

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-071892- -00010-0000

Fecha: 2013-07-30 16:38:50

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 7

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-SYNTHON B.V.-Solicitud de Patente de Invención para "PELLETS DE TAMSULOSINA PARA COMBINACIÓN DE DOSIS FIJA".-Clase A61K 9/50.-Expediente número 11-071.892.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 07 de Mayo de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **8229**, en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentados y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, con respeto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que no especifica los dos activos que se encuentran en la forma de administración o dosificación reclamada.

Tomando en consideración esta objeción me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que se defina más claramente la forma de dosificación en combinación que es objeto de la presente invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que las referenciadas modificaciones de ninguna manera se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única intención es enfocar la reclamación en realizaciones particulares, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el fin de mejorar la claridad de la reclamación, la materia reclamada en la actual reivindicación 2 ha sido incluida en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, por lo tanto la reivindicación **2** ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 3 a 13 (Nuevas reivindicaciones 2 a 12).** Corresponden a las actualmente presentadas.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **12 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

Consecuentemente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que las realizaciones reclamadas en las reivindicaciones 1 a 13 actualmente presentadas resultarían obvias a la luz de las enseñanzas de los documentos ***WO 2004043449(D1)*** y ***WO 2006055659 (D2)***.

A este respecto el Señor Examinador asegura que la persona versada en la materia derivaría de forma evidente, el objeto de la presente invención combinando las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Con respecto a lo anterior, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

(a) La nueva reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride

o finasteride, donde dicha forma de dosis de combinación comprende una cápsula interna cargada de dutasteride o finasteride y una cápsula externa que cubre completamente la cápsula interna, y en donde el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa está llena con la dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets que comprenden clorhidrato de tamsulosina dispersos uniformemente en una matriz transportadora, donde:

(i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, ventajosamente, al menos 90% de los pellets tienen un tamaño mayor de 0.30 mm; y

(ii) un contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población de pellets está entre 0.15 - 3.00 por ciento en peso, calculado sobre una base de pellet seco.

(b) Contrario a lo anterior y a partir de la atenta lectura del documento D1 es claro que dicha anterioridad divulga una forma de dosificación farmacéutica que comprende una pluralidad de pellets que contienen tamsulosina, pero de ninguna manera divulga o sugiere una forma de dosificación de combinación que comprenda una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride.

Con base en lo anterior es claro que, a partir de las enseñanzas del documento D1, no es posible derivar de manera obvia el objeto de la presente invención, teniendo en cuenta que el documento D1 no divulga ni sugiere una forma de dosificación combinada.

Por su parte, el documento D2 refiere a una forma de dosificación multicapas que comprende una capa de principio activo intermedia que comprende tamsulosina en combinación con capsula de gel suave que comprenden dutasterida en dosis fija. En algunas de la realizaciones divulgadas en el documento D2, las perlas que comprenden tamsulosina están provistas de una capa independiente del pH o una capa dependiente del pH, las cuales fueron evaluadas en ensayo de disolución con el fin de conocer si la disolución favorece el perfil de liberación y efecto terapéutico de dutasterida, en donde las perlas multicapa que comprenden capa independiente del pH liberan en 2 horas el 21% de tamsulosina, después de 4 horas el 44% de tamsulosina y después de 12 horas en 80% de tamsulosina (Tabla 2.), mientras que las perlas multicapa que presentan capa dependiente de pH liberan en 2 horas el 2% de tamsulosina, después de 3 horas el 82% de tamsulosina y después de 4 horas el 98% de tamsulosina (Tabla .3). De acuerdo con los datos anteriores se observa la amplia

diferencia entra las formulaciones que comprenden capa dependiente de pH y capa independiente de pH, en donde para obtener una disolución intermedia, parece recomendable emplear una combinación de ambos tipos de capas (Pág. 31, Líneas 11-19).

Ahora bien, teniendo en cuenta las enseñanzas del documento D2 no es posible derivar de manera obvia el objeto de la presente solicitud debido que el documento D2 no motiva a la persona versada en la materia a realizar una forma de dosificación homogénea en pellets en donde el principio activo tamsulosina es homogéneamente disperso en una matriz portadora, los cuales NO presentan un sistema multicapas de entrega de principio activo.

