluir un estudio de los cambios de pH, en especial cuando los principios activos son sales solubles de ácidos o bases insolubles. Entre otras pruebas están las observaciones de cambio de olor, aspecto, color, gusto, estabilidad a la luz, redispersibilidad, suspensibilidad, fluidez, viscosidad, isotonicidad, producción de gases, estabilidad microbiana, peso específico, tensión superficial y contenido de pirogenos en el caso de los productos parenterales.

Cuando las soluciones se filtran, el filtro puede absorber algunos de los componentes de la solución. Por lo tanto, debe usarse el mismo tipo de filtro para preparar las muestras de estabilidad que se usarán para preparar los lotes de tamaño de producción.

Para las fórmulas que se envasan secas, para ser reconstituidas antes de su uso, debe observarse su aspecto a simple vista tanto en el material seco original como en la preparación reconstituida. El color y el olor de la torta, el color y el olor de la solución, el contenido de humedad de la torta y la velocidad de reconstitución deben ser seguidos como parte de su perfil de estabilidad.

Comprimidos. Los comprimidos estables mantienen su tamaño, forma, peso y color originales en condiciones normales de manipulación y almacenamiento durante toda su vida. Además, la disponibilidad in vitro de los principios activos no debe cambiar apreciablemente con el tiempo.

El exceso de polvo o de partículas sólidas en el fondo del envase, las grietas, descamaciones en la parte anterior de un comprimido o la aparición de cristales sobre su superficie o en las paredes de un envase son indicadores de inestabilidad física de los comprimidos no recubiertos. Después de la inspección visual de los comprimidos, para detectar desca-

maciones, grietas y fracturas se seleccionan y se pesan los comprimidos intactos, para determinar la cantidad de material perdido por abrasión. Los resultados de estas pruebas son comparativos y no absolutos, y deben correlacionarse con la experiencia de la presión real. Los comprimidos envasados también deben someterse a pruebas de transporte a través del país y a distintas "pruebas de volteo".

La dureza (resistencia al aplastamiento o a la fractura) de los comprimidos puede seguirse con los probadores de dureza disponibles en el comercio. Como los resultados varían con la conformación específica del aparato de prueba usado, no puede hacerse una comparación directa entre los obtenidos con diferentes instrumentos; por lo tanto, debe usarse el mismo instrumento constantemente durante todo un estudio particular.

La estabilidad del color de los comprimidos puede ser seguida por un colorímetro o reflectómetro apropiado que emplee el calor, la luz solar y la luz artificial intensa para acelerar el deterioro del color. Deben tomarse precauciones al interpretar los datos de temperatura elevada, ya que el sistema a esa temperatura puede ser diferente del de una temperatura inferior. No siempre es correcto aceptar que ocurren los mismos cambios a temperaturas elevadas que se observarán más adelante a temperatura ambiente. La evidencia de inestabilidad de los comprimidos recubiertos también está indicada por las grietas, el moteado o la adhesividad del revestimiento.

Con los principios activos más insolubles de los comprimidos, para hacer predicciones de biodisponibilidad los resultados de las pruebas de disolución son más significativos que los de la desintegración. Las pruebas de velocidad de disolución deben efectuarse en un medio apropiado, como jugo gástrico o intestinal artificial a 37° (véase cap. 34). Cuando no se ha producido ningún cambio importante (como una variación en la forma polimórfica del cristal), un perfil no alterado de la velocidad de disolución de la fórmula de un comprimido suele indicar disponibilidad in vivo constante.

Pueden hacerse pruebas de desintegración para detectar cambios macroscópicos periódicos en las características físicas de un comprimido, pero deben correlacionarse con el estudio de la velocidad de disolución de un producto en particular. Cuando no existe esta correlación, hay que hacer pruebas in vivo. Debe determinarse en forma periódica el patrón de liberación de las fórmulas de liberación sostenida durante el período de prueba de la estabilidad.

También se estudian la uniformidad de peso, olor, textura, contenido de droga y humedad, y el efecto de la humedad durante la prueba de estabilidad de los comprimidos.

