

583

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-059764- -00016-0000

Fecha: 2010-08-02 15:04:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR,
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03-059.764

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES DE COMPLEJOS DE ESTRÓGENO-CICLODEXTRINA".

Solicitante: BAYER SHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2003/000176

RESPUESTA AL OFICIO No. 06167, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 162
DE FECHA 07 DE MAYO DE 2010
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo en el que se han realizado los siguientes cambios:

- La reivindicación 1 fue limitada a los gránulos propiamente dichos. Es decir, la presente solicitud se refiere ahora a los productos intermedios (es decir, los gránulos) y ya no está más dirigida a la preparación final tal como una tableta que contiene los gránulos;
- Adicionalmente, en la Reivindicación 1 se especificó que los gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona;
- La Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 19) se encuentra dirigida a un proceso para preparar gránulos;
- Se eliminaron las Reivindicaciones 6, 7, 8 y 15.

584


Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador encuentra que la Reivindicación 7 no es clara, puesto que reclama la misma materia contenida en la Reivindicación 6.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 7 ha sido eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta en respuesta a mis argumentos al primer examen de fondo que en la Reivindicación 1 no se excluye el uso de PVP, tal y como se encuentra redactada.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que en la nueva Reivindicación 1 se incluyó la frase “donde dichos gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona”.

4. a- i) El Examinador insiste en que la patente US5798338 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 18 y el nivel inventivo de las Reivindicaciones 19 a 25.

El Examinador argumenta que D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un preparado granulado que contiene un complejo entre un estrógeno (Ethinilestradiol) y una ciclodextrina (β -ciclodextrina) y uno o más excipientes, concluyendo que todas las características esenciales de la presente solicitud (descritas en las Reivindicaciones 1 a 18) se encuentran anticipadas por el arte previo y carece de novedad.

Adicionalmente, el Examinador encuentra que el proceso de fabricación descrito en la Reivindicación 19 es un proceso de granulación por lecho fluido para obtener composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina que no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en el estado del arte, por lo que carece de nivel inventivo.

ii) En respuesta a mis argumentos al primer examen de fondo, el Examinador anexa el documento “Encyclopedia of pharmaceutical technology” volumen 16, páginas 363 a 387, y establece que en dicho documento se enseña que para las formulaciones de granulación en húmedo se puede usar, además del PVP, otro tipo de aglutinantes como el almidón, utilizado en la presente invención.

585

[Handwritten signature]

El Examinador concluye que para la persona versada en la materia era fácil establecer -gracias a estudios de estabilidad- que la formulación del ejemplo 4 de D1 es más estable que la formulación del ejemplo 3 de D1 gracias a la ausencia de PVP, y por tanto, usar esta enseñanza para obtener una composición farmacéutica del complejo estrógeno-ciclodextrina en forma de gránulos utilizando almidón como aglutinante, eliminando el PVP y controlando las condiciones de humedad relativa (práctica común en estudios de preformulación) con el fin de obtener una formulación más estable, garantizando adicionalmente uniformidad de contenido debido al proceso de granulación.

b) i) Con base a las enmiendas realizadas al Capítulo Reivindicatorio, cabe concluir que el nuevo pliego reivindicatorio, dirigido a gránulos libres de PVP que presentan una estabilidad sorprendente en condiciones definidas de temperatura y humedad relativa, es novedoso frente a lo divulgado en la patente US 5,798,338 (D1).

ii) En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, es importante aclarar que tal como se indica más arriba, la invención se refiere a los gránulos per se. Tales gránulos pueden ser procesados aun más para formar tabletas, o bien pueden ser empleados "tal cual están" si se los introduce en cápsulas de gelatina.

El solicitante coincide con el Examinador en que la patente US5798338 (D1) constituye el arte previo más cercano, pues se refiere a la preparación de composiciones estables que contienen estrógeno. Además, D1 también describe gránulos que contienen complejos de inclusión entre una ciclodextrina y un estrógeno.

El documento D1 enseña que los complejos de inclusión pueden ser procesados para formar tabletas, polvos o gránulos (véase la columna 2, línea 46). Asimismo, D1 explica que las tabletas pueden ser preparadas ya sea mediante la preparación de gránulos (que posteriormente se comprimen en forma de tabletas, ver Ejemplo 3) o por medio de compresión directa (véase el Ejemplo 4). Ni el Ejemplo 3, ni el Ejemplo 4 proporcionan datos de estabilidad para el estrógeno.

Dado que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente han sido limitadas a los gránulos propiamente dichos, resulta evidente que el objeto de los presentes inventores no era mejorar todos los aspectos de las enseñanzas reveladas en D1, sino solamente mejorar el aspecto divulgado en D1 referente a los gránulos.

586
f

Por consiguiente, para evaluar apropiadamente el mérito inventivo hay que partir del Ejemplo 3 de D1. Este Ejemplo 3 revela la manufactura de gránulos que contienen un complejo de inclusión entre etinilestradiol y β -ciclodextrina. Los gránulos del Ejemplo 3 también contienen aproximadamente 5% p/p de polivinilpirrolidona (PVP), comúnmente empleada como aglutinante.

Ciertamente, el ejemplo 4 de D1 divulga la manufactura de una tableta libre de PVP preparada por compresión directa (no son gránulos). Sin embargo, dado que el presente invento está dirigido a los gránulos propiamente dichos, el experto en la materia no tomaría en cuenta la composición en polvo del Ejemplo 4. Evidentemente el experto en la materia se vería motivado a seguir las enseñanzas del Ejemplo 3 a fin de obtener información respecto de los excipientes que deben ser utilizados en un proceso de granulación, etc.

Considerando que el nuevo pliego reivindicatorio que se acompaña está dirigido a los gránulos propiamente dichos y que, por consiguiente, se diferencia aún de las enseñanzas del Ejemplo 4 de D1, el solicitante sostiene que los comentarios del Examinador referentes a dicho Ejemplo 4 de D1 carecen de fundamento en vista de las enmiendas practicadas. Aún así, el solicitante consideró apropiado referirse a los argumentos presentados por el Examinador en su informe, a fin de despejar cualquier duda referente al mérito inventivo de la presente solicitud de patente.

