

✓
1467

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 03-113785- -00009-0000
Fee: 2006-07-27 09:31:27 Dep. 2020 NUECREACIO
Tra. 11 PATENTEYII
Evo: 379 FASENACIONALI
Ag 449 RESPUESOPOBICI Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03-113.785

Solicitud de patente titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
AMLODIPINO Y ATORVASTATINA"

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 62
DE FECHA 10 DE FEBRERO DE 2006, OFICIO No. 1488

CARLOS R. OLARTE, 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 la oposición interpuesta por el Sr. José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A., en los siguientes términos:

1. a- Inicialmente el Oponente señala que la composición reivindicada carece de novedad con respecto a lo revelado por la solicitud internacional WO 99/11259 (D1).

D1 (combinaciones terapéuticas que contienen amlodipino y atorvastatina) describe combinaciones farmacéuticas de amlodipino o una sal ácida farmacéuticamente aceptable del mismo y atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, kits que contienen dichas combinaciones y métodos para usar dichas combinaciones para el tratamiento de sujetos que sufren de angina pectoris, aterosclerosis, hipertensión e hiperlipidemia combinadas y para el tratamiento de sujetos que presentan síntomas de riesgo cardiaco.

La reivindicación 1 de D1 describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad de amlodipino o una sal aceptable del mismo, una cantidad de atorvastatina o una sal

farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde el besilato de amlodipino (Reivindicación 2) y la sal hemicalcica de atorvastatina (Reivindicación 3) son las modalidades preferidas.

Adicionalmente, D1, en la página 17, describe kits para alcanzar un efecto terapéutico que comprende: una cantidad de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente en una primera unidad de dosificación; una cantidad de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y un contenedor para dicha primera y segunda formas.

En la página 33, D1 revela que para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de solución, suspensión, tableta, píldora, cápsula, polvo y similares. Las tabletas contienen varios excipientes como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio que se emplean junto con varios desintegrantes y agentes lubricantes. Igualmente D1 menciona que el besilato de amlodipino se administra generalmente en una dosis de aproximadamente 2.5mg a aproximadamente 20mg, preferiblemente, aproximadamente de 5mg a aproximadamente 10mg. La atorvastatina se administra generalmente en una dosis de aproximadamente 2.5mg a aproximadamente 160mg, preferiblemente, aproximadamente de 10mg a aproximadamente 80mg. Una persona versada en la materia reconocerá fácilmente que la base libre o otras formas de atorvastatina pueden usarse en esta invención. El cálculo de las dosis para otras formas o para la base libre de atorvastatina se puede lograr fácilmente por la simple proporción relativa a los pesos moleculares de las especies involucradas.

El oponente concluye que dado que la presente invención describe composiciones que comprenden: (a) atorvastatina, sales de la misma y vehículos farmacéuticamente aceptables, y (b) amlodipino, sales del mismo, y un vehículo farmacéutica mete aceptable (como el carbonato de calcio y el fosfato de calcio), y también describe ciertos rangos terapéuticos para dicha atorvastatina y dicho amlodipino, la presente invención no es nueva, puesto que toda esta materia fue anteriormente descrita por D1.

b- Adicionalmente, el Oponente declara que la presente invención carecería de nivel inventivo.

El arte previo más cercano a la presente solicitud es D1, que describió anteriormente la atorvastatina, sales de la misma (específicamente la sal de calcio), sus propiedades

farmacológicas y composiciones que contengan dicho ingrediente. Asimismo, D1 describió el amlodipino, sales del mismo (específicamente la sal besilato), sus propiedades farmacológicas y composiciones conteniendo dicho ingrediente. Igualmente, D1 describió composiciones que contienen combinaciones de atorvastatina cálcica y besilato de amlodipino. Dicho arte previo también describió los efectos sinérgicos entre la atorvastatina cálcica y el besilato de amlodipino.

Ahora bien, la presente invención basa su concepto inventivo en las buenas características de biodisponibilidad de las composiciones reivindicadas y su estabilidad. Sin embargo, el hecho de que D1 no mencionara específicamente la biodisponibilidad o estabilidad de las composiciones, no significa que las composiciones de D1 sean inestables o que no tuvieran una biodisponibilidad aceptable. De hecho, es evidente que para cualquier persona medianamente versada en la materia la biodisponibilidad y la estabilidad son aspectos cruciales al momento de formular medicamentos.

