

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

77
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.



Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **03.106.164**
Asunto : Solicitud de patente para **"PREPARACIONES GRANULADAS DE GABOXADOL Y PROCESO DE GRANULACIÓN EN FUSIÓN PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO"**
Solicitante : **H. LUNDBECK A/S**
Fecha de Solicitud : 02 de diciembre de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **8525** notificado por fijación en lista del 13 de julio de 2007.

2. Mediante memorial de fecha 8 de octubre de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **8525**.

3. Mediante el Oficio No. **8525** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Para subsanar las objeciones que sobre claridad hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con 9 reivindicaciones en el cual se han hecho los cambios sugeridos por su

Despacho. Para estos efectos, se han efectuado las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio:

- La nueva reivindicación 1 establece por medio de un *Disclaimer* que el producto granulado fundido no contiene un polímero de éter de celulosa hidrofílico, con el fin de excluir expresamente esta materia del alcance de la reivindicación y esclarecer la diferencia existente entre la presente invención y el estado del arte citado por su Despacho. Este *Disclaimer* es introducido de acuerdo con las previsiones del Manual Andino de Patentes¹ que permite al solicitante efectuar esta modificación con el fin de superar, como en el presente caso, una objeción por novedad.
- la expresión "predominantemente" fue eliminada de las reivindicaciones 3 y 4.
- Por otro lado, mi representada considera que los términos "excipientes farmacéuticos convencionales" y "revestida" de la reivindicaciones 7 y 9 (antiguas reivindicaciones 15 y 17) son claros, toda vez que son términos ampliamente conocidos en el estado del arte, que antes que impedir a una persona versada en la materia llevar a cabo la invención, le permiten a la misma determinar el alcance de protección y además, están debidamente soportados por la descripción (ver páginas 6).
- Las antiguas reivindicaciones 6 a 10 y 12 a 14 se han eliminado del pliego reivindicatorio con lo que se superan las demás objeciones que por claridad formuló su Despacho.
- Finalmente, con el fin de definir de forma clara, precisa y concisa el objeto la presente solicitud de patente, el título sido modificado a **"PREPARACIONES GRANULADAS DE GABOXADOL Y PROCESO DE GRANULACIÓN EN FUSIÓN PARA LA PREPARACIÓN DEL MISMO"**.

¹ Manual Andino de Patentes. Pág.70.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del título y al capítulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3.2. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que el documento **D1** afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

Inicialmente, porque resulta un contrasentido que bajo el acápite de NOVEDAD se indique que D1 revela las mismas características técnicas de la presente invención pero que a renglón seguido se concluya, bajo el acápite de NIVEL INVENTIVO, que la solución dada por D1 hubiera sido ensayada por un técnico medio para llegar a la solución propuesta en la presente invención. Lo anterior, por cuanto bajo novedad se habla de identidad en la solución pero bajo nivel inventivo se habla de obviedad de la misma, sin tener estos conceptos la misma significación. Más aún cuando su mismo Despacho reconoce que D1 se diferencia de la presente invención en que ésta última se refiere a almidón de maíz mientras aquel se refiere a almidones en general y por tanto es claro, que una referencia general no puede afectar la novedad de una invención que contenga un compuesto específico².

Adicionalmente, la presente invención se relaciona con un producto granulado fundido que contiene gaboxadol que tiene un perfil de liberación inmediato, mientras que D1, por ejemplo, el ejemplo 3 describe una formulación de liberación modificada obtenida por medio de una granulación fundida de gaboxadol en la presencia de polímero de éter de

² Manual Andino de Patentes. Pág.67 "una expresión general no destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión..."

celulosa hidrofílico que tiene un perfil de liberación muy diferente del perfil de liberación de acuerdo con la presente invención.

La persona experta en la técnica no consideraría la formulación de acuerdo con el ejemplo 3 descrito en D1 cuando se enfrenta con el problema de la presente invención (ver página 3) de suministrar una preparación granular que contiene gaboxadol, que se puede utilizar para la preparación de unas formas de dosificación unitaria farmacéuticas sólidas conformadas y que son estables luego de almacenamiento que tienen un perfil de liberación adecuado (un perfil de liberación inmediato).

A este respecto, es importante mencionar que cuando se comenzó a desarrollar la formulación de liberación inmediata de gaboxadol, HCl, no era conocido que la técnica de granulación en húmedo daría como resultado la corrosión en el equipo formador de la tableta. Por el contrario, era claro para una persona experta en el arte que la técnica de granulación en húmedo era ampliamente empleada para la granulación de ingredientes farmacéuticamente activos con una gran variedad de propiedades (ver página 2).

