

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048024- -00011-0000

Fecha: 2008-07-10 13:47:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO

|            |            |
|------------|------------|
| Radicación | 03-48024   |
| Trámite    | 002        |
| Evento     | 001        |
| Actuación  | 430        |
| Oficio     | No 9 1 9 6 |
| Folios     | 009        |

|                         |                                     |                               |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (fase nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
|                         |                                     | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |

No. Sol. Internacional: PCT/EP01/14307  
Fecha de Presentación Internal.: 06/12/2001

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

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 22 a 133 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 - 10. Folios 134 a 137 como se radicó inicialmente.
- 1.3. Prioridad: No se acepta, teniendo en cuenta que como se menciona en el folio 20 del examen preliminar de la oficina europea, la solicitud **EP00126847** con fecha de presentación 07/12/2000 - la cual se reclama como prioridad para la presente solicitud -, no es la que divulga por primera vez el objeto de la solicitud; ya que el mismo fue divulgado previamente en la solicitud **DE19925710** del mismo autor (*Dietrich, Rango et al*) con fecha de presentación 07/06/1999, y de

publicación 14/12/2000. Por lo tanto, la prioridad reclamada no es válida y el documento DE19925710 es considerado como parte del estado de la técnica. En consecuencia se toma como fecha base para realizar el análisis de patentabilidad la fecha de solicitud Internacional.

#### 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 205 a 214.

## 2. Objeto de la invención

• Título de la solicitud: **PREPARACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN INGREDIENTE ACTIVO DISPERSADO EN UNA MATRIZ.**

• La presente invención se refiere a una preparación para ingredientes activos, adecuada para producir un gran número de formas de dosis farmacéuticas; la cual contiene un ingrediente activo dispersado esencialmente de manera uniforme en una matriz excipiente, compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial y éster de ácido graso.

El **problema técnico** es el daño parcial en la funcionalidad y en el revestimiento (este último utilizado por la presencia de sabor desagradable y resistencia al jugo gástrico de algunos ingredientes activos) en formas farmacéuticas recubiertas – tales como píldoras – ; causada por el proceso ulterior de compresión, cuyo objetivo es la formación de dosis.

**Para solucionar este problema técnico**, la solicitud en estudio proporciona una preparación para ingredientes activos capaz de retener la funcionalidad deseada, capaz de ser procesada ulteriormente a un gran número de formas de proceso farmacéutico con daños insignificantes en dicha funcionalidad dada, que provea una liberación controlada del activo por el tamaño de partícula y composición de la matriz, y que adicionalmente proporcione resistencia al ácido – en el caso de ingredientes activos lábiles al ácido –, con buenas características de flujo, de compresión y con un suministro uniforme del ingrediente activo.

*Reivindicaciones 1 – 14, 16 - 21:* Una preparación y forma de dosis que contiene como ingrediente activo Roflumilast, dispersado en una matriz excipiente compuesta de uno o más excipientes seleccionados del grupo de alcohol graso, triglicérido, glicérido parcial, éster de ácido graso, por lo menos una parafina sólida, en forma de microesferas; y que puede estar en forma de suspensión, gel, tableta, polvo, capsula, solución y supositorio.

*Reivindicación 15:* Método para fabricar la preparación de la reivindicación 1.

• Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K47/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/16; A61K31/44.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de las reivindicaciones se encontró falta de claridad debido a que:

- *Reivindicación 14:* La preparación de la presente reivindicación se está caracterizando por su forma de obtención, es decir por un método de preparación; mas no por sus componentes y cantidades, los cuales si definen inequívocamente una preparación farmacéutica.
- *Reivindicación 18:* La forma de dosis de la presente reivindicación se está caracterizando por el resultado que se espera alcanzar de uno de sus excipientes - a saber causar la desintegración de la tableta -; mas no por sus componentes y cantidades, los cuales si definen inequívocamente una forma de dosis farmacéutica

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación internacional: 06/12/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose el siguiente documento más relevante:

| N° | Documento | Título                                                                                         | Fecha de Publicación |
|----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO0074654 | NOVEL PREPARATION AND ADINISTRATION FORM COMPRISING AND ACID-LABILE ACTIVE COMPOUND            | 14/12/2000           |
| D2 | ARTÍCULO* | In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor | Abril/2001           |

\* Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Apr; 297(1):280-90.

