



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-109151- -00006-0000

Fecha: 2013-06-28 15:44:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
"COMPOSICION FARMACÉUTICA ORAL QUE
COMPRENDE LA COMBINACION DE UNA
SAL DE KETOROLACO Y VITAMINAS DEL
COMPLEJO B" SOLICITADA POR
LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.

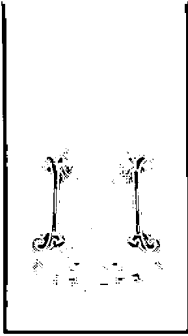
EXPEDIENTE No. : 10 109151
CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V.**, existente y organizada conforme a las leyes de los Estados Unidos de México, domiciliada en la ciudad de Chapultepec Polanco, Distrito Federal, México, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la Decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio No. 5711, bajo los siguientes argumentos.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

- 1.1 En materia de USO, se solicita aclaración sobre el capítulo reivindicatorio, particularmente sobre las cláusulas 22, 23, 36 y 37, por lo que presentamos un nuevo capítulo reivindicatorio omitiendo tal referencia.
- 1.2 Respecto al capítulo reivindicatorio, el señor examinador se refiere a que se debe aclarar los términos de redacción y sugiere suprimir frases y expresiones, tales como: "vehículo de compresibilidad", "aglutinante diluyente", "antiestático", "lubricante", "plastificante", "desintegrante" y "polímero de recubrimiento". Para superar esta objeción se incluyen en las reivindicaciones 1 y 2 a los excipientes que pertenecen a cada grupo. La reivindicación 1 actual cumple con el requisito de claridad al especificar los excipientes comprendidos en cada uno de los términos arriba señalados. Las reivindicaciones dependientes 11-19 objetadas en este sentido, ahora cumplen con los requisitos de claridad pues la reivindicación 1 de la cual dependen es totalmente clara. De igual forma se elimina la reivindicación 21 pues el

Calle 93B No. 12-48 P. 4 • Bogotá D.C., 1100221 Colombia
Tel: (571) 601 9660 - 621 5810 • Fax: (571) 611 4209 - 635 1914
e-mail: tum@tumnet.com • Website:www.tumnet.com

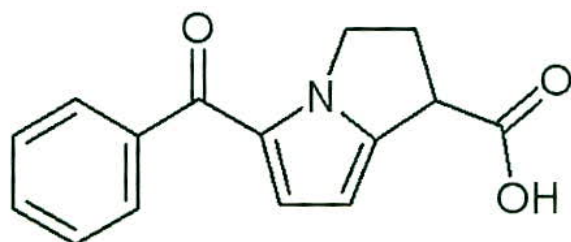


examinador se refiere a que no es relativa a un proceso para preparar una composición farmacéutica, por lo que las objeciones elevadas en relación a esta cláusula resultan improcedentes.

- 1.3 Por último, el examinador señala que no hay unidad de invención entre los tres pliegos reivindicatorios independientes. Para cumplir con este requisito, se eliminan las reivindicaciones 24 a 37.
- 1.4 Con lo anterior, esperamos haber definido de manera clara y precisa la invención sobre la cual se busca protección, particularmente, respecto a lo que define el examinador en el escrito de Oficio objeto de la presente, agregando que tales correcciones no conforman una adición a la materia inicialmente presentada sino por el contrario corresponden a las aclaraciones solicitadas por ese Despacho.

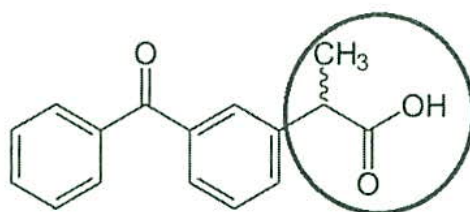
2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