En primer lugar, [?] el solicitante no puede entender por qué el Examinador hace tanto hincapié en las formulaciones C y D de la Tabla 1.3 de la presente solicitud de patente. El Examinador argumenta correctamente que tanto los gránulos que contienen estrógeno como las tabletas que contienen estrógeno y que fueron preparadas por compresión directa resultaron estables en ausencia de PVP. Lo que el solicitante no entiende es por qué esta información adicional es empleada por el Examinador en detrimento de la invención.

f 64

Ni la presente solicitud de patente ni el documento D1 brindan información o sugerencia alguna respecto del impacto de la polivinilpirrolidona (PVP) sobre la estabilidad de las tabletas preparadas por compresión directa. El Ejemplo 4 de D1 ilustra una tableta libre de PVP que fue preparada por compresión directa. La tableta se define como estable, aunque su estabilidad no fue demostrada. Los inventores de la presente solicitud corroboraron que tal tableta libre de PVP y preparada por compresión directa era efectivamente estable. Sin embargo, no sabemos si una tableta de este tipo que contiene PVP es, de hecho, inestable. Ni el documento D1 ni los inventores del presente invento han investigado este efecto.

S 583

Asimismo, el solicitante disiente respetuosamente con el Examinador cuando analiza lo que un experto en la materia habría hecho. Desde el punto de vista del solicitante, el Examinador realiza un análisis ex post facto del invento que es inaceptable y distorsiona su evaluación de la actividad inventiva.

El Examinador cita un documento del arte previo (un extracto de un libro de textos sobre tecnología farmacéutica) que enseña que los gránulos podrían ser preparados empleando agentes aglutinantes diferentes de PVP. Las enseñanzas y el impacto de este documento del arte previo serán discutidos en detalle más adelante.

El Examinador luego continúa argumentando que en vista de que la PVP podría ser reemplazada por otros aglutinantes, el experto en la materia habría llevado a cabo ensayos de estabilidad con las composiciones divulgadas en D1:

“Para el experto en la materia es obvio que al realizar sus estudios de estabilidad en las formulaciones en el estado de la técnica y determinar que si la formulación del Ejemplo 4 de D1 es más estable que la formulación granular del Ejemplo 3 de D1 por la ausencia de PVP, podría utilizar el almidón...”

En primer lugar, queremos destacar que el nuevo pliego reivindicatorio que se acompaña no motivaría en absoluto al experto en la materia a prestar atención a las enseñanzas del Ejemplo 4 de D1, pues este ejemplo está dirigido a una composición que es muy diferente a los gránulos reivindicados en la presente invención.

En segundo lugar, el solicitante no alcanza a entender por qué el experto en la materia conduciría ensayos de estabilidad con los gránulos que contienen PVP y que se describen en el Ejemplo 3 de D1. Para ello, el técnico en la materia debería ignorar lo divulgado en el documento D1. El solicitante no encuentra motivo alguno por el cual el experto en la materia debiera desconfiar de las enseñanzas del documento D1.

Por ejemplo, en la columna 1, líneas 21 a 24, del documento D1 se explican los problemas observados en las formulaciones del arte previo:

“Durante el almacenamiento de tales preparaciones de bajas dosis, también se observa adicionalmente una reducción en la concentración del agente activo que, en la mayoría de los

6588

casos, se produce como resultado de las reacciones oxidativas de degradación del ingrediente activo”.

Luego, el documento D1 explica cómo el invento allí descrito resuelve este problema (columna 1, líneas 28-33):

“Se ha descubierto que se pueden evitar, al menos en gran medida, los inconvenientes que se observan, en particular, durante la preparación y el almacenamiento de formas de dosificación que contienen hormonas sexuales esteroideas en bajas dosis, si se preparan formas de dosificación que contienen clatratos de ciclodextrina en polvo de estos ingredientes activos.”

En las Reivindicaciones 1 y 11 del documento D1 se enfatiza esta enseñanza, es decir, el hecho de que los complejos divulgados le confieren estabilidad a las hormonas sexuales, en particular, al etinilestradiol.

Las Reivindicaciones 1 y 11 de D1 se refieren a una composición farmacéutica y a un método para preparar una composición farmacéutica, respectivamente, en donde la cantidad de β -ciclodextrina es efectiva para reducir la degradación oxidativa del etinilestradiol.

Por consiguiente, la esencia del invento divulgado en D1 se basa en que los inventores de D1 pudieron preparar exitosamente composiciones estables que contienen estrógeno (independientemente de si fueron preparadas por compresión directa o por granulación) mediante la formación de un complejo entre el estrógeno y una ciclodextrina. Por ende, el experto en la materia consideraría, desde un principio, que los gránulos descritos en D1 son estables. El problema de estabilidad que descubrieron los presentes inventores no se divulga en D1 ni en ningún otro documento del arte previo.

La invención reivindicada podría parecer obvia una vez que el problema ha sido reconocido. Sin embargo, y tal como se explicó más arriba, el técnico en la materia debería haber desafiado y contrariado las enseñanzas del documento D1 con el fin de descubrir el problema. Esto entraña una actividad inventiva.

Tal como se mencionó más arriba, el Examinador citó un extracto de un libro de textos sobre tecnología farmacéutica. Según el criterio del Examinador, este documento sustenta el argumento de que el técnico en la materia habría reemplazado la PVP por otro agente aglutinante. Nuevamente, el solicitante disiente respetuosamente con el Examinador. Más aún, y tal como se

discutirá en detalle a continuación, el solicitante opina que las enseñanzas del libro de textos citado por el Examinador alejan al experto de la materia de la presente invención.

Si bien el Examinador sostiene que las enseñanzas del libro de textos sustentan su argumento de que el experto en la materia habría reemplazado la PVP por otro aglutinante, en su informe simplemente argumenta que el experto en la materia podría haber actuado así en virtud de las enseñanzas de este libro de textos. Textualmente, el Examinador indica que en dicho libro de textos “*se enseña que para las formulaciones de granulación en húmedo además de PVP se puede tener otro tipo de aglutinantes ...*” (énfasis nuestro)

De una lectura detallada del extracto del libro de textos citado por el Examinador surge que esta referencia no sugiere el reemplazo de PVP por otros aglutinantes ni divulga la posibilidad de que e presenten problemas de estabilidad al emplear PVP.

En la página 372, tercer párrafo del libro de textos citado por el Examinador, los autores explican que el almidón era el aglutinante comúnmente más empleado en el pasado. Por consiguiente, ya en el año 1997 (el año de publicación del libro de textos), es decir, tres años antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, el almidón no se encontraba dentro del grupo de los aglutinantes más elegidos.