Es oportuno aclarar que, el empleo de un sistema de pellets en reemplazo de una forma de dosificaron en esferas multicapas, proporciona un mayor volumen para la incorporación de la sustancia activa. Esto significa que el pellet por unidad de volumen puede contener más principio activo. Por lo tanto, para una misma cantidad de tamsulosina, una forma de dosificación en pellet puede tener un diámetro menor que una forma de dosificación en esfera, lo cual resulta en una ventaja significativa asociada al tamaño, en donde la forma y el tamaño de la capsula externa puede ser mas pequeño, lo que resulta directamente beneficioso sobre la conveniencia en la administración oral.

Por otro lado, el uso de pellets en donde la tamsulosina es homogéneamente dispersa evita el uso de esferas. Así como, el proceso de elaboración de un pellet en donde la tamsulosina es homogéneamente dispersa es mucho más fácil que el control de cada una de las diversas etapas de elaboración de un sistema de multicapas, que comprende el control de espesor de cada una de las capas que lo conforman.

Así mismo, la matriz homogénea de pellets permite un alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa del pellet para la obtención de un perfil de liberación deseado después de administración oral y la liberación en la cápsula externa.

En conexión con lo anterior, no existe motivación o sugerencia para que la persona versada en la materia realice las modificaciones partiendo de las enseñanzas del documento D2, como reemplazar un sistema multicapas que comprende una pluralidad de perlas de tamsulosina por pellets que comprenden una matriz transportadora en donde la tamsulosina se encuentra homogéneamente dispersa, máxime cuando el documento D2 no sugiere ni divulga otra forma de dosificación de

dutasteride o finasteride y tamsulosina la cual pueda emplearse para la obtención de una combinación de dosis fija manteniendo al mismo tiempo las mismas ventajas para el tratamiento combinado.

De igual forma, tampoco resulta obvio deducir las ventajas que el reemplazo de esperas multicapas por un sistema de pellets pueda derivar, tales como (1) tamaño menor de pellet con una carga superior de tamsulosina (2) capsulas exteriores mas pequeñas que proporcionan la misma dosis de los dos activos dutasteride o finasteride y tamsulosina (3) alto grado de libertad para el ajuste de la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz de pellets para la obtención de un perfil de liberación deseado.

Por otra parte, los pellets que comprenden tamsulosina dispersa homogéneamente en la matriz de soporte no son una alternativa a las perlas de varias capas, debido a que el mecanismo de liberación del compuesto activo desde la matriz portadora de pellets, en comparación con las perlas de varias capas es muy diferente.

Ahora bien, con base en lo expuesto previamente me permito manifestar que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en el documento D2 alguna enseñanza o motivación que le indique modificar la forma de dosificación de tamsulosina de perlas a una forma de dosificación en pellets. Así como tampoco es posible derivar de manera obvia, a partir de las enseñanzas del documento D1 una forma de dosificación combinada que además de tamsulosina comprenda dutasteride o finasteride

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados, una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride una cápsula interna, la cápsula externa cubre completamente la cápsula interna, y el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa está llena con la dosis de tamsulosina en la forma de pellets, como el que es objeto de la presente invención y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos la obtención de la forma de dosificación combinada tal y como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio, resulta innegable el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto a los documentos citados.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección.

De otra parte, me permito indicar que en virtud del capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por lo tanto, se estableció que la materia reclamada por el mencionado capítulo reivindicatorio modificado de ninguna manera puede resultar evidente a partir de los documentos D1 y D2 de forma independiente o en combinación. Por lo tanto resulta innegable que la solicitud en estudio es inventiva con respecto a los documentos citados.

