

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
office@olartemoure.com

ASUNTO	Radicación	09-125378
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	215431
	Folios	10

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2007/074918
Fecha de Presentación Internacional 01/Agosto/2007

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 45 a 70	05/Noviembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 71 a 79	05/Noviembre/2009
	Folios 71 a 79	08/Abril/2010
Dibujos:	Folios 81 a 82	05/Noviembre/2009
Prioridad:	US 60/915.761	03/Mayo/2007
	US 60/915.731	03/Julio/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composiciones que contienen bis-(monoetanolamina) de

ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) y procesos para su preparación" Modificado en el folio 98.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una composición farmacéutica de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) que posea disolución y disgregación aceptables.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) con excipientes como diluyentes, desintegrantes y aglutinantes.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K9/14, A61K9/54, A61K47/34, A61P7/06, A61K31/4152.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- Las reivindicaciones 1, 2, 24 a 26, 30, 31, 36 y 37 tienen un disclaimer que no es claro ni conciso porque los términos "que carecen sustancialmente" no definen de manera precisa la cantidad o concentración que significa carecer de metales de coordinación o de azúcares reductores. Adicionalmente aunque la descripción define el disclaimer como un 5% o menos de metales de coordinación, se debe tener en cuenta que una persona versada en la materia conoce que los diluyentes empleados como materias primas grado farmacéutico deben cumplir con este requisito para ser usados en formulaciones para administración oral. Se le sugiere al señor solicitante hacer las aclaraciones a las que haya lugar o eliminar aquellos términos que no contribuyen a la invención o no le aportan una característica esencial.
- La reivindicación 2 define al comprimido farmacéutico por la fabricación a escala comercial y el proceso de granulación en húmedo, pero estas no son características esenciales de una composición, sino del proceso que permite su obtención. Se le sugiere al señor solicitante eliminar los términos relacionados a un proceso de fabricación porque las características esenciales de un comprimido son el principio activo, los excipientes y las proporciones.
- Las reivindicaciones 3 a 7 no son claras porque definen los comprimidos farmacéuticos en términos del tamaño de partícula del fármaco y el % de las partículas, pero estos son parámetros de la formulación del comprimido y no corresponden a una característica esencial del comprimido.
- Las reivindicaciones 3 a 7 no son concisas porque tienen el término "aproximadamente" el cual hace que la reivindicación deje de ser precisa

porque no permite una comparación con el estado de la técnica del alcance y ámbito de protección. Se le sugiere al señor solicitante utilizar un rango de concentración del diluyente, aglutinante, lubricante y desintegrante o eliminar el término "aproximadamente" para superar la objeción.

- Las reivindicaciones 8, 11, 14, 28 y 33 son iguales porque definen la misma materia. Se le sugiere al señor solicitante eliminar las reivindicaciones 11, 14 y 28 al igual que las reivindicaciones 19, 20, 33 que dependen de ellas, que no aportan nuevos elementos y repiten de manera innecesaria, faltando así a la concisión de las reivindicaciones.
- La reivindicación 23 no aporta nada a la invención. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 23.
- La reivindicación 24 es igual a la reivindicación 2. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 24.
- La reivindicación 25 es igual a la reivindicación 1. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 25.
- La reivindicación 26 es igual a la reivindicación 2. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 26.
- La reivindicación 27 es igual a la reivindicación 4. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 27.
- La reivindicación 28 es igual a la reivindicación 8. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 28.
- La reivindicación 30 es igual a la reivindicación 1. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 30.
- La reivindicación 31 es igual a la reivindicación 30. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 30 y 31.
- La reivindicación 33 es igual a la reivindicación 8. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 33.
- La reivindicación 35 es igual a la reivindicación 1. Se le sugiere al señor solicitante eliminar la reivindicación 35.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad (03/Mayo/2007) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2006178518	3'-[(2Z)-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-1,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-4h-pyrazol-4-ylidene]hy-drazino]-2'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid bis-(monoethanolamine)	10/Agosto/2006
D2	US2001044474	Hydrogel-driven layered drug dosage form	22/Noviembre/2001

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2006178518A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20060810&DB=&locale=en_EP
Divulga composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) con excipientes como lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio (Pág. 2 a 4).
D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2001044474A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20011122&DB=&locale=en_EP
Divulga composiciones farmacéuticas sólidas de sertralina con excipientes como manitol y polivinilpirrolidona (Pág. 8 a 15).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 está caracterizada por un comprimido farmacéutico que comprende bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde el comprimido se fabrica usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carece sustancialmente de azúcares reductores.