En la página 373, tercer párrafo del libro de textos, los autores discuten las propiedades que tiene la PVP como aglutinante:

“El aglutinante más empleado es probablemente la PVP. Es inerte y tiene la ventaja de ...”
(énfasis nuestro)

Por consiguiente, el libro de textos citado por el Examinador simplemente indica que los gránulos pueden ser preparados empleando aglutinantes diferentes de la PVP. El libro de textos no sugiere la idea de que la PVP podría ser reemplazada ventajosamente por otro aglutinante, por ejemplo, debido a problemas de estabilidad relacionados con la PVP. Por el contrario, el libro de textos enseña que la PVP es el aglutinante comúnmente más empleado.

Por ende, a fin de arribar al presente invento, el experto en la materia debería haber decidido ignorar concientemente las enseñanzas del documento D1 y llevar a cabo ensayos de estabilidad de una composición granulada definida como estable en D1. Luego, el experto en la materia debería haber decidido reemplazar el aglutinante más comúnmente usado (PVP) por otro aglutinante. En

8590

vista de que ningún experto en la materia habría actuado de esta manera, el presente invento entraña una actividad inventiva.

5. Finalmente, el Examinador reconoce que el análisis de patentabilidad en otros países puede servir como “guía”, pero que tales resultados no tienen carácter vinculante para la Oficina Colombiana de Patentes.

El solicitante coincide totalmente con la opinión del Examinador. Sin embargo, cabe resaltar que dos de las oficinas más grandes del mundo y con mayor experiencia en patentes, a saber la Oficina Europea de Patentes (EPO) y la Oficina de Patentes de los Estados Unidos (USPTO), han determinado que la presente invención entraña una actividad inventiva. Teniendo en cuenta que el modelo de evaluación de la actividad inventiva en la USPTO y EPO no difiere del empleado en la Oficina Colombiana de Patentes, cabe considerar que la “guía” proporcionada por otras oficinas de patentes a la que alude el Examinador al final de su informe aparenta ser muy apropiada y digna de ser considerada en el presente caso.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

7. En el evento que el el Despacho considere que persiste una o más reivindicaciones que no cumplen con algún requisito de patentabilidad, solicito emita un nuevo examen de patentabilidad para atender apropiadamente tales consideraciones.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;

591
Q

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Gránulos caracterizados porque comprenden:
 - i) un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde dichos gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona; y opcionalmente
 - ii) uno o más excipientes,y porque tienen una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p, en relación al contenido inicial de dicho estrógeno, después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).
2. Los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizados porque el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona o mezclas de los mismos.
3. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el estrógeno es el etinilestradiol.
4. Los gránulos acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque la ciclodextrina se selecciona del grupo formado por α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y los derivados de estos compuestos.
5. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque la ciclodextrina es β -ciclodextrina o sus derivados.
6. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el estrógeno se encuentra en una cantidad respecto de la ciclodextrina tal que la relación molar entre el estrógeno y la ciclodextrina es de 2:1 a 1:10.
7. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

caracterizados porque comprenden, además, uno o más agentes terapéuticamente activos.

8. Los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 7, caracterizados porque el (o los) agente(s) terapéuticamente activo(s) es un progestágeno.

9. Los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizados porque el progestágeno se selecciona del grupo formado por drospirenona, levonorgestrel, norgestrel, gestodeno, dienogest, acetato de ciproterona, noretisterona, acetato de noretisterona, desorgestrel y 3-ceto-desorgestrel.

10. Los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizados porque el progestágeno es la drospirenona.

11. Los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizados porque la drospirenona está micronizada.

12. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el o los excipientes se eligen del grupo formado por almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y maltodextrina.

13. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el complejo está micronizado.

14. Los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque comprenden, además, un antioxidante.

15. Un proceso para manufacturar los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de:

- i) obtener un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina;
- ii) cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador;
- iii) aplicar un líquido en el complejo cargado y el o los excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tienen una humedad

X 593

relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C.

16. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 15, caracterizado porque la humedad relativa de los gránulos no excede el 55%, cuando es determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C.

17. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizado porque la humedad relativa de los gránulos no excede el 45%, cuando es determinada a una temperatura comprendida entre 20°C y 40°C.

18. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque la humedad relativa de los gránulos no excede el 40%, cuando es determinada a una temperatura comprendida entre 20°C a 40°C.

19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, caracterizado porque el estrógeno se selecciona del grupo formado por en etinilestradiol (EE), estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona y sulfato de estrona o mezclas de los mismos.

20. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 19, caracterizado porque el estrógeno es el etinilestradiol.

21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 20, caracterizado porque el o los excipientes se eligen del grupo formado por almidón, celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y maltodextrina.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03 059764

Clasificación Internacional (IPC): A61K47/48; A61K31/565.

Concepto Técnico No. 4134

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 26 a 84 como se radico inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 85 a 91 como se radicó inicialmente.
Folios: 103 a 112 Primera Modificación (en fase internacional).
Folios: 520 a 524 Segunda Modificación.
Folios: 591 a 593 Tercera Modificación.

Oposiciones: Folios: 247 a 258
Gynopharm. Luis Fernando Alarcón.

Prioridad: Folios: 162 a 202 (20-12-2000, US60/256,454).
Folios: 210 a 231 (20-12-2000, EP006010135.6).

Respuesta del solicitante Folios: 512 a 519. Primera respuesta.
Folios: 583 a 590 Segunda respuesta

Documentos solicitados por Art 46: Folios : 499 a 511.

Documentos aportados por el solicitante: Folios 525 a 565.

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 591 a 593.

Objeto de la invención

Título de la solicitud: Composiciones de complejos de estrógeno-ciclodextrina.

Reivindicaciones 1 a 14: Gránulos de estrógeno-ciclodextrina.

Reivindicaciones 15 a 21: Un proceso para manufacturar los gránulos de acuerdo con la Reivindicación 1.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina que mejoren la estabilidad del complejo y el estrógeno libre y que a su vez aseguran su uniformidad de contenido a bajas dosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona gránulos y un procedimiento para prepararlos que comprenden complejos entre un estrógeno y una ciclodextrina fabricados por granulación, libres de PVP.

Análisis de la oposición presentada por Gynopharm el 07-02-2005

Argumentos de la oposición.

El solicitante en su alegato tiene en cuenta los siguientes documentos:

EP0349091. Revela una composición farmacéutica igual a la de la solicitud que comprende estradiol y/o progesterona y dimetil-beta-ciclodextrina. Algunos preservativos pueden ser adicionados a la composición. Por lo tanto la presente solicitud a la luz este documento carece de novedad.