Cápsulas de gelatina. Cuando se almacenan en condiciones adversas, las cubiertas de las cápsulas pueden ablandarse y pegarse entre ellas, o endurecerse y resquebrajarse con una mínima presión. Deben protegerse de contaminación microbiana. La cu-

162
163

bierta de las cápsulas blandas de gelatina debe contener un conservador, para evitar el crecimiento de hongos. Los productos encapsulados, como todas las otras formas farmacéuticas, deben envasarse correctamente.

Ungüentos. Los ungüentos han sido definidos como suspensiones de alta viscosidad de principios activos en un vehículo inerte. Un ungüento estable es el que mantiene su homogeneidad durante toda su vida de almacenamiento. Los principales problemas de estabilidad observados con los ungüentos son el "sangrado" y los cambios de consistencia debidos al envejecimiento o a variaciones de temperatura. Cuando se separan los componentes líquidos, como la vaselina, en la parte superior de un ungüento, el fenómeno se conoce como "sangrado" y puede observarse a simple vista. Lamentablemente, como no existe una forma conocida de inducir este acontecimiento, no puede predecirse la tendencia al "sangrado".

El uso de un ungüento demasiado blando es incómodo y si es muy duro, es difícil de extraer y aplicar. Por ende es importante determinar en forma cuantitativa la consistencia de un ungüento, lo que puede hacerse con un penetrómetro, aparato que permite que un peso señalado penetre en la muestra con una fuerza medible. La profundidad de la penetración es una medida de la consistencia del ungüento. Otro procedimiento consiste en montar el accesorio de Helipath a un viscómetro de alta viscosidad o con el reómetro de Burrell Severs. En el último instrumento el ungüento se carga en un cilindro y se extrae con una fuerza determinada. La cantidad extraída es una medida de la consistencia.

Los ungüentos tienen un grado considerable de estructura que requiere como mínimo 48 horas para desarrollarse después de la preparación. Como los datos reológicos sobre un ungüento recién preparado pueden ser erróneos, estas pruebas sólo deben realizarse después que el producto ha logrado el equilibrio.

Los cambios leves en la temperatura (1 o 2°) pueden afectar mucho la consistencia de un ungüento; por lo tanto, los estudios reológicos sobre ellos sólo deben realizarse a temperaturas constantes y controladas.

Entre las otras pruebas realizadas durante el estudio de estabilidad de un ungüento están un control del aspecto visual, color, olor, viscosidad, rango de ablandamiento, consistencia, homogeneidad, distribución del tamaño de las partículas y esterilidad.

La forma o tamaño de los cristales de los ungüentos pueden cambiar con el tiempo. Puede usarse el examen microscópico o una medición de difracción de rayos X para controlar estos parámetros.

En algunos casos es necesario usar un ungüento base no ideal, con el fin de lograr la estabilidad requerida. Por ejemplo, las drogas que se hidrolizan rápidamente son más estables en una base de hidrocarburos que en una que contenga agua, aun cuando pueden ser más eficaces en la última.

Incompatibilidad

Las causas obvias de inestabilidad farmacéutica incluyen la incompatibilidad de distintos componentes en una formulación. En otras secciones de este libro se describen numerosos ejemplos y la bibliografía está llena de ellos. Por lo tanto, no es necesario tratar el tema acá.

Aunque se dice que las reacciones indeseables entre dos o más drogas dan como resultado incompatibilidad "física", "química" o "terapéutica", incompatibilidad física es un nombre algo erróneo. Se ha definido como una interacción física o química entre dos o más componentes a aquella que produce un cambio visiblemente reconocible, como ser la formación de un precipitado macroscópico, turbidez o cambio de color.

Por otra parte, una incompatibilidad química se clasifica como una reacción en la cual no hay cambio visible. Como no existe ninguna evidencia visible de deterioro, este tipo de incompatibilidad requiere personal preparado y entrenado para detectarla, si ocurriera.

Una incompatibilidad terapéutica se ha definido como una interacción farmacológica indeseable entre dos o más componentes, que conduce a: 1) potenciación de los efectos terapéuticos de los componentes, 2) desaparición de la eficacia de uno o más de los componentes o 3) aparición de una manifestación tóxica en el paciente.