Al utilizar la técnica de granulación en húmedo se observó que la formación de tableta con una granulación en húmedo de gaboxadol, HCl, que consiste de almidón de maíz, lactosa, croscarmelosa sodio, e hidroxipropil celulosa se podría desarrollar sin problemas técnicos (ver página 2). Sin embargo, se hicieron observaciones con respecto a que la corrosión del equipo formador de tabletas ocurría mientras se estaba trabajando con el producto. De esta manera, fue sorprendente que un proceso de granulación en húmedo tradicional diera como resultado la corrosión observada del equipo de procesamiento.

La persona experta en la técnica, enfrentada con la observación de que la técnica de granulación en húmedo ampliamente utilizada diera como resultado la corrosión anteriormente mencionada del equipo formador de tableta, podría sospechar que un método no acuoso podría resolver el problema con la corrosión.

Si la persona experta en la técnica considerara un método no acuoso, una amplia variedad de opciones de formulación alternativas estaría disponible. Con el fin de evitar el agua, las tabletas o las capsulas se pueden preparar directamente de la mezcla de polvo sin granular (compresión directa de los ingredientes) o, alternatively, se podría escoger un proceso de granulación en seco. La persona experta también podría haber escogido modificar las partes de hierro del equipo de elaboración, sin embargo, es complicado evitar la presencia absoluta de hierro en esta clase de equipos.

La compresión directa de los ingredientes secos es relativamente una opción de formulación no acuosa directa, como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, con el fin de resolver el problema planteado por la presente invención, los inventores también desarrollaron esta idea. Veamos:

Después de una selección de excipientes compatibles para la compresión directa, se elaboró una formulación que consiste de 10.5% de gaboxadol, HCl, 30% Avicel PH 102, 56% de Emcompress, anhidro, 2% de Primojel, y 1% de estearato de magnesio. Se llevó a cabo la compresión directa de la formulación y se midió la estabilidad de la tableta directamente comprimida mediante condiciones de estabilidad aceleradas.

De manera sorprendente, estas tabletas producidas mediante una compresión directa no acuosa también dieron como resultado la corrosión del equipo formador de tableta.

Así el uso de un método no acuoso como tal no resuelve por lo tanto el problema de la corrosión del equipo formador de tableta, mientras que el uso de la granulación fundida, como se especifica en las reivindicaciones de la presente solicitud, si resuelve el problema de la corrosión del equipo formador de tableta.

Por lo tanto, consideramos de manera respetuosa que con base en la anterioridad citada, en donde no se establece nada con relación a la corrosión del equipo formador de tableta y teniendo en cuenta que la técnica de compresión directa no acuosa también conduce a

la corrosión de dicho equipo, no sería obvio para una persona experta en el arte que la granulación fundida, como se especifica en las reivindicaciones bajo estudio, resolviera el problema de la corrosión del equipo formador de tableta.

Adicionalmente, de acuerdo con el documento D1 se puede ver que el producto granulado era cargado en una máquina formadora de tableta Korsch Ek0. De la tabla 6 de dicho documento, en donde se especifican las propiedades de las tabletas resultantes, se puede ver que una presión de 32 kN era necesaria para suministrar tabletas con una dureza (N) de 35. Así una persona versada en la materia bajo las enseñanzas del ejemplo 3 de D1 sabría que el producto necesitaría una muy alta presión formadora de tableta con el fin de producir una forma de dosificación unitaria farmacéutica sólida conformada y que tal presión formadora de tableta conduciría a un incremento en el desgaste y corte del equipo formador de tableta dando como resultado una demanda creciente para el reemplazo de las partes desgastadas.

De manera sorprendente, las tabletas de acuerdo con la presente invención, tal como se revelan en las reivindicaciones bajo estudio, en donde el producto granulado húmedo no contiene un polímero de éter de celulosa hidrofílico (como por ejemplo la metalosa 90SH-15000 en el ejemplo 3 del documento 1), se pueden producir con una dureza adecuada de tabletas al suministrar una presión formadora de tableta muy inferior.

Por lo tanto, la presente invención proporciona la ventaja de que las formas de dosificación unitaria farmacéuticas, sólidas y conformadas, se pueden preparar mediante métodos y aparatos convencionales (ver página 6).