US4727064. Define las mejoras en la solubilidad en composiciones farmacéuticas, mezclándolas con ciclodextrinas con el fin de mejorar propiedades farmacocinéticas. Estas composiciones son utilizadas para hormonas sexuales como el estradiol, progesterona y testosterona. De manera que la novedad de la presente solicitud objeto de la oposición se afectada por este documento.

EP0579435 Esta anterioridad revela composiciones que comprenden varias sustancias además de hidroxipropilbetaciclodextrina y polímeros como CMC y PVP. Por lo tanto dicho documento también relaciona un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina

WO0021570 Esta anterioridad relaciona composiciones que comprende al menos un gestageno, tal como el etinilestradiol y una ciclodextrina como la betaciclodextrina. El método descrito según D4 comprende una fase de granulación. Por lo tanto se demuestra que el objeto de la presente solicitud no es nuevo frente a este documento.

US5798338. En este documento se define un método y composiciones farmacéuticas para reducir la degradación por oxidación del 17 alfa etinilestradiol comprendiendo un combinado de estradiol con una cantidad eficaz de ciclodextrina. Se describen medicamentos sólidos que contienen hormonas sexuales esteroideas, que se caracterizan porque contienen clatratos de ciclodextrina en polvo de estos principios activos. Este documento relaciona un complejo entre un estrógeno tal como un estradiol y una ciclodextrina igual a lo que se pretende en la actual solicitud. Por lo tanto este documento afecta la Novedad de la solicitud.

A partir de dichas anterioridades es posible deducir que cualquier persona versada en la materia puede combinar los métodos proporcionados y conformar una composición que comprende un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina en una preparación granulada en las proporciones indicadas. La combinación de ciclodextrinas con estrógenos es ampliamente conocida en la técnica. Por lo tanto dichos documentos afectan la altura inventiva de la solicitud.

Por lo tanto la solicitud carece de novedad, altura inventiva y aplicación industrial.

Respuesta del solicitante al opositor (folios 357-358)

El solicitante basa sus argumentos de acuerdo al informe relativo al Examen preliminar Internacional en donde se reconoce la novedad y el nivel inventivo del pliego reivindicatorio. También basa sus argumentos basado en las comunicaciones emitidas por las oficinas de patentes de Estados Unidos y la patente Peruana donde se reconoce la novedad y el nivel inventivo de la solicitud.

En cuanto al examen preliminar se citan los documentos EP03490941, US4727064, EP0579435, WO0021570, D5 FRIDRIKSDOTTIR ET AL (1996), PHARMAZIE 51, 39-42, D6 : LOFTSSON ET AL.(1994) INT J. PHARM 110, 169-177, Y D7 US5798338. Este reporte establece claramente que el objeto reivindicado en el presente invento exhibe propiedades que solas o en combinación no parecen ser habido sugeridas en el arte previo. Por lo tanto el objeto de la invención es novedoso.

Respecto a la altura inventiva D7 es el documento del estado de la técnica más cercano. El problema que se pretende resolver es la necesidad de mejorar más la estabilidad del estrógeno en complejos de estrógeno ciclodextrina. La solución que brinda el solicitante es restringir o minimizar la cantidad de excipientes que tienen potenciales de oxidación superiores o similares al de la PVP, lo cual no parece sugerido en el arte previo. Por lo tanto se reconoce la altura inventiva de la actual solicitud.

Por lo tanto este informe contradice las afirmaciones del opositor y la solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad.

Respuesta del examinador a los argumentos expuestos por el opositor y el solicitante.

En este punto el examinador realiza primero un análisis más exhaustivo de los documentos expuestos por el opositor para dar mayor claridad a la respuesta.

El documento D1 habla de una composición farmacéutica que comprende estradiol y/o progesterona y dimetil- β -ciclodextrina para administración nasal, la cual puede contener agentes conservantes, la cual puede ser administrada en forma de solida liquida o semisólida. (Ver folio 268, página 4, líneas 21-22) (no por vía oral).

El documento D2 habla de composiciones farmacéuticas que comprenden entre otros ingredientes activos hormonas como estradiol, progesterona y la testosterona. Dichas composiciones pueden ser administradas como tabletas por via oral o bucal que son hechas por compresión directa (Ver folio 277, columna 2, líneas 59-61, Folio 280, columna 7, ejemplo 5)

El documento D3 divulga composiciones farmacéuticas que comprenden complejos diversos principios activos (entre ellos estrógenos) con ciclodextrinas y un agregado adicional de polímero el cual se encuentra en un proporción de 0.01% a 0.5% p/v entre los polímeros se encuentran la (Carboximetilcelulosa, Polivinil pirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa). El documento enseña también que la cantidad de polímero debe ser suficiente para conseguir el máximo efecto . Un exceso de ese polímero puede disminuir el efecto solubilizante, estabilizante y complejante deseado. (Ver folio 290, página 9 , líneas 41-49). Las composiciones pueden ser administradas por vía oral (tabletas, sellos, cápsulas, píldoras, polvos (Ver folio 292, página 11, líneas 2-6).

El documento D4 WO0021570 divulga composiciones que comprenden etinilestradiol y una ciclodextrina. El método para producir la formulación comprende omitir el paso de la granulación y comprimir directamente en forma de tabletas (Ver folio 341, página 16, líneas 19-22)

El documento D7 US 5798338 divulga composiciones formadas por un complejo de estrógenos- ciclodextrinas, que son administradas en forma solida (granulado

ejemplo 3, Ver folio 352, columna 3, dichas composiciones presentan PVP en su formulación para formar tabletas). También divulga en el ejemplo 4 (Folio 352, columna 3 y columna 4 líneas 1-2) que las tabletas obtenidas son por compresión directa , y dentro de su formulación no se utiliza PVP.

En este caso para responder al opositor, los documentos enunciados aquí no afectan la novedad de la solicitud ya que no se habla de composiciones estrógeno-ciclodextrina en forma de gránulos sin contener o contener en lo mínimo dentro de su formulación PVP.

Sin embargo el solicitante acierta en que a partir de las anterioridades el objeto de la invención puede derivar de manera evidente ya que:

- Primero: La mayoría de formulaciones descritas no contemplan el uso del PVP dentro de ellas (D1-D2, D4).