Oxidorreducción

La oxidación es una causa importante de inestabilidad de los productos y a menudo, pero no siempre, implica el agregado de oxígeno o la eliminación del hidrógeno. Cuando participa el oxígeno molecular, la reacción se conoce como autooxidación porque ocurre en forma espontánea, aunque lenta a temperatura ambiente.

La oxidación o pérdida de electrones de un fármaco con frecuencia implica radicales libres y reacciones en cadena posteriores. Se necesita sólo una cantidad muy pequeña de oxígeno para iniciar una reacción en cadena. En la práctica, es fácil extraer casi todo el oxígeno de un envase, pero es difícil extraerlo todo. Por lo tanto, en los envases farmacéuticos a menudo se usan nitrógeno y dióxido de carbono para desplazar el aire del espacio superior y así ayudar a minimizar el deterioro por oxidación.

Como una reacción de oxidación es complicada, es difícil realizar un estudio cinético sobre los procesos oxidativos en un programa de estabilidad general. Sin embargo, el potencial redox, que es constante y relativamente fácil de determinar, puede proporcionar información predictiva útil. En muchas reacciones oxidativas la velocidad es proporcional a la concentración de las especies oxidantes, pero puede ser independiente de la concentración del oxígeno presente. La velocidad está influida por la temperatura,

la radiación y la presencia en la temperatura. Si la temperatura de la formulación se reduce que la velocidad de oxidación a la mitad.

Cantidades pequeñas de iones cúpricos, crómicos catalizan reacciones de oxidación del ion cobre por litro de estabilidad de la penicilina y el deterioro de la ascorbina, la isoprenalina. El agregado de agentes quelantes para metales pesados en la fabricación especial de fármacos utilizados para reducir los pesados en una fórmula no deben entrar en contacto durante su almacenamiento.

Los iones hidronio catalizan reacciones oxidativas. La velocidad de oxidación de la adrenalina, por ejemplo, es mayor en una solución alcalina y la posición oxidativa influye en el valor de pH para lograr la formulación. La formulación habitualmente puede incluir un agente buffer.

La oxidación se puede denominar catalizada por metales para estabilizar que sufren una reacción en cadena libre. Estas sustancias poseen una reacción que el principio de oxidación en forma preferida en cadena de los electrones y recibir la molécula activada.

El antioxidante ideal debe tener un amplio intervalo de estabilidad, incoloro, no tóxico en bajas concentraciones, compatible con el sistema de administración de la fórmula.

Los antioxidantes en los sistemas acuosos son: ácido ascórbico, bisulfito de sodio, pulmitato de ascorbilo, ácido nordihidroascórbico, hidroxianis.

En general, la velocidad de los antioxidantes que forman complejos con metales pesados que se incluyen los no tetracéticos (ET).

163
104

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencílico también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencílico.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *orto* o *para*-hidroxibencílico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxil en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticoesteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensorios. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El farmacéutico físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la carageenina (musgo de Irlanda) y otros hidroxicoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la carageenina forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sacarosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

de an lio vie es

165

164

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., Marzo 2 de 2007

Abogada
JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación No.	03 065 794
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	3435
	Folios	0

Solicitante: McNeil-PPC, Inc

Título de la solicitud: Composiciones que forman película poliacrílica"

Como resultado del examen de fondo, realizado conforme a lo establecido por el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 – 47 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 154 - 160 de la solicitud en estudio.

Objeto de la Invención

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

Una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento que comprende: (a) formador de película (un polímero o copolímero de ácido acrílico, un derivado o mezcla de estos), (b) plastificante primario (un parabeno); y (c) plastificante secundario (PVP, PEG); opcionalmente, incrementador de peso (silmeticona, polisorbato 80, mezclas) y colorante (azo, quinofalona, trifenilmetano, xantano, Indigoide, óxido de hierro, dióxido de titanio, naturales ó mezclas) (reivindicaciones 1 – 12, 15, 18 – 25), que opcionalmente tiene una subcapa de recubrimiento (reivindicaciones 13 y 14), forma de dosis farmacéutica que satisface los requisitos de disolución de la USP (reivindicación 16), método de hacer tabletas recubiertas que consiste en recubrir las por inmersión en condiciones suficientes (reivindicación 17) y composición formadora de película que comprende un núcleo y un recubrimiento (¿?) (reivindicación 26).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un recubrimiento con resistencia, plasticidad, dureza, espesor adecuados que se adhieran bien al sustrato, con dispersión uniforme de color y apariencia estética sin rugosidad,