6. Anexo me permito presentar copia de las páginas **21** a **23** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, discutido dentro del presente memorial, constituido por **12** reivindicaciones.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de combinación que comprende una dosis de tamsulosina físicamente separada de una dosis de dutasteride o finasteride, donde dicha forma de dosis de combinación comprende una cápsula interna cargada por dutasteride o finasteride y una cápsula externa que cubre completamente la cápsula interna, y en donde el espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa está llena con la dosis de tamsulosina en la forma de una población de pellets que comprenden clorhidrato de tamsulosina dispersos uniformemente en una matriz transportadora, donde:

(i) dichos pellets en la población tienen un tamaño de menos de 1.4 mm y, ventajosamente, al menos 90% de los pellets tienen un tamaño mayor de 0.30 mm; y

(ii) un contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población de pellets está entre 0.15 - 3.00 por ciento en peso, calculado sobre una base de pellet seco,

tal que el perfil de liberación de la disolución, cuando se mide como una pluralidad de pellets, implica que menos del 25% de tamsulosina es liberado durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 RPM, y es del 30-65% de la tamsulosina en una hora, y/o más del 80% de la tamsulosina en seis horas en un buffer fosfato de pH 6,8, usando el método de canasta de Ph. Eur. a 100 rpm.

2. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos pellets comprenden un núcleo que comprende clorhidrato de tamsulosina disperso uniformemente en una matriz de núcleo vehículo, y una capa de recubrimiento libre de tamsulosina que comprende un polímero acrílico resistente a ácido.

3. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la matriz vehículo comprende:

un vehículo formador de pellet, el cual es preferiblemente celulosa microcristalina, y/o preferiblemente la cantidad del vehículo formador de pellet es de 50-95 % en masa, calculada en una base de núcleo de pellet seco;

un agente de control de liberación, el cual comprende preferiblemente un polímero acrílico permeable al agua, preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico y/o un éster de ácido acrílico o metacrílico, en donde, preferiblemente, la cantidad de agente de control de liberación es de 2.5 a 25 % en masa, calculada en una base de núcleo de pellet seco; y

agua, en donde el contenido de agua es preferiblemente de 2 a 10 %, preferiblemente 2 a 5 %, calculado en una base de núcleo de pellet seco.

4. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en donde dicho núcleo de pellet comprende 0.2-0.5% en masa de clorhidrato de tamsulosina, 50-95% en masa de celulosa microcristalina, 1-25% en masa del polímero acrílico, 2-10% en masa de agua, y 0-25% en masa de otros excipientes farmacéuticamente aceptables, calculados en una base de núcleo de pellet seco.

5. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con las reivindicaciones 2 - 4, en donde el polímero resistente a ácido comprende un polímero acrílico resistente a ácido, preferiblemente un polímero Eudragit L.

6. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 - 5, en donde la composición de dicha capa de recubrimiento externa comprende 25-95 % en masa de dicho polímero acrílico resistente a ácido, calculado en una base seca.

7. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 - 6, en donde dicha masa de dicha capa de recubrimiento externa, calculada en una base de núcleo de pellet seco, está en el rango de 2.5-17, preferiblemente 8-15 % en masa del peso de núcleo de pellet seco.

8. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde la cantidad de tamsulosina, calculada como clorhidrato de tamsulosina, está en el rango de 0.1 a 1 mg, y preferiblemente dicha cantidad total de tamsulosina es 0.1, 0.2, 0.4, o 0.8 mg.

9. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde la cantidad de tamsulosina, calculada como clorhidrato de tamsulosina, es 0.4 mg, y el contenido promedio de clorhidrato de

tamsulosina en la población de pellets es 0,224% en peso, calculado sobre una base de pellet seco.

10. La forma de dosificación de combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, donde las cápsulas están hechas de gelatina dura ó hidroxipropil metilcelulosa.

11. Un proceso para preparar una forma de dosificación de combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1-10, que comprende:

a) proporcionar una cápsula ingerible externa;

b) seleccionar una cápsula interna cargada con el inhibidor de testosterona-5 α -reductasa y cargar la cápsula interna en la cápsula externa dejando espacio entre la cápsula interna y la cápsula externa; y.

c) llenar el espacio con una población de pellets, en donde el diámetro de los pellets es seleccionado tal que sea capaz de llenar dicho espacio, y el contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina en la población es ajustada de tal manera que represente la dosis de tamsulosina terapéuticamente efectiva total a la velocidad de liberación deseada luego de la disolución de la cápsula externa.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el contenido promedio de clorhidrato de tamsulosina es 0,224% en peso, calculado sobre una base de pellet seco, y la dosis de tamsulosina es 0,4 mg, calculado como clorhidrato de tamsulosina.