- 2.1 En materia de patentabilidad de la presente invención, el señor examinador se refiere a los documentos D1 (US 6,352,721); y, D2 (US 5,382,591), respecto a que afectan la altura inventiva de las cláusulas 1 a 20. Para tal efecto, presenta una tabla comparando la materia reivindicada.
- 2.2 El estado de la técnica anterior del documento D1 se refiere a una composición que comprende un ingrediente activo y un excipiente adecuado, comprimidos sobre un **núcleo inerte** para formar tabletas. Las tabletas posteriormente se recubren con una mezcla de polímeros seleccionados que constituyen una película o pared. Las tabletas además se pueden recubrir con una capa externa que comprende un ingrediente activo para liberación inmediata o sostenida. La tableta se puede recubrir con una película final.
- 2.3 El examinador admite que D1 no hace referencia a ketorolaco dentro de la composición en forma de tableta, pero el documento D2 sí divulga al ketorolaco y sales del mismo, en una composición en tabletas, la cual incluye además almidón, aglutinante diluyente, lubricante, plastificante y desintegrante. El documento D1 no podría ser motivante para obtener la composición reclamada, ya que menciona **derivados de ácidos propiónicos** como agentes activos, siendo que en realidad el ketorolaco no es un derivado de ácido propiónico. Para aclarar lo anterior, nos permitimos presentar la fórmula química del ketorolaco:



Ketorolaco

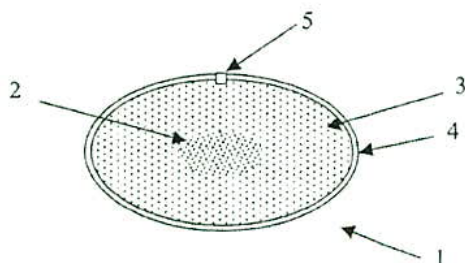
- 2.4 Nótese que esta fórmula no representa a un derivado de ácido propiónico. Un ejemplo de derivado de ácido propiónico sería por ejemplo el ketoprofeno, tal como se menciona en la columna 14, línea 25 del D1. La fórmula del ketoprofeno se muestra a continuación. Con un círculo se señala el sustituyente que representa al ácido propiónico:



Ketoprofeno

- 2.5 El documento D1 tampoco sería motivante para obtener la composición reclamada. D1 describe una tableta (1) con núcleo inerte (2), hinchable. El núcleo inerte (2) está rodeado de una capa de principio activo (3) y finalmente una membrana inerte (4) que tiene formados poros, y un pasadizo (5) en la misma membrana (4). La figura 1a muestra una vista seccional de la tableta:

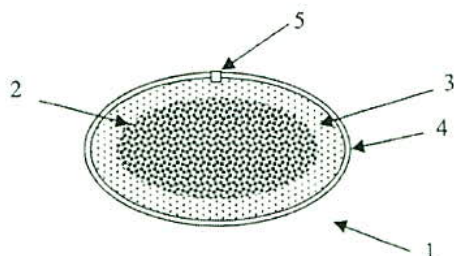
FIG. 1a





- 2.6 Cuando la tableta de D1 se coloca en un medio líquido, el líquido penetra a través de la membrana porosa (4) hacia el interior de la tableta. El núcleo inerte (3) se hincha y desplaza la solución formada dentro de la tableta hacia la membrana (4). El principio activo de la capa (3) se libera a través de los poros de la membrana (4) o a través del pasadizo (5). La figura 1b muestra la tableta de la figura 1a, en donde el núcleo se ha expandido al colocarse en un medio líquido.

FIG. 1b



- 2.7 La tableta de D1 puede incluir una capa adicional (no mostrada en las figuras) con un segundo ingrediente activo para liberación inmediata. Una diferencia fundamental de la composición de D1 con respecto a la invención reclamada consiste en que esta última no tiene núcleo inerte hinchable, sino un núcleo con principio activo.
- 2.8 El documento D1 maneja como polímeros hinchables dentro del núcleo inerte (2) a los siguientes: hidroxipropilmetilcelulosas, etilcelulosas, metilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxietilcelulosas, carboximetilcelulosas, poli(alquilen)óxido que puede incluir homopolímero de óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de butileno y copolímeros de los mismos. El núcleo inerte también puede incluir un osmoagente como NaCl, manitol, dextrosa, tartrato de sodio y acetato de sodio. En contraste, los excipientes que forman el primer compartimento no son hinchables, más bien son vehículos de compresibilidad (celulosa microcristalina, lactosa, almidón), diluyente aglutinante (lactosa, dextrosa, sacarosa y manitol), agente antiestático (dióxido de silicio, talco), lubricante (estearato de magnesio, fosfato de magnesio, ácido esteárico, gliceril estearato, polietilenglicol, fumarato de estearil sodio, talco), plastificante (polietilenglicol y propilenglicol) y desintegrante (croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón). De ninguna manera la invención reclamada incluye en el núcleo activo los compuestos descritos en D1 para el núcleo hinchable. Nótese que el único excipiente en común para ambos núcleo inerte y compartimento es el manitol, pero en el núcleo inerte del D1 tiene la función de osmoagente, mientras que en la composición reclamada el manitol actúa como aglutinante diluyente.