con brillo y espesor uniforme y que evite la contaminación microbiana; para sustratos tales como tabletas y cápsulas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición para cubrir un sustrato por inmersión, compuesta por: Formador de película y Plastificante.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/54 // 9/32 // 9/48 // 9/20; A 61 J 3/07.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 10 211139 de agosto 2 de 2002, con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Con respecto a los Art. 28 y 30 de la D 486

El artículo 30 de la Decisión 486 establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

La reivindicación 16 no define claramente la forma de dosificación porque menciona que "satisface los requisitos de disolución de la USP", lo cual no la caracteriza. Se recuerda que el resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, en este caso por medio de los componentes que son nuevos. La invención no queda definida por el resultado a alcanzar (tal como "satisface los requisitos de disolución de la USP"), puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. No se hizo la corrección solicitada previamente.

La reivindicación 17 se refiere al método de hacer tabletas recubiertas que consiste en recubrirlas por inmersión, en condiciones suficientes. Se observa que el método no menciona todos los pasos que hacen novedoso al método, ni las condiciones específicas en que ellos se realizan. Se limita a decir que es "por inmersión" y agrega que "en condiciones suficientes", que no son características que definan inequívocamente al método reivindicado. No se hizo la aclaración solicitada previamente.

Orden

Aunque no existe una legislación al respecto, se recomendó al solicitante presentar el capítulo reivindicatorio de forma organizada. El desorden se presenta en las reivindicaciones 1 – 12 que se refieren a una forma farmacéutica, luego salta a la 15 y luego a las 18 – 25. No se organizó el capítulo reivindicatorio en una secuencia clara, según se solicitó previamente.

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 agosto 2 de 2002, 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	US 4 820 524	Gelatin coated caplets and process for making same	Abr 11, 1989
D2	US 5 560 926	Process for the production of an 5-ibuprofen-containing tablet	Oct 1, 1996
D3	Libro (*)	Remington Farmacia	1995

(*) GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia" Editorial Médica Panamericana. Argentina, 1995. pág 937 – 938 y 2241

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.*

El objeto de la solicitud es: una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento que comprende: (a) formador de película (un polímero o copolímero de ácido acrílico, un derivado o mezcla de estos), (b) plastificante primario (un parabeno); y (c) plastificante secundario (PVP, PEG).

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña una forma de dosis farmacéutica que comprende un núcleo y un recubrimiento que comprende: (a) formador de película (polímero de ácido acrílico como Eudragit L30D) y (c) plastificante (PEG).

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona expresamente el parabeno. Pero este no parece conceder un efecto técnico inesperado a la forma farmacéutica.

El mencionar ahora la inclusión de parabeno en la composición de esta anterioridad, para lograr así la composición reivindicada, era evidente para un experto en la materia, enfrentado al Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una forma farmacéutica con un recubrimiento con resistencia, plasticidad, dureza, espesor adecuados que se adhieran bien al sustrato, con dispersión uniforme de color y apariencia estética sin rugosidad, con brillo y espesor uniforme y que evite la contaminación microbiana.

El hecho de incluir el parabeno que es un preservante conocido en la técnica (ver D3 pág 2241 donde se explica que toda forma farmacéutica líquida ó semisólida necesita incluir un preservante tal como parabeno que es éster metílico ó propílico del ácido p-hidroxibenzóico) en la composición de recubrimiento de D2, con el fin de evitar la contaminación microbiológica, es evidente para un experto en la materia. Por lo cual no hay nivel inventivo en las reivindicaciones 1 – 12, 15, 18 – 25, 13 – 14 y 26.

Si se hubiese demostrado que la inclusión de parabeno tiene efectos superiores en comparación con las formas farmacéuticas de la técnica, se podría considerar que hay nivel inventivo. Pero no es así.