- Segundo: En el caso de D3 en donde se utiliza el PVP dentro del complejo, sugiere que la cantidad de dicho polímero debe ser suficiente para no afectar su efecto solubilizante, estabilizante y complejante. Las cantidades se encuentran dentro del rango reclamado en la actual solicitud.

- Tercero: El documento del estado de la técnica más cercano es el denominado D7 (US 5798338) (documento llamado D1 en el presente análisis de patentabilidad) el cual sugiere formulaciones para compresión directa en donde no se utiliza la PVP dentro de su formulación.

Tal como lo afirma el opositor, dentro del estado de la técnica se divulga ampliamente composiciones que comprenden complejos de ciclodextrina-estrógenos sin utilizar PVP. En este caso y tomando en cuenta el documento D7(equivalente al documento D1 del presente análisis de patentabilidad) este Despacho admite la falta de nivel inventivo de la solicitud , ya que con base a las enseñanzas de dicho documento el experto en la materia hubiera podido desarrollar otras formulaciones como la actualmente reclamada , simplemente eliminando la PVP dentro de la formulación expuesta en el ejemplo 3 de D7 de acuerdo a la enseñado en el ejemplo 4 del mismo documento. En este caso específico la persona experta en la materia puede desarrollar a partir de las composiciones farmacéuticas conocidas otras formas de presentación de dichas composiciones en donde “la selección de excipientes” los cuales son ampliamente conocidos dentro del ámbito farmacéutico no puede ser considerado como algo que represente una actividad inventiva.

Por último esta Oficina no comparte la opinión del solicitante en cuanto a que por el hecho de que en el Examen preliminar Internacional se reconoce la novedad y el nivel inventivo de la actual solicitud, sea determinante para que dicha solicitud sea concedida, ya que el análisis de patentabilidad de una invención se debe realizar para cada caso en concreto, en consideración a sus antecedentes y a la legislación vigente en el momento y lugar en el que se efectúe. Por lo cual el hecho de que el análisis de patentabilidad realizado por otra oficina o país le determine novedad y nivel inventivo no determina que el análisis de patentabilidad en otro se asuma como propio, ya que cada país es autónomo a efectos del examen de patentabilidad de una invención que se someta a su jurisdicción.

Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 04-04-2002, 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:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación.
D1	US5798338	SOLID DOSEGE FORMS THAT CONTAIN CLATHRATES OF 17 α -ETHINYL ESTRADIOL.	25-08-1998.

D1 (Folios 350 a 352), divulga formas farmacéuticas sólidas (gránulos, polvo, tabletas) de complejos de estrógeno-ciclodextrina.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 reclama:

Gránulos caracterizados porque comprenden:

- i) Un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina, donde dichos gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona; y opcionalmente
 - ii) Uno o más excipientes,
- Y porque tienen una estabilidad tal que dicho estrógeno se encuentra en una cantidad de al menos 85% p/p, en relación al contenido inicial de dicho estrógeno, después de un almacenamiento por 12 meses a 40°C y 75% de humedad relativa (RH).

D1 (ejemplo 4, Folio 352, columna 3 y 4) divulga una composición, en forma de polvo, que comprende un complejo de estrógeno-ciclodextrina, lactosa, CMC y estearato de magnesio, con las cuales se pueden evitar los inconvenientes observados, al menos en gran parte, especialmente en la preparación y almacenamiento de formas farmacéuticas que contienen bajas dosis de hormonas sexuales, (folio 351, columna 1, líneas 21-24 y 28-31).

La solicitud se diferencia de D1, en que la composición obtenida del complejo estrógeno-ciclodextrina, está en forma de gránulos.

El efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina, alternativas a las de D1, en forma de gránulos.

El problema técnico objetivo de esta solicitud es como obtener composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina, alternativas a las de D1, en forma de gránulos.

Dado que D1, también divulga composiciones en forma de gránulos (folio 352, columna, ejemplo 3), para el experto en la materia, es obvio adecuar la formulación divulgada en el ejemplo 4, con lo enseñado por el ejemplo 3 y de acuerdo a lo divulgado en la Encyclopedia of pharmaceutical technology (volumen 16, páginas 363 a 387, de los folios 566 a 576), sobre la granulación Húmeda, donde se enseña que para obtener formulaciones por este método de preparación, se deben controlar los parámetros del proceso (folio 575, pg 380); además de poder utilizar otro tipo de aglutinantes, (como el almidón, folio 573, pg 372 de la enciclopedia, el cual es el utilizado en la presente solicitud de invención

ver folio 69), para llegar a los gránulos reclamados. Lo anterior corresponde a la práctica común en los estudios de preformulación de productos farmacéuticos).

Concluyéndose que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 14, es obvia y no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 15 dice: Un proceso para manufacturar los gránulos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de:

- i) Obtener un complejo entre un estrógeno y una ciclodextrina.
- ii) Cargar el complejo y uno o más excipientes en un granulador.
- iii) Aplicar un líquido en el complejo cargado y el o los excipientes bajo condiciones de granulación, de modo de obtener gránulos que tiene una humedad relativa que no excede el 60%, determinada a una temperatura comprendida entre 20° C y 40°C.

El proceso reclamado en la reivindicación 15 que consiste en un proceso de granulación por lecho fluido para obtener composiciones farmacéuticas como la reclamada en la presente solicitud (composición en forma granular de un complejo de estrógeno-ciclodextrina) no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en la materia, ver D1 (Folio 352, ejemplo 3, líneas 34-35) y granulación húmeda (folio 575, etapas en el proceso tradicional de granulación húmeda y diagrama). Por lo tanto la reivindicación 15 y sus dependientes 16 a 21 carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante.

"1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al primer examen de fondo en el que se han realizado los siguientes cambios:

- *La reivindicación 1 fue limitada a los gránulos propiamente dichos. Es decir, la presente solicitud se refiere ahora a los productos intermedios (es decir, los gránulos) y ya no está más dirigida a la preparación final tal como una tableta que contiene los gránulos;*
- *Adicionalmente, en la reivindicación 1 se especificó que los gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona.*
- *La reivindicación 15 (antigua reivindicación 19) se encuentra dirigida a un proceso para preparar gránulos.*
- *Se eliminaron las reivindicaciones 6, 7, 8 y 15.*

Valga la pena anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondientes a la divulgación contenida en la solicitud inicial."

2. a- El examinador encuentra que la Reivindicación 7 no es clara, puesto que reclama la misma materia contenida en la reivindicación 6.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la reivindicación 7 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado.