Anterioridad D1 en los folios 154 a 163 y D2 en los folios 215 a 216.

## 5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

### 5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- **La reivindicación 1** se refiere a una preparación en la cual un ingrediente activo seleccionado del grupo de Roflumilast, el óxido de N-Roflumilast y una sal farmacológicamente adecuada de Roflumilast y de su óxido N, es esencial y uniformemente dispersado en una matriz de excipientes compuesta de uno o más excipientes, seleccionados del grupo de:
  - i- alcohol graso (alcohol de cetilo, miristilo, laurilo, estearilo y mezclas de estos: **Reivindicaciones 12 y 13**),
  - ii- triglicérido,
  - iii- glicérido parcial (monoestearato, diestearato, monopalmitato, dipalmitato de glicerol y mezclas de estos: **Reivindicaciones 10 y 11**)
  - iv- éster de ácido graso.
 y donde la preparación está en la forma de microesferas con un tamaño de partícula entre 50 – 500 µm (**Reivindicaciones 8 y 9**).

Adicionalmente pueden estar presentes excipientes como polímeros y esteroides (**Reivindicación 3**), una parafina sólida (**Reivindicaciones 6 y 7**).

- **La reivindicación 7** se refiere a una preparación que contiene un compuesto activo dentro de: a) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un alcohol graso y al menos una parafina sólida; b) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un triglicérido y al menos una parafina sólida y c) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un éster de ácido graso y al menos una parafina sólida.
- **La reivindicación 15** se refiere a un método para fabricar la preparación de la reivindicación 1 que comprende la etapa de granular una solución o dispersión del ingrediente activo en la mezcla de los excipientes usando una boquilla vibratoria.
- **La reivindicación 17** se refiere a una forma de dosis farmacéutica – de acuerdo a la reivindicación 16 –, seleccionada del grupo de suspensiones, geles, tabletas, tabletas recubiertas, tabletas multicomponentes, tabletas efervescentes, tabletas de rápida desintegración, polvos en bolsas, capsulas, soluciones y supositorios; con uno o más excipientes (**Reivindicaciones 19 – 21**).

El nivel inventivo de dicha **formulación, dosis farmacéutica y método para su fabricación** se ve afectado por los siguientes documentos más cercanos encontrados en el Estado de la Técnica:

**D1** que es el estado de la técnica más cercano, enseña nuevas formas de administración que contienen un compuesto activo dentro de: a) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un **alcohol graso** y al menos una parafina sólida; b) una matriz compuesta por una mezcla de al menos un **triglicérido** y al menos una parafina sólida y c) una matriz compuesta por una

mezcla de al menos **un éster de ácido graso** y al menos **una parafina sólida** (Folios 154 – 156). Dichas formas de administración:

- Pueden ser tabletas de rápida desintegración, pero también puede estar en forma de suspensión, gel, tabletas recubiertas, tabletas multicomponentes, tabletas efervescentes, polvos en bolsas, cápsulas o supositorios (Folios 157, 164).
- Pueden estar en microesferas, con un tamaño de partícula entre 50 µm y 800 µm (Folio 156).
- Pueden contener excipientes adicionales en la matriz como polímeros y esteroides (Folios 163 - 164).

**D1** también enseña un proceso para la preparación de la forma de administración en microesferas, por producción de gotas de una solución o dispersión del ingrediente activo en al menos un excipiente por medio de una boquilla vibratoria (Folio 164).

Por otra parte, en los folios 158 a 162 se enseñan ejemplos que están totalmente comprendidos en el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio.