El método de hacer tabletas recubiertas que consiste en recubrirlas por Inmersión (reivindicación 17) es obvio a partir de D1 que enseña el método de hacer capletas recubiertas que consiste en recubrirlas por inmersión, donde la figura 2 presenta la forma como se sostiene la tableta y se sumerge en el material de recubrimiento y se explica que después de dejar secar, se recubre con otra capa y luego se realiza el mismo proceso con el otro extremo de la capleta que aún no ha sido recubierto. Por lo cual no tiene nivel inventivo.

4,820,524

U.S. Patent Apr. 11, 1989

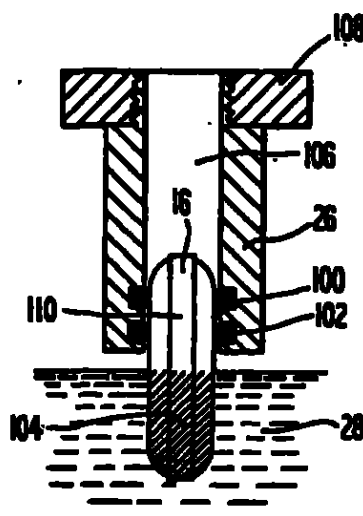


Fig. 2

Respuesta a los Argumentos del solicitante

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

1. Dice el solicitante que adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio.
Se aclara al solicitante que se acepta el nuevo capítulo de los folios 154 – 160.

168 169

2. Dice el solicitante que D1 no afecta el nivel inventivo de esta solicitud porque incluye un recubrimiento de gelatina. Y que el recubrimiento con gelatina tiene la desventaja de ser aplicado por aspersión y ser susceptible de contaminación microbiana.

Se aclara al solicitante que D1 si afecta el nivel inventivo de esta solicitud justamente porque aunque incluye un recubrimiento de gelatina, este no se aplica por aspersión, sino por inmersión. De manera que para una persona conocedora de la materia era obvio aplicarlo con composiciones como las que se enseñan previamente en D2.

3. Dice el solicitante que D2 no afecta el nivel inventivo de esta solicitud aunque menciona un recubrimiento que comprende: (a) formador de película (polímero de ácido acrílico como Eudragit L30D) y (c) plastificante (PEG), porque no menciona el parabeno como plastificante.

Se reitera al solicitante que incluir el parabeno (que es un preservante conocido en la técnica) en la composición de esta anterioridad, para lograr así la composición reivindicada, era evidente para un experto en la materia, enfrentado al Problema Técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de una forma farmacéutica con un recubrimiento con resistencia, plasticidad, dureza, espesor adecuados que se adhieran bien al sustrato, con dispersión uniforme de color y apariencia estética sin rugosidad, con brillo y espesor uniforme y que evite la contaminación microbiana.

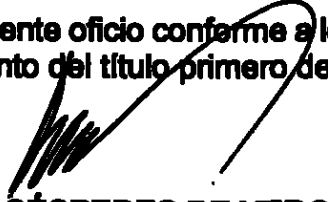
Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4 820 524	17	Nivel Inventivo
D2	US 5 580 926	1 - 12, 15, 18 - 25, 13 - 14 y 26	Nivel Inventivo
D3	Libro	1 - 12, 15, 18 - 25, 13 - 14 y 26	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

15 MAR. 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 407	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

EXAMEN TÉCNICO DE F NDO			
Nº Radicación	03 067 794	Fecha de presentación	01 - 08 - 2003
Nº Prioridad	US 10 211139	Fecha de Prioridad	02 - 08 - 2002

Palabras clave	Película poliacrílica	Plastificante

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA	
A 61 K 9/54 // 9/32 // 9/48 //9/20; A 61 J 3/07	

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	EP 1 421 932
Otros	

BASES DE DATOS CONSULTADAS			
OEPM	Epoline	Espacenet	Oficina US

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Documento	Fecha	Relv. Afectadas
EP 1 421 932	26 - 05 - 2004	1 - 34

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento de Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia
US 4 820 524	21	Nivel inventivo
US 5 580 926	1 - 20, 22 - 34	Nivel inventivo

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relv. Afectadas	Relevancia

Observaciones	

Fecha del examen	Octubre 24 de 2006
------------------	--------------------