3. a- El examinador argumenta en su respuesta a mis argumentos al primer examen de fondo que en la reivindicación 1 no se excluye el uso de PVP, tal y como se encuentra redactada.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que en la nueva

reivindicación 1 se incluyó la frase "donde dichos gránulos se encuentran libres de polivinilpirrolidona."

A las aclaraciones anteriores se responde, que se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio.

4. a- i) " El examinador insiste en que la patente US5798338 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 18 y el nivel inventivo de las Reivindicaciones 19 a 25.

El examinador argumenta que D1 divulga una composición farmacéutica que comprende un preparado granulado que contiene un complejo entre un estrógeno (Ethinilestradiol) y una ciclodextrina (β -ciclodextrina) y uno o más excipientes, concluyendo que todas las características esenciales de la presente solicitud (descritas en las reivindicaciones 1 a 18) se encuentran anticipadas por el arte previo y carece de novedad".

Respecto a la falta de novedad, esta oficina observa que con el nuevo capítulo reivindicatorio, la composición en forma de gránulos, sí es nueva.

"Adicionalmente el examinador encuentra que el proceso de fabricación descrito en la reivindicación 19 es un proceso de granulación por lecho fluido para obtener composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina que no está conformado por pasos sorprendentes para el experto en el arte, por lo que carece de nivel inventivo.

b) En respuesta a mis argumentos al primer examen de fondo, el Examinador anexa el documento " Enciclopedia of pharmaceutical technology" volumen 16 , páginas 363 a 387, y establece que en dicho documento se enseña que para las formulaciones de granulación en húmedo se puede usar , además del PVP , otro tipo de aglutinantes como el almidón, utilizado en la presente invención.

El examinador concluye que para la persona versada en la materia era fácil establecer – gracias a estudios de estabilidad- que la formulación del ejemplo 4 de D1 es más estable que la formulación del ejemplo 3 de D1 gracias a la ausencia de PVP, y por tanto, usar esta enseñanza para obtener una composición farmacéutica del complejo estrógeno-ciclodextrina en forma de gránulos utilizando almidón como aglutinante, eliminando el PVP y controlando las condiciones de humedad relativa (práctica común en los estudios de preformulación) con el fin de obtener una formulación más estable, garantizando adicionalmente uniformidad de contenido debido al proceso de granulación".

Se reitera que para el experto en la materia es una práctica común en los estudios de preformulación en el ámbito farmacéutico, realizar estudios de estabilidad en las formulaciones en el estado de la técnica y determinar que si la formulación del ejemplo 4 de D1 es más estable, que la formulación granular del ejemplo 3 de D1 por la ausencia de PVP, en este caso podría utilizar el almidón de la formulación del ejemplo 3 de D1 como agente aglutinante durante el proceso de granulación húmeda, eliminar el PVP y adicionalmente controlar las condiciones medioambientales (humedad relativa y temperatura) y así obtener la composición farmacéutica del complejo estrógeno -ciclodextrina en forma de gránulos reclamada la cual sería más estable y garantizaría también su

uniformidad de contenido, como ya es conocido para el experto en la materia, mediante el proceso de granulación húmeda, el cual provee uniformidad de contenido a las formulaciones en donde el principio activo se encuentra presente en dosis muy bajas (folio 576, pg 387, ventajas de la granulación húmeda).

b) i) "Con base a las enmiendas realizadas al capítulo reivindicatorio, cabe concluir que el nuevo pliego reivindicatorio, dirigido a gránulos libres de PVP que presentan una estabilidad sorprendente en condiciones definidas de temperatura y humedad relativa, es novedoso frente a lo divulgado en la patente US 5798338 (D1)".

Se acepta que la reivindicación 1, del nuevo capítulo reivindicatorio, es novedosa frente a D1.

ii) "En cuanto al nivel inventivo de la presente invención, es importante aclarar que tal como se indica más arriba, la invención se refiere a los gránulos per se. Tales gránulos pueden ser procesados aun más para formar tabletas, o bien para ser empleados "tal cual están" si se los introduce en cápsulas de gelatina".

"El solicitante coincide con el Examinador en que la patente US5798338 (D1) constituye el arte previo más cerca, pues se refiere a la preparación de composiciones estables que contienen estrógeno. Además D1 también describe gránulos que contienen complejos de inclusión entre una ciclodextrina- estrógeno".

"Dado que las reivindicaciones de la presente solicitud han sido limitadas a los gránulos propiamente dichos, resulta evidente que el objeto de los presentes inventores no era mejorar todos los aspectos de las enseñanzas reveladas en D1, sino solamente mejorar el aspecto divulgado en D1 referente a los gránulos".

Se aclara que el objeto de la presente solicitud era proporcionar gránulos que comprenden complejos entre un estrógeno y una ciclodextrina, libres de PVP y no el de solamente mejorar el aspecto divulgado en D1, referente a los gránulos.

"Por consiguiente, para evaluar apropiadamente el mérito inventivo hay que partir del ejemplo 3 de D1, Este ejemplo 3 revela la manufactura de gránulos que contienen un complejo de inclusión entre etinilestradiol y β -ciclodextrina. Los gránulos del ejemplo 3 también contienen aproximadamente 5% de p/p de polivinilpirrolidona (PVP), comúnmente empleada como aglutinante".

"Ciertamente el ejemplo 4 de D1 divulga la manufactura de una tableta libre de PVP preparada por compresión directa (no son gránulos). Sin embargo, dado que el presente invento está dirigido a los gránulos propiamente dichos, el experto en la materia no tomaría en cuenta la composición el polvo del ejemplo 4. Evidentemente el experto en la materia se vería motivado a seguir las enseñanzas del ejemplo 3 a fin de obtener información respecto de los excipientes que deben ser utilizados en un proceso de granulación etc."

"Considerando que el nuevo pliego reivindicatorio que se acompaña está dirigido a los gránulos propiamente dichos y que por consiguiente, se diferencia aún de las enseñanzas del ejemplo 4 de D1, el solicitante

sostiene que los comentarios del Examinador referentes a dicho ejemplo 4 de D1 carecen de fundamento en vista de las enmiendas practicadas. Aún así, el solicitante considero apropiado referirse a los argumentos presentados por el Examinador en su informe, a fin de despejar cualquier duda referente al mérito inventivo de la presente solicitud de patente”.