- 2.9 La capa de principio activo (3) que rodea al núcleo en el documento D1 comprende un osmopolímero y un osmoagente (columna 5, línea 66 a columna 6, línea 2). En contraste la composición reclamada no contiene osmopolímeros u osmoagentes. La capa (3) divulgada en D1 no sería motivante para obtener el primer compartimento de la invención reclamada, ya que de ninguna manera D1 menciona que la capa (3) pueda incluir los excipientes que se reclaman en la actual reivindicación 1, es decir, vehículo compresor, aglutinante diluyente, antiestático, lubricante y plastificante. Ahora bien, el documento D2 menciona la posibilidad de preparar una composición con ketorolaco e incluir almidón, aglutinante diluyente, lubricante, plastificante y desintegrante, sin especificar los compuestos que forman cada tipo de excipiente, mientras que la invención reclamada sí incluye los compuestos que permiten diferenciarla de D2.
- 2.10 En ese mismo sentido, la membrana (4) no podría ser motivante para obtener el segundo compartimento de la composición reclamada, ya que la membrana (4) es porosa, mientras que el segundo compartimento de la invención reclamada en realidad es una capa aislante. Además los excipientes que maneja D1 en esta capa son diferentes a los que maneja la invención reclamada, salvo por los derivados de copolímeros de metacrilatos que coinciden en ambas capas, pero que no tienen la misma función en las dos composiciones, pues en la invención reclamada desempeñan el papel de polímeros de recubrimiento. Una vez detectadas las diferencias anteriores, procederemos a comentar sobre la información proporcionada en la tabla de análisis de características esenciales que presenta el Examinador en su oficio.
- 2.11 La tabla de características esenciales señala que D1 divulga una composición con un **núcleo activo**, sin embargo, tal como se ha comprobado anteriormente, el documento D1 divulga tabletas con **núcleo inerte**. La tabla señala que el principio activo que maneja D1 es un **derivado de ácido propiónico**, pero el ketorolaco que forma la composición de Senosiain no es un derivado de ácido propiónico. La tabla señala que D1 divulga una composición que incluye en el núcleo un **agente plastificante**, haciendo referencia a la columna 8, líneas 6-29. Sin embargo, el agente plastificante en la invención de D1 más bien se usa en la membrana porosa (4) (ver columna 8, específicamente línea 6). En ningún momento D1 menciona que el plastificante se utilice en el núcleo, como lo hace la composición de mi representada.
- 2.12 La tabla señala que la pared o membrana (4) comprende una cubierta aislante formada de un polímero de recubrimiento, sustentando esta observación en la columna 13, líneas 7-34 de D1, sin embargo dichas líneas más bien hacen referencia a una pluralidad de posibles agentes activos, lo cual es contradictorio con la naturaleza inerte de la cubierta aislante en cuestión.