Comparación de las **características técnicas esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
comprimido farmacéutico que comprende	comprimido farmacéutico que comprende
bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico	bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico
diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carece sustancialmente de azúcares reductores	diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación

Las **características esenciales** del comprimido farmacéutico de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) con diluyentes como celulosa microcristalina, la cual al ser grado farmacéutico debe tener 5% o menos de metales de coordinación de igual manera que la celulosa microcristalina empleada en la invención (Pág. 4, Columna 1). El tamaño de partícula del fármaco

y el % de las partículas son parámetros de la formulación del comprimido y no corresponden a una característica técnica del comprimido.¹

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependiente 3, 25, 35 y 37 no mencionan alguna característica que hagan nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 2 está caracterizada por un comprimido farmacéutico que comprende bis-(monoetanolamina) de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, donde el comprimido se fabrica a escala comercial, por medio de un proceso de granulación en húmedo usando un diluyente o diluyentes que carecen sustancialmente de metales de coordinación y/o que carece sustancialmente de azúcares reductores.

Las características **esenciales** del comprimido farmacéutico de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña una tableta de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) con diluyentes como celulosa microcristalina, la cual al ser grado farmacéutico debe tener 5% o menos de metales de coordinación de igual manera que la celulosa microcristalina empleada en la invención (Pág. 4, Columna 1). El proceso de granulación en húmedo no es una característica esencial de la invención por lo tanto no aporta a la caracterización de la invención, sin embargo el documento D1 divulga aglutinantes y agentes amortiguadores, los cuales se usan en procesos de granulación en húmedo. El tamaño de partícula del fármaco y el % de las partículas son parámetros de la formulación del comprimido y no corresponden a una característica técnica del comprimido.¹

En consecuencia, la reivindicación 2 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 4, 7 y 24 no mencionan alguna característica que hagan nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 8 está caracterizada por un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

- a) de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de Eltrombopag olamina;
- b) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- c) hasta aproximadamente 8% de aglutinante;
- d) hasta aproximadamente 2% de lubricante; y
- e) de 4% a aproximadamente 12% de disgregante.

Comparación de las **características técnicas esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

¹ Lieberman Herbert. Pharmaceutical Dosage Forms: tablets. Volume 3. Second edition. 1990. Pág. 342 a 344.

Características esenciales	D1	D2
comprimido farmacéutico que comprende	comprimido farmacéutico que comprende	comprimido farmacéutico que comprende
de aproximadamente 2% a aproximadamente 65% de Eltrombopag olamina	4.5% Eltrombopag olamina	Sertralina (5 a 20 micrómetros)
de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente	56% de diluyente (Celulosa microcristalina)	20 a 40% de diluyente (manitol)
hasta aproximadamente 8% de aglutinante	No menciona	(1% de aglutinante) polivinilpirrolidona
hasta aproximadamente 2% de lubricante	1% lubricante (estearato de magnesio)	No menciona
de 4% a aproximadamente 12% de disgregante	4% de disgregante (almidón glicolato sódico)	de 0% a 10% de disgregante (almidón glicolato sódico)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan composiciones farmacéuticas sólidas de fármacos para administración oral.

D1 da a conocer composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (Eltrobopag Olamina) con excipientes como lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico y estearato de magnesio (Pág. 2 a 4)..

D2 divulga composiciones farmacéuticas sólidas de sertralina con excipientes como manitol y polivinilpirrolidona (Pág. 8 a 15).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones farmacéuticas de D1 consiste en que la invención menciona un aglutinante.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones farmacéuticas de D2 consiste en que la invención tiene como fármaco el Eltrombopag olamina.

No se evidencia que por el hecho de emplear un aglutinante en la formulación del comprimido, se tenga mejor liberación del fármaco o disolución.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar las composiciones farmacéuticas conocidas en D1 para conseguir composiciones farmacéuticas alternativas".