Por ultimo, la presente invención declara que los compuestos como el fosfato de calcio y el carbonato de calcio son reguladores de la biodisponibilidad y aumentadores de la estabilidad. Como quiera, dichos compuestos han sido incluidos previamente en composiciones que contienen atorvastatina y amlodipino, y claramente con el mismo propósito, que es, mejorar la estabilidad y la biodisponibilidad.

2. Con respecto a la las objeciones presentadas por el Señor Opositor en relación con la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito manifestar mi desacuerdo con tales afirmaciones y sustento mi defensa en los siguientes hechos:

2.1. Para empezar, deseo aclarar que la presente invención revela y reclama composiciones farmacéuticas que comprenden:

(a) Un primer componente que comprende un granulado de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma junto con un vehículo, incluyendo un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5.

(b) Un segundo componente que comprende amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, junto con un vehículo. Este componente excluye un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5; donde los dos componentes (a) y (b) son combinados para formar una forma de dosificación sólida final.

470 

Esta composición solucionó un problema técnico persistente en el arte previo relacionado con la imposibilidad de formular combinaciones de amlodipino/atorvastatina, debido a la incompatibilidad fisicoquímica entre estas dos moléculas, dado que la naturaleza del primero es básica y la del segundo es ácida. Sin embargo, la presente invención logró formular estos dos principios activos en una sola forma de dosificación, que por lo demás es estable y contiene muy bajos niveles de impurezas o agentes de degradación. Claramente, la composición reivindicada combina el amlodipino y la atorvastatina evitando la degradación con el tiempo en proporciones que afecten por ejemplo la biodisponibilidad o que promueva la formación de subproductos de degradación en niveles inaceptables.

Como se explica a continuación, la materia revelada por la presente solicitud no fue descrita ni sugerida anteriormente por D1.

D1 revela composiciones farmacéuticas que contienen:

- (a) una cantidad de amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- (b) una cantidad de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma
- (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable o un diluyente.

Aun cuando D1 reclama una composición de amlodipino y atorvastatina, no reconoce el problema técnico particular que resuelve este invento. En particular, D1 no revela o siquiera sugiere la aplicación de un agente alcalinizante que produce un pH mayor que 5 usado en el componente que incluye la atorvastatina y excluido del componente que comprende el amlodipino.

2.2. Al parecer, el Oponente confunde los requisitos de novedad y nivel inventivo. El artículo 16 de la Decisión 486 establece que una invención es novedosa cuando ésta no esta comprendida en el arte previo. Así las cosas, para argumentar en contra de la novedad, es necesario ilustrar una anterioridad que revele exactamente la misma materia de la presente invención. En este caso, el arte previo citado por el oponente no revela una composición farmacéutica que comprenda dos componentes: (i) un primer componente que comprende un granulado de atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un vehículo que incluya un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5; y (ii) un segundo componente que comprenda amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo que no contenga un agente alcalinizante que forme un pH mayor que 5.

2.3. Respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, deseo subrayar que la presente invención logra resolver inconvenientes técnicos persistentes en el arte previo, que dificultaban enormemente la formulación de amlodipino y atorvastatina en una sola unidad de dosificación sin que se degradara con el tiempo. Este problema se origina en parte por el hecho de que un ingrediente es de naturaleza básica y el otro es ácido, por lo que cualquier persona versada en la materia esperaría que ocurrieran interacciones de inestabilidad. Dichas interacciones y la inestabilidad producida cuando los dos ingredientes activos se mezclan, conllevan a la presencia de productos de degradación indeseables y biodisponibilidad reducida.

Sin embargo, la presente invención logra formular estos dos principios activos en una sola forma de dosificación, que por lo demás es estable y contiene muy bajos niveles de impurezas o agentes de degradación. Sorpresivamente se ha determinado que en la presente invención, a pesar de estar formulados en combinación el amlodipino y la atorvastatina, la biodisponibilidad de ninguno de estos agentes se ve afectada.