Respecto a la forma de evaluación del nivel inventivo, esta oficina aclara, que se reitera lo antes admitido por el solicitante: *“El solicitante coincide con el Examinador en que la patente US5798338 (D1) constituye el arte previo más cerca, pues se refiere a la preparación de composiciones estables que contienen estrógeno. Además D1 también describe gránulos que contienen complejos de inclusión entre una ciclodextrina- estrógeno”.* Y así mismo se aclara que se tomó el ejemplo 4 (Folio 352, columna 3 y 4), como composición más cercana a la reclamada, porque aunque esta está en forma de polvo y no en gránulos (como la reclamada), comprende un complejo de estrógeno-ciclodextrina, lactosa, CMC y estearato de magnesio y no contiene Polivinilpirrolidona (PVP); además mediante la composición ya divulgada, ya se podían evitar los inconvenientes observados especialmente en la preparación y almacenamiento (uniformidad de contenido a muy bajas dosis del principio activo y a buena estabilidad) de formas farmacéuticas que contienen bajas dosis de hormonas sexuales,(folio 351, columna 1, líneas 21-24 y 28-31).

“En primer lugar, el solicitante no puede entender porque el Examinador hace tanto hincapié en las formulaciones C y D de la tabla 1.3 de la presente solicitud de patente. El examinador argumenta correctamente que tanto los gránulos que contienen estrógeno como las tabletas que contiene estrógeno y que fueron preparadas por compresión directa resultaron estables en ausencia de PVP. Lo que el solicitante no entiende es porque esta información adicional es empleada por el Examinador en detrimento de la invención”.

Se aclara que lo afirmado por el examinador en el 2º artículo 45, fue una comparación entre las fórmulas D (compresión directa) y E (la formulación granular de la actual solicitud), y se concluyó que los datos de estabilidad de las dos formulaciones, son equivalentes (Ver folio 64, tabla 1.3), lo mismo que los productos de degradación formados en cada uno de ellas (Ver folio 65 y 66 tablas 2.1 y 2.2).

“Ni la presente solicitud de patente, ni el documento D1 brindan información o sugerencia alguna respecto al impacto de la polivinilpirrolidona (PVP) sobre la estabilidad de las tabletas preparadas por compresión directa. El ejemplo 4 de D1 ilustra una tableta libre de PVP que fue preparada por compresión directa. La tableta se define como estable, aunque su estabilidad no fue demostrada. Los inventores de la presente solicitud corroboraron que tal tableta libre de PVP y preparada por compresión directa era efectivamente estable. Sin embargo no sabemos si la tableta de este tipo que contiene PVP es de hecho inestable. Ni el documento D1 ni los inventores del presente invento han investigado este efecto”.

Se responde que efectivamente en D1, el ejemplo 4 ilustra una tableta libre de PVP que fue preparada por compresión directa, en donde dicha la tableta se define como estable (aunque no se presentan datos); y que si los inventores del presente invento no han investigado este efecto (estabilidad) en la tableta preparada por compresión directa, que sí contiene PVP, es porque no era el objetivo de la presente invención.

"Así mismo el solicitante disiente respetuosamente del Examinador cuando analiza lo que el Experto en la materia habría hecho. Desde el punto de vista del solicitante, el examinador realiza un análisis ex post facto del invento que es inaceptable y distorsiona su evaluación de la actividad inventiva".

Se aclara que lo que el experto en la materia, enfrentado al problema de como obtener composiciones farmacéuticas de un complejo estrógeno-ciclodextrina, alternativas a las de D1, en forma de gránulos, es una práctica común en los estudios de preformulación en el ámbito farmacéutico (adecuación de composiciones), en donde se cambió el PVP por el almidón de la formulación del ejemplo 3 y adicionalmente se controlaron las condiciones medioambientales (humedad relativa y temperatura) para í obtener la composición farmacéutica del complejo estrógeno -ciclodextrina en forma de gránulos, la cual sería más estable y garantizaría también su uniformidad de contenido, como ya es conocido para el experto en la materia, mediante el proceso de granulación húmeda, el cual provee uniformidad de contenido a las formulaciones en donde el principio activo se encuentra presente en dosis muy bajas (folio 576, pg 387, ventajas de la granulación húmeda).

"Para el experto en la materia es obvio que al realizar sus estudios de estabilidad en las formulaciones en el estado de la técnica y determinar que si la formulación del ejemplo 4 de D1 es más estable que la formulación del ejemplo 3 de D1 por ausencia de PVP, podría utilizar el almidón..."

"En primer lugar , queremos destacar que el nuevo pliego reivindicatorio que se acompaña no motivaría en absoluto al experto en la materia a prestar atención a las enseñanzas del ejemplo 4 de D1 pues este ejemplo está dirigido a una composición que es muy diferente a los gránulos reivindicados en la presente invención".

Se reitera que se tomó el ejemplo 4 (Folio 352, columna 3 y 4), como composición más cercana a la reclamada, porque aunque esta está en forma de polvo y no en gránulos (como la reclamada), comprende un complejo de estrógeno-ciclodextrina, lactosa, CMC y estearato de magnesio y no contiene Polivinilpirrolidona (PVP); además mediante la composición ya divulgada, ya se podían evitar los inconvenientes observados especialmente en la preparación y almacenamiento (uniformidad de contenido a muy bajas dosis del principio activo y a buena estabilidad) de formas farmacéuticas que contienen bajas dosis de hormonas sexuales, (folio 351, columna 1, líneas 21-24 y 28-31).

"En segundo lugar, el solicitante no alcanza a entender porque el experto en la materia conduciría ensayos de estabilidad con los gránulos que contienen PVP y que se describen en el ejemplo 3, de D1. Para ello, el técnico en la materia debería ignorar lo divulgado en el documento D1. El solicitante no encuentra motivo alguno por el cual el experto en la materia debiera desconfiar de las enseñanzas del documento D1".

Se aclara que el experto en la materia conduciría estudios de estabilidad en las formulaciones en el estado de la técnica ejemplos 4 y 3 de D1, porque es el arte previo más cercano del cual partió (como lo ha admitido el solicitante).

"Por ejemplo, en la columna 1, líneas 21 a 24, del documento D1 se explican los problemas observados en las formulaciones del arte previo:

Durante el almacenamiento de tales preparaciones de bajas dosis, también se observa adicionalmente una reducción en la concentración del agente activo que, en la mayoría de los casos, se produce como resultado de las reacciones oxidativas de degradación del ingrediente activo”.

Luego el documento D1 explica como el invento allí descrito resuelve este problema (columna 1, líneas 28 a 33).