Sin embargo, es conocido en el documento D2 el uso de polivinilpirrolidona al 1% como aglutinante.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a emplear polivinilpirrolidona como aglutinante en composiciones farmacéuticas sólidas que contienen Eltrombopag olamina. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 8 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 9 a 18 y 28 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2006178518	1, 2, 3, 4, 7, 24, 25, 35 y 37 9 a 18 y 28	Novedad Nivel inventivo
D2	US2001044474	9 a 18 y 28	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 (60) días contados a partir de la fecha de 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 Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

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

04 SET. 2012

Elaborado por: Ruth Angélica Lizarazo Pedraza
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón
Aprobado por: José Luis Salazar López



157

DISSOLUTION RATE OF DEXAMETHASONE FROM GRANULES AND TABLETS. The dissolution rates of dexamethasone from granules prepared by the four granulation procedures (Fig. 24) were slower than the rates of dissolution from their corresponding tablets (Fig. 25). A possible explanation for such increases in dissolution rates may be the compaction behavior of the dexamethasone formulations. During compaction, particle size of the granules was reduced and the distribution was narrowed. As a result the specific surface area of the disintegrated granules was increased, thereby increasing the dissolution rate. Another reason may be that dexamethasone was more rapidly wet by the dissolution medium when introduced as tablets. It was noted that the tablets submerged and rapidly disintegrated, whereas when granules were introduced they settled beneath the dissolution medium more slowly. The dissolution rate of the tablets prepared by microgranulation proved to be the greatest; the poorest dissolution rate was exhibited by those tablets prepared by the slugging procedure.

All four tablet granulation procedures compressed equally well with regard to the rate of compression and the yield of finished tablets. The content uniformity of tablets by all four procedures conformed to the

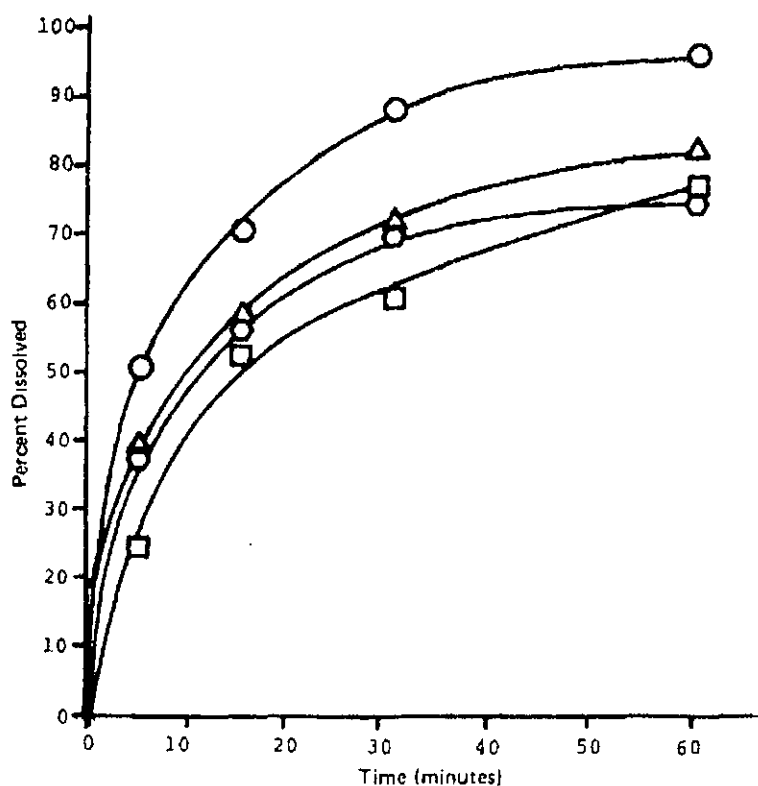


Figure 24 Dissolution rates of dexamethasone from granules prepared by four procedures. (○) microgranulation, (△) wet granulation, (○) slugging, (□) direct compression. (From Refs. 1-3.)