Es claro que la presente invención no corresponde al descubrimiento de nuevos agentes, pero sí a su uso de una manera específica en una composición farmacéutica (agente alcalinizante), incluyéndolo en un primer componente (el granulado de atorvastatina) y excluyéndolo de un segundo componente (el que comprende amlodipino). Así las cosas, el inventor describe el agente alcalinizante en términos de su habilidad para controlar la estabilidad de la composición, la solubilidad y la biodisponibilidad de los principios activos involucrados.

El objetivo de esta invención es precisamente lograr la formulación de estos dos principios activos en una composición que evitara su degradación con el tiempo. Efectivamente, con las composiciones de la presente invención se ha comprobado que las interacciones ácido-base entre los principios activos no ocurren en una proporción tal que afecte por ejemplo su biodisponibilidad o que promueva la formación de subproductos de degradación en niveles inaceptables. Estas características fueron debidamente descritas en la descripción de la invención, específicamente en la páginas 8, líneas 23 en adelante.

Así las cosas, la presente invención reivindica la combinación de agentes conocidos de una manera específica, adicionando elementos que brindan características inesperadas y no derivables de las enseñanzas del arte previo, como lo es por ejemplo la aplicación en uno de los

componentes del agente alcalinizante, el cual controla la estabilidad y solubilidad de los ingredientes activos (ver descripción, página 21, líneas 28 en adelante y página 22, líneas 1 a 15).

2.4. La presente solicitud incluye los resultados obtenidos con la realización de ensayos experimentales (figuras 1 a 18) probando la estabilidad y la biodisponibilidad superiores de las composiciones reivindicadas, especialmente si se tiene en cuenta que debido a la naturaleza ácida y básica de los principios activos sería de esperarse que dichos ingredientes fueran incompatibles para ser formulados en una única forma de dosificación. La tabla 4 ¹ de la presente solicitud (página 32) enseña cómo los resultados de estabilidad realizados en estudios acelerados de 3 meses a 45°C y 75%HR, para la combinación de la presente invención en comparación con la presentación comercial de tabletas de atorvastatina (Lipitor®), demuestran que en todos los casos la degradación total de los principios activos de la combinación atorvastatina/amlodipino es comparable o menor que en las tabletas de atorvastatina. En conclusión, las composiciones de esta invención son estables a pesar de las interacciones de incompatibilidad que se esperarían entre el amlodipino y la atorvastatina.

Por último, deseo destacar hechos adicionales que refuerzan la altura inventiva de la presente invención frente a las revelaciones hechas por el arte previo citado por el opositor. Por ejemplo, ninguna de las referencias siquiera sugiere: (i) el uso de carbonato de calcio, fosfato dicálcico o tricálcico como agentes reguladores de la biodisponibilidad y aumentadores de la estabilidad; (ii) las proporciones adecuadas entre dichos agentes reguladores de la biodisponibilidad y aumentadores de la estabilidad y la atorvastatina; (iii) que las combinaciones reivindicadas deben tener aproximadamente entre 0.5% a 7% de besilato de amlodipino y aproximadamente entre 10% a 20% de atorvastatina cálcica; (iv) las combinaciones de dosis correctas de amlodipino/atorvastatina; y (v), la aplicación de la atorvastatina como un granulado húmedo y el amlodipino como un polvo seco.

2.5. De acuerdo con todo lo anterior, la anterioridad D1 no afecta la novedad o el nivel inventivo de la invención reivindicada.

¹ Debido a faltas involuntarias de transcripción y mecanografía, la tabla 4 (página 32) presentada originalmente con la presente solicitud contenía errores que han sido corregidos. En consecuencia, una versión corregida de dicha tabla se allegó junto con mi memorial del 10-05-2006, en donde figura la concentración correcta de 5mg/10mg de la combinación de amlodipino/atorvastatina y donde además el resultado de los productos de degradación de las tabletas de Lipitor® a 80mg ha sido corregido a su valor correcto de 0.2.

3. Con respecto a los comentarios del Oponente en cuanto a que la presente solcito pretende proteger métodos terapéuticos, deseo anotar que las reivindicaciones de la presente invención (nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado, allegado en mi memorial del 10-05-2006) reclaman únicamente composiciones. El hecho de que el resumen o la descripción de la solicitud refieran el uso terapéutico de las composiciones reivindicadas, no significa que la presente invención pretenda proteger dichos métodos de tratamiento.

4. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso a la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

6