Con el fin de proveer prueba de la propiedad ventajosa de las tabletas de la invención se ha conducido una serie de experimentos y se muestra que una presión formadora de tableta tan baja como 5.92 ± 0.28 kN ($n = 50$) produjo tabletas con una dureza de 80.7 ± 2.9 N. Así una presión formadora de tableta muy inferior (aproximadamente 6 kN comparada con 32 kN del ejemplo 3 de D1) da como resultado una dureza más adecuada

de las tabletas de acuerdo con la invención (aproximadamente 80 N comparado con 35 N del ejemplo 3).

La composición del granulado de acuerdo con la presente invención que fue probada, como se muestra en la Tabla 1 adelante

Tabla 1. Composición del granulado de acuerdo con la presente invención; tabletas de mg con 125 mg de masa de núcleo.

Peso de núcleo 125, Ø 7mm	10 mg tabletas	200 g tamaño de tanda
Gaboxadol, HCL	10.08%*	20.16 g
Monohidrato de lactosa	72.22%	144.44 g
Macrogol 6000 (polietilen glicol)	15.00%	30.00 g
Croscarmelosa sodio (Ac-Di-Sol)	2.00%	4.00 g
Estearato de magnesio	0.70%	1.40

* el factor de corrección de sal: 1.260 mg HCL sal/mg base.

Por lo tanto, la presente invención suministra así las ventajas de un sistema granulado en combinación con un efecto protector sobre el equipo de procesamiento. Se mostró por medio de los ejemplos que la invención suministra, una preparación de gaboxadol que se puede procesar sobre un equipo de procesamiento regular y que también suministra un perfil de liberación adecuado y buena estabilidad.

Así entonces, consideramos de manera respetuosa que no era obvio que la invención, tal y como se revela en las reivindicaciones bajo estudio, resolvería (i) la corrosión observada en el equipo de procesamiento, (ii) suministraría una forma de dosis unitaria farmacéutica sólida, conformada y (iii) obtuviera un producto resultante con un perfil de liberación adecuado.

Por lo tanto, es claro que D1 ni anticipa todas las características técnicas de la presente invención ni revela información que hubiera enseñado o sugerido la solución técnica acá reivindicada por mi representada. Por lo tanto, se puede concluir que dicho documento no afecta ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. **Anexos:**

- 5.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 9 reivindicaciones;
- 5.2. Formulario para modificaciones;
- 5.3. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

85

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** H. LUNDBECK A/S

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 Ottiliavej,
2500 Copenhagen,
Dinamarca**Domicilio:** Copenhagen,
Dinamarca**Teléfono:** 546 09 70**Fax:**

249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Emilio FERRERO**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11**Fax:**

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 03.106.164

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.

6

Comprobante de pago No. 07-92,039 **Fecha:** 13 de noviembre de 2007

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones.



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO**FIRMA:**

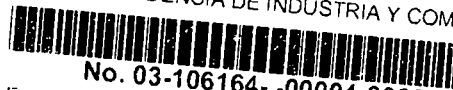
C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Un producto granulado en fusión que contiene gaboxadol como base libre, como hidrato o como sal de adición de ácido farmacéutica mente aceptable del mismo, así como excipientes y materiales de relleno y no contiene un polímetro de éter de celulosa hidrofílico.
2. El producto granulado de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol es la sal de HCl.
3. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el material de relleno consiste en CaHPO_4 .
4. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el cual el material de relleno consiste en almidón de maíz.
5. El producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el cual el material de relleno consiste en una combinación de almidón de maíz y CaHPO_4 .
6. Un proceso para la preparación de un producto granulado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende el calentamiento y el trabajo mecánico de una mezcla que contiene
 - a. un aglutinante hidrófilo que tiene un punto de fusión de entre 40°C y 100°C ;
 - b. 0-90% de un material de relleno y
 - c. una sal farmacéuticamente aceptable de gaboxadol como base libre, como hidrato o como sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo,a una temperatura superior al punto de fusión del aglutinante hidrófilo en fusión, hasta formar un producto granulado homogéneo.
7. Una composición que comprende un producto granulado en fusión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, junto con excipientes farmacéuticos convencionales.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, que se presenta en la configuración de forma farmacéutica de dosificación unitaria maciza, moldeada.
9. Una forma farmacéutica de dosificación unitaria maciza, moldeada de acuerdo con la reivindicación 8 que está revestida.

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-106164- -00004-0000

Fecha: 2007-11-20 16:59:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tia 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 92,039
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825378	13/11/2007	23,681,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 03003-841-008-7