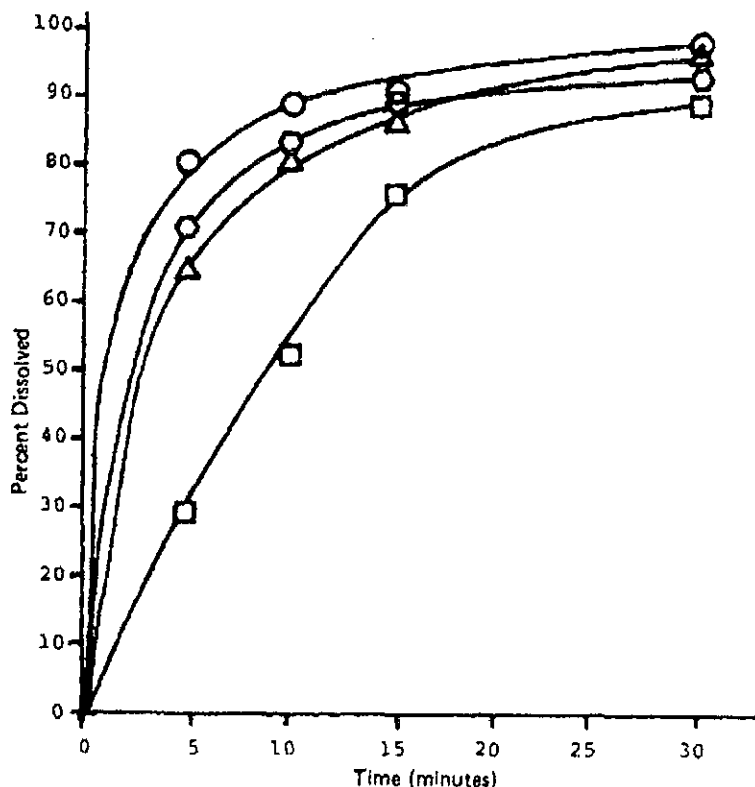


Figure 25 Dissolution rates of dexamethasone from tablets prepared by four procedures. (○) microgranulation, (△) wet granulation, (◇) slugging, (□) direct compression. (From Refs. 1-3.)

United States Pharmacopoeia (USP) XIX limits of $\pm 15\%$. On the basis of all the data collected, one must conclude that for dexamethasone tablets the optimal procedure with the excipients used is microgranulation. Microgranulation requires no special processing equipment. The average diameter of the granules obtained by microgranulation were the smallest before and after compaction and disintegration. Content uniformity of the granules and the finished tablets prepared by this procedure was best. This is not unexpected because of the lesser disparity between drug and excipient particle size. Finally, the dexamethasone tablets prepared by microgranulation had the greatest dissolution rates. Rapid dissolution would favor rapid release of the dexamethasone after oral administration of the tablets and thus favor reproducible absorption efficiency.

VIII. PROBLEM CAUSED BY A CHANGE IN EXCIPIENT SUPPLIER

Following is an experimental tablet formula for an oral hypoglycemic agent:

Table 11 Acetophenetidin Particle Size Difference

Mesh size	Acceptable material (%)	Unacceptable material (%)
60	6.7	7.4
60-80	11.5	33.6
80-100	13.5	18.3
100-200	38.6	29.4
<200	29.8	8.3

Source: From Ref. 11.

with an acetophenetidin tablet formulation. With production apparently proceeding satisfactorily one day, on three successive lots of tablets the quality control and production departments reported that tablet friability was higher than usual. The statistics department ran an analysis on the friability data and concluded that a significant change had occurred. A check with the production operators revealed that nothing unusual had occurred. A check with the production operators revealed that nothing unusual had occurred during the production of these three lots of tablets.

A collaborative effort between the research, production, and quality control departments was initiated. A checking of the physical specifications on the raw materials used in the manufacture of these tablets revealed that the acetophenetidin was different in particle size distribution from previous lots (Table 11). The tablet blend containing the unacceptable material would not compress well. In the form of small particles it acted as a binder when compressed with the other tablet excipients. The quality control division did not use particle size distribution as a basis of accepting or rejecting acetophenetidin at the time this problem had arisen. Inclusion of a particle size specification for bulk acetophenetidin corrected the problem in subsequent production batches. The data in Table 11 clearly show that 30% of the acceptable bulk material passed through a 200-mesh sieve. Only 8.3% of the unacceptable acetophenetidin bulk passed through the 200-mesh sieve.

X. EFFECT OF DISINTEGRANT VISCOSITY ON DISINTEGRATION RATE

Sodium starch glycolate is an excellent disintegrating agent. It is formed by reacting starch with monochloroacetic acid. It was being used as a disintegrating agent in a research tablet formula at a 3% concentration based on the weight of the tablet. Such tablets consistently disintegrate in less than 30 s in simulated gastric juice at 37°C. The first clinical batch of tablets prepared in the pilot plant exhibited disintegration times greater than 30 min. Discussions between research and pilot plant personnel revealed that a low viscosity grade had been used by research,