La formulación reivindicada en la cláusula 1, se diferencia de **D1** por la mención expresa del compuesto ROFLUMILAST y su óxido N como ingrediente activo en la preparación farmacéutica y el componente de matriz glicérico parcial.

Sin embargo, el efecto técnico conseguido por esta diferencia no se puede apreciar, ya que no se presentan estudios que demuestren la eficacia de la preparación farmacéutica con dicho ingrediente activo y componente de la matriz, ni su superioridad frente a otras composiciones con una matriz de excipientes similares, existentes en el estado de la técnica.

El problema técnico objetivo de la solicitud es cómo proporcionar una preparación farmacéutica que evite el daño parcial en la funcionalidad y en el revestimiento de formas farmacéuticas recubiertas.

**D2** enseña la eficacia in vivo de Roflumilast y su N-óxido, como un potente y selectivo inhibidor de la fosfodiesterasa PDE4.

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, una preparación farmacéutica que evite el daño parcial en la funcionalidad y en el revestimiento de formas farmacéuticas recubiertas; el experto en la materia podría obtener la preparación propuesta por la solicitud en estudio, al colocar el principio activo revelado en **D2** dentro de la matriz de excipientes de **D1**.

Por lo tanto, como no se presentan estudios que demuestren la eficacia de la preparación farmacéutica con dicho ingrediente activo y componente de la matriz, ni su superioridad frente a otras composiciones con una matriz de excipientes similares, existentes en el estado de la técnica; no se puede

evidenciar su ventaja comparativa ni el salto inventivo pretendido por el solicitante.

Así las cosas, tanto la formulación, dosis farmacéutica y método para su fabricación de las reivindicaciones 1 a 21, no pueden considerarse son inventivos.

## 6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| N° | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1 | WO0074654    | 1 - 21                     | Nivel inventivo      |
| D2 | Artículo*    | 1 - 21                     | Nivel inventivo      |

\* Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A, Beume R. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001 Apr; 297(1):280-90.

## 7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Una vez revisada la respuesta al concepto técnico N° 2253 del 07 de diciembre de 2007, se tuvo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio allegado por el solicitante, y se procedió a realizar nuevamente el análisis de patentabilidad del numeral 5, en donde se concluye que:

La preparación farmacéutica y proceso para su preparación de las reivindicaciones 1 a 21 no parece tener NIVEL INVENTIVO, toda vez que:

- El documento **WO0074654** ya proporcionaba una solución al problema técnico planteado en la solicitud en estudio, al proveer una forma de dosificación con una matriz que contiene los elementos característicos de la matriz de excipientes reivindicada, a saber un alcohol graso, un triglicérido y un éster de ácido graso.
- El hecho de elegir **uno** de los fármacos listados en el capítulo descriptivo como ingrediente activo: ROFLUMILAST - aduciendo su novedad -, no parece ser una característica técnica esencial de la invención, ya que no fue adicionada en el capítulo reivindicatorio inicial, lo cual demuestra que independientemente del fármaco a utilizar en la preparación farmacéutica, la característica técnica esencial de la invención es la composición de la matriz de excipientes, ya que esta última es la que proporciona la solución al problema en la solicitud, mas no el fármaco ROFLUMILAST incorporado en la preparación farmacéutica.
- No se demuestra cual es ventaja comparativa de adicionar este nuevo

componente en la preparación farmacéutica, ya que no se presentan estudios que demuestren la eficacia de la preparación farmacéutica reivindicada con dicho ingrediente activo (ROFLUMILAST), ni estudios comparativos que evidencien su superioridad frente a otras composiciones con una matriz de excipientes similares, existentes en el estado de la técnica. Por lo tanto, no se puede evidenciar el salto inventivo pretendido por el solicitante.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de División de Nuevas Creaciones

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

11 JUL. 2008

|                                  |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b> No. 1672 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código No. 202071 |
|----------------------------------|------------------------------------------------|