“ Se ha descubierto que se pueden evitar, al menos en gran medida, los inconvenientes que se observan, en particular, durante la preparación y el almacenamiento de formas de dosificación que contienen hormonas sexuales esteroideas en bajas dosis, si se preparan formas de dosificación que contienen clatratos de ciclodextrina en polvo de estos ingredientes activos”.

“En las Reivindicaciones 1 y 11 del documento D1 se enfatiza esta enseñanza, es decir el hecho de que los complejos divulgados le confieren estabilidad a las hormonas sexuales, en particular al etinilestradiol”.

“Las Reivindicaciones 1 y 11 de D1 se refieren a una composición farmacéutica y a un método para preparar una composición farmacéutica, respectivamente, en donde la cantidad de β -ciclodextrina es efectiva para reducir la degradación oxidativa del etinilestradiol”.

Se acepta que todo lo mencionado antes es cierto y se refiere al objeto de la invención (D1) (problema planteado y la solución presentada a dicho problema).

“Por consiguiente, la esencia del invento divulgado en D1 se basa en que los inventores de D1 pudieron preparar exitosamente composiciones estables que contienen estrógeno (independientemente si fueron preparadas por compresión directa o por granulación) mediante la formación de un complejo entre el estrógeno y una ciclodextrina. Por ende, el experto en la materia consideraría, desde un principio, que los gránulos descritos en D1 son estables. El problema de estabilidad que descubrieron los presentes inventores no se divulga en D1 ni en ningún otro documento del arte previo”.

“La invención reivindicada podría parecer obvia una vez que el problema ha sido reconocido. Sin embargo, y tal como se explicó más arriba, el técnico en la materia debería haber desafiado y contrariado las enseñanzas del documento D1 con el fin de descubrir el problema. Esto entraña una actividad inventiva”.

De acuerdo a lo mencionado por el solicitante, esta oficina reconoce que la esencia del invento divulgado en D1 se basa en que los inventores de D1 pudieron preparar exitosamente composiciones estables que contienen estrógeno (independientemente si fueron preparadas por compresión directa o por granulación) mediante la formación de un complejo entre el estrógeno y una ciclodextrina y que el solicitante proporcionó otros gránulos, ahora reclamados (que no contienen Polivinilpirrolidona, PVP, sino almidón, ejemplo 5, folio 69 de la descripción) que también son estables; por lo tanto se confirma que la presente solicitud, proporcionar composiciones farmacéuticas, en forma de gránulos, de un complejo estrógeno-ciclodextrina, alternativas, a las ya divulgadas. Concluyéndose que la solución propuesta al problema técnico planteado en esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 14, es obvia y no tiene nivel inventivo.

Tal como se mencionó más arriba, el Examinador citó un extracto de un libro de textos sobre tecnología farmacéutica. Según el criterio del Examinador, este documento sustenta el argumento de que el técnico en la materia habría reemplazado la PVP por otro agente aglutinante. Nuevamente, el solicitante disiente respetuosamente con el Examinador. Más aún y tal como se discutirá en detalle a continuación, el solicitante opina que las enseñanzas del libro de textos citado por el examinador alejan al experto de la materia de la presente invención.

Si bien el Examinador sostiene que las enseñanzas del libro de textos sustentan su argumento de que el experto en la materia habría reemplazado la PVP por otro aglutinante en su informe simplemente argumenta que el experto en la materia podría haber actuado así en virtud de las enseñanzas de este libro de textos. Textualmente, el Examinador indica que en dicho libro de texto "se enseña que para las formulaciones de granulación húmeda además de PVP se puede tener otro tipo de aglutinantes...(énfasis nuestro)

Se aclara que documento (Encyclopedia of pharmaceutical technology . volumen 16, páginas 363 a 387 , de los folios 566 a 576), sobre la granulación Húmeda, donde se enseña que para obtener formulaciones por este método de preparación, además del PVP se pueden utilizar otro tipo de aglutinantes como el almidón, el cual es el utilizado en la presente solicitud de invención (ver folio 69)

De la lectura detallada del extracto del libro de textos citado por el Examinador, los autores explican que el almidón era el aglutinante más empleado en el pasado. Por consiguiente, ya en el año 1997 (el año de publicación del libro de textos), es decir, tres años antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente, al almidón no se encontraba dentro del grupo de los aglutinantes más elegidos.

Esta afirmación no es acertada, porque la referencia del texto mencionado sigue enseñando el uso del almidón (polímero natural) y de la polivinilpirrolidona, PVP (como polímero sintético) como aglutinantes (folio 573, pg 372)

En la página 373, tercer párrafo del libro de textos, los autores discuten las propiedades que tiene el PVP como aglutinante:

"El aglutinante más empleado es probablemente la PVP. Es inerte y tiene la ventaja de...(énfasis nuestro)

Por consiguiente, el libro de textos citado por el Examinador simplemente indica que los gránulos pueden ser preparados empleando aglutinantes diferentes de la PVP. El libro de textos no sugiere la idea de que la PVP podría ser reemplazada ventajosamente por otro aglutinante, por ejemplo, debido a problemas de estabilidad relacionados con la PVP. Por el contrario, el libro de textos enseña que la PVP es el aglutinante comúnmente más empleado.

Se acepta que el libro de texto citado por el Examinador no sugiere la idea de que la PVP podría ser reemplazada ventajosamente por otro aglutinante, pero sí indica claramente que los gránulos pueden ser preparados empleando aglutinantes diferentes de la PVP, como el almidón, que es el utilizado en los gránulos de la presente solicitud; y así se comprueba que estas adecuaciones, para obtener una

composición nueva, hace parte de los estudios de preformulación realizados por el experto en la materia y no tiene nivel inventivo.

Por ende, a fin de arribar al presente invento, el experto en la materia debería haber decidido ignorar concientemente las enseñanzas del documento de D1 y llevar a cabo ensayos de estabilidad de una composición granulada definida como estable en D1. Luego, el experto en la materia debería haber decidido reemplazar el aglutinante más comúnmente usado PVP por otro aglutinante. En vista de que ningún experto en la materia habría actuado de esta manera, el presente invento entraña una actividad inventiva.

Se aclara nuevamente que, realizar adecuaciones de formulaciones, hace parte de los estudios de preformulación realizados, como una práctica común por el experto en la materia en el ámbito farmacéutico, y no tiene nivel inventivo.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 21 (folios 591 a 593)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 4134	EXAMINADOR TECNICO Código No.202078
---------------------------	--