- 6
- 2.13 Una persona versada en la materia no podría concebir la tableta de la presente solicitud a partir de la información de D1, en primer lugar porque la naturaleza de la tableta de D1 es diferente: se trata de un **dispositivo osmótico**, en donde la membrana (4) tiene la función de permitir el paso de fluido al interior y después la salida de solución acuosa con principio activo a través de los poros y/o pasadizo. En segundo lugar, precisamente por la misma naturaleza del dispositivo osmótico, los excipientes que maneja el documento D1 son diferentes a los que se reclaman en la actual reivindicación 1. Los excipientes que maneja la tableta de ketorolaco del documento D2 se encuentran mencionados de manera general.
- 2.14 Ahora bien, suponiendo que una persona versada en la materia pudiera basarse las enseñanzas de D1 sobre colocar principios activos en diferentes compartimientos, y formar una tableta de ketorolaco con la información contenida en D2, no necesariamente se logra una composición estable. Esto en virtud de que los principios activos que maneja la invención reclamada tienen propiedades fisicoquímicas diferentes.
- 2.15 Realmente existe un problema técnico a resolver para obtener una composición estable con ketorolaco y vitaminas del complejo B. Acompañamos al presente escrito con datos de estabilidad de diferentes composiciones en tabletas (Anexo I). En una primera composición (Tabla 1) se colocaron todos los principios activos en el núcleo, dando como resultado una composición inestable. En otra composición (Tabla 2) se coloca el ketorolaco en la capa externa, separado de una capa intermedia para evitar el contacto con vitamina B6, resultando también en una tableta inestable. Con base en estos resultados se puede comprobar que aún con las enseñanzas de D1 sobre colocar principios activos en diferentes compartimientos, no necesariamente se logra una composición estable.
- 2.16 El conocimiento común dicta que la combinación directa entre ketorolaco y vitaminas del complejo B genera degradación del ketorolaco. Una persona versada en la materia optaría por colocar el ketorolaco en un primer compartimiento y las vitaminas en otro compartimiento. Cuando se trata de discernir cuál compuesto se colocará en la cubierta externa, el conocimiento general dicta colocar el principio activo de baja concentración en la cubierta externa porque permite lograr la formulación con mayor facilidad. De manera que la primera opción para una persona con conocimientos en la materia sería colocar el ketorolaco en la capa externa (tercer compartimiento), ya que el ketorolaco se encuentra en menor concentración, comparado con los otros principios activos. En consecuencia, las vitaminas del complejo B se colocarían en el compartimiento interno, pues están en concentraciones mayores. Sin embargo, este arreglo resulta en una tableta inestable (véase la Tabla 2 del Anexo I).



- 2.17 A partir de los resultados de la Tabla 2, puede notarse que la composición que hubiera podido obtenerse combinando las enseñanzas de los documentos D1 y D2 con el conocimiento general de una persona versada en la materia, no sería una composición estable. En contraste, se logra una composición estable cuando se coloca en el compartimiento interno al ketorolaco, vitaminas B1 y B12, y se coloca la vitamina B6 en el compartimiento externo. La Tabla 3 del Anexo I demuestra la estabilidad de este diseño de tableta. Cuando se compara la degradación de ingredientes activos, la presente invención es inesperadamente superior. Esta solución al problema de estabilidad no está prevista ni sugerida en los documentos del arte previo. **Ninguno de los documentos D1 y D2 menciona o sugiere cuál ingrediente activo debe colocarse en la capa interna y cuál debe colocarse en la capa externa.**
- 2.18 En conclusión, la composición reclamada cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que resuelve el problema técnico de inestabilidad entre ketorolaco y las vitaminas, ofreciendo una solución que no había sido mencionada ni sugerida en el arte previo. El documento D1 únicamente motivaría a una persona con habilidad en la técnica a separar los principios activos, lo cual no necesariamente genera una composición estable. Ninguno de los documentos citados menciona o sugiere cuál ingrediente activo debe colocarse en la capa interna y cuál debe colocarse en la capa externa. Además, los excipientes que manejan los documentos D1 y D2 en cada capa o compartimiento no son de la misma naturaleza que los excipientes que forman las capas de la composición reclamada.
- 2.19 Por todo lo anterior, me permito en conclusión solicitar sea de nuevo revisada la presente solicitud y verificar las diferencias aquí expuestas y en consecuencia sea concedida la presente en los términos y el tenor de las nuevas cláusulas del nuevo capítulo reivindicatorio aquí modificado.
- 2.20 Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este Despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en consecuencia, sea concedida la presente conforme el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1 Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.2 En las demás normas concordantes.



8

4. ANEXOS.

- 4.1 Anexo 1: Nuevo Capítulo Reivindicatorio.
- 4.2 Anexo 2: Datos de Estabilidad Relativos a Condiciones de Almacenamiento a 40°C y 54°C para diferentes composiciones en tabletas.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 P.4 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210298084/aml
Colo 5575 0301 46502

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral de comprimidos en tabletas caracterizada porque comprende:

un primer compartimiento que comprende:

5 cantidades terapéuticamente efectivas de ketorolaco, vitamina B1, vitamina B12, o sus sales farmacéuticamente aceptables;

 vehículo de compresibilidad seleccionado de celulosa microcristalina, lactosa, almidón y mezclas de los mismos;

10 aglutinante diluyente seleccionado de lactosa, dextrosa, sacarosa y manitol;

 antiestático seleccionado de dióxido de silicio, talco y mezclas de los mismos;

 lubricante seleccionado de estearato de magnesio, 15 fosfato de magnesio, ácido esteárico, estearato de glicerilo, polietilenglicol, fumarato de estearil sodio, talco y mezclas de los mismos;

 plastificante seleccionado de polietilenglicol y propilenglicol;

20 y desintegrante seleccionado de croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, y mezclas de los mismos;

 un segundo compartimiento que comprende una cubierta o capa aislante formada de un polímero de recubrimiento 25 seleccionado de derivados de copolímeros de metacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona; y

 un tercer compartimiento que comprende vitamina B6 o sus sales farmacéuticamente aceptables, y polímero ligante aglutinante seleccionado de polivinilpirrolidona,

hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (HPMC) y mezclas de los mismos.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende adicionalmente una cubierta final formada por un polímero de recubrimiento y acabado seleccionado de derivados de celulosa, metacrilatos, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2 a 120 mg de la sal de ketorolaco por unidad de dosis.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 6.0% de la sal de ketorolaco en peso de la composición.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B1 por unidad de dosis.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B1 en peso de la composición.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15 a 250 mg de la sal de vitamina B6 por unidad de dosis.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 2.5 a 60.0% de la sal de vitamina B6 en peso de la composición.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.1 a 10 mg de la sal de vitamina B12 por unidad de dosis.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.05 a 1.5% de la sal de vitamina B12 en peso de la composición.

5 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 15.0 a 60.0% del vehículo de compresibilidad en peso de la composición.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a 60.0% del aglutinante diluyente en peso de la composición.

10 13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.002 a 1.0% del antiestático en peso de la composición.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5%
15 del desintegrante en peso de la composición.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.5 a 2.5% del lubricante en peso de la composición.

16. La composición farmacéutica de conformidad con la
20 reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 0.2 a 11.5% del plastificante en peso de la composición.

17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 5.0 a 40.0% del polímero ligante aglutinante en peso de la composición.

25 18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende de 1.5 a 7.5% del polímero de recubrimiento en peso de la composición.

19. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2 caracterizada porque comprende de 0.5 a 7.5%

4

del polímero de recubrimiento y acabado en peso de la composición.

20. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque comprende 5 mg de la sal de ketorolaco, 50 mg de vitamina B1, 50 mg de vitamina B6 y 1 mg de vitamina B12, por unidad de dosis.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral sólida que comprende la combinación de
5 ketorolaco y Complejo B, compuesto entre otros de tiamina, piridoxina y cianocobalamina (vitaminas B1, B6 y B12, respectivamente) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, adicionalmente, vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; el proceso de fabricación de la composición y el
10 uso de dicha composición con actividad terapéutica sinérgica, indicada para el tratamiento de dolor de moderado a severo o neuralgias de diversas localización.

ANEXO I

DATOS DE ESTABILIDAD RELATIVOS A CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO A 40°C Y 54°C PARA DIFERENTES COMPOSICIONES EN TABLETAS

TABLA 1. TODOS LOS AGENTES ACTIVOS EN EL NÚCLEO

Condiciones de almacenamiento	Cantidad de Ketorolaco (%)	Cantidad de Tiamina Mononitrato (%)	Cantidad de Piridoxina Clorhidrato (%)	Cantidad de Cianocobalamina (%)
Inicial (t=0)	100.36	100.89	101.04	104.33
40°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	97.77	100.06	96.30	99.32
54°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	89.68	100.02	90.11	88.15

TABLA 2. KETOROLACO EN LA CAPA EXTERNA

Condiciones de almacenamiento	Cantidad de Ketorolaco (%)	Cantidad de Tiamina Mononitrato (%)	Cantidad de Piridoxina Clorhidrato (%)	Cantidad de Cianocobalamina (%)
Inicial (t=0)	98.94	101.58	99.98	103.21
40°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	91.30	101.60	99.03	102.64
54°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	85.45	101.55	94.35	98.22

TABLA 3. VITAMINA B6 EN LA CAPA EXTERNA (PRESENTE INVENCIÓN)

Condiciones de almacenamiento	Cantidad de Ketorolaco (%)	Cantidad de Tiamina Mononitrato (%)	Cantidad de Piridoxina Clorhidrato (%)	Cantidad de Cianocobalamina (%)
Inicial (t=0)	100.53	101.78	102.42	97.26
40°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	98.33	100.98	101.11	97.21
54°C, 75% Humedad relativa, 1 mes	91.86	98.48	100.83	93.90