

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04044562 00000006

Folios: 12

Fecha (HH): 2005-06-29 17:17:55

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 RESPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04.044.562

Solicitud de patente titulada: "FORMULACIONES DE ACTTROMICINA
DIRECTAMENTE COMPRESIBLES"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 213
DE FECHA 10 DE JUNIO DE 2005, OFICIO No. 12964

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 en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad Lafrancol S.A., en los siguientes términos:

E

177

1. El oponente señala que la presente invención carece de novedad y nivel inventivo, a la luz de las enseñanzas revelada por el siguiente arte previo:

US 4474768	(D1)
EP 0298650	(D2)
EP 1103558	(D3)
WO9530422	(D4)
US 5047246	(D5)
La Decisión de la Superintendencia de Industria y Comercio contenida en la resolución No 30887 del 20 de Septiembre de 2002.	(D6)
El libro Farmacia de Remington. 1987, 17ª Edición. pp 1909.	(D7)

El oponente señala que dentro del Informe Internacional de Búsqueda aparecen las siguientes anterioridades:

WO9530422	(D4)
EP 0758549	(D8)
WO9912552	(D9)
WO0057886	(D10)

2. a- El oponente señala que la presente invención describe "*Azitromicina no dihidratada seleccionada de las formas B, D, E, F, G, H, J, M, N, O, P, Q, y R y sus mezclas*", mientras que el documento D1 revela la "*Forma cristalina monohidrato higroscópica de azitromicina*" y el documento D2 describe la "*Forma cristalina dihidrato no higroscópica de azitromicina (Ver ejemplo 1, Pág. 3-4)*" y la "*Forma cristalina monohidrato higroscópica (Ver preparación 1, Pág. 4-5)*".

El oponente concluye: "*Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que las 13 formas cristalinas de la sustancia Azitromicina reveladas en la solicitud en trámite carecen por completo de nivel inventivo si se tienen en cuenta que la US 4.474.768 y la EP 0 298 650 A2, ya revelaban la misma sustancia 'AZITROMICINA' en las formas cristalinas monohidratada y dihidratada de la misma*".

Aunque el oponente admite que D1 y D2 "*no se refieren exactamente a las formas cristalinas aquí descritas...*", agrega que "*es evidente que las 13 formas cristalinas pretendidas carecen de nivel inventivo, ...*". El oponente puntualiza que "*formas cristalinas de una sustancia activa (...) no son más que manifestaciones inherentes a la molécula misma, en este caso conocida en el estado de la técnica, como es AZITROMICINA.*"

3
178

b- El oponente señala el documento D3, "...en cuya parte descriptiva, más específicamente en la tabla citada en la página 4, resume los diferentes procesos para la preparación de las formas cristalinas de azitromicina."

c- El oponente afirma que D4 "...revela en la página 4, líneas 26 a 28, que la Azitromicina puede ser empleada en formas de sus sales farmacéuticamente aceptable, y también en su forma ANHIDRA así como en forma hidratada. Adicionalmente, describe que la cantidad de azitromicina contenida en una forma de dosificación preferiblemente es de al menos 1 gramo y puede ser tan alta como 7 gramos o más. (...) se podría pensar que son tan altas debido a que se refieren a formas de dosificación de liberación controlada del principio activo Azitromicina, mientras que las dosis revelada en la solicitud colombiana son mucho menores, (...) y al parecer constituyen formas farmacéuticas de liberación convencional. No obstante, es importante resaltar que si bien es cierto la aplicación internacional no revela las mismas dosis de la solicitud en trámite, (...) La definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo."

El oponente agrega a lo anterior, que la Azitromicina dihidrato (Zithroma® de Pfizer) se presenta en tabletas de 250, 500 y 600mg base. "Aunque el principio activo se refiere a su forma dihidratada según la FDA, se están revelando las mismas dosis en forma de tabletas que las descritas en la Solicitud colombiana en trámite, hecho que notoriamente demuestra la falta de novedad y de nivel inventivo de la misma; vale la pena recordar que de igual manera, los sólidos pueden existir, de acuerdo con su estructura u ordenamiento interno, en forma cristalina, polimórfica, solvatada o amorfa, sin que ello signifique que nos estemos refiriendo a un compuesto o sustancia química diferente.

d- El oponente afirma que "En cuanto a la pretensión de proteger una mezcla en seco para formar comprimidos de Azitromicina no dihidratada por compresión directa de dicho principio activo(...) puede constituir un segundo uso..." ya que "la pretensión de atribuirse exclusiva sobre 'la compresión de un principio activo' (...) riñe con la (sic) dispuesto en el artículo 21 de la Decisión 486 de 2000, el cual se refiere a que los productos o procedimientos ya patentados (...) no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al comprendido por la patente original." El oponente afirma que, en este caso, la presente invención y lo divulgado en la anterioridad D5, sólo se diferenciarían por el principio activo usado.

179

e- Aunque el oponente admite que *"cada solicitud debe examinarse separadamente"*, cita el documento D6 señalando que dicha resolución negó la patente de invención a la solicitud WO9835681 (Tabletas de Oxcarbazepina recubiertas de una película y método para la producción de estas formulaciones), debido a que *"no se traduce en ningún avance sobre el estado de la técnica el modificar una propiedad física de un sólido como es su tamaño de partícula, con el fin de variar su perfil de disolución y determinar la variación de la biodisponibilidad, puesto que este fenómeno es perfectamente conocido y se encuentra al alcance de cualquier persona con mediana formación farmacotécnica"*

En relación con el mismo tema, el oponente anota que la Farmacia Remington (D7) *"señala que "En la bibliografía existen muchas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se comprobó que el tiempo de disolución, el tiempo de absorción, la uniformidad de contenido, el color, sabor, textura y estabilidad, dependen en grados variables del tamaño y distribución de las partículas (...)"*

f- El oponente también menciona el Informe Internacional de Búsqueda, el cual señala la existencia de cuatro anterioridades que afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención (documentos D4, D8, D9 y D10), así:

(i) El documento D8 *"desvirtúa lo revelado en las reivindicaciones 1, 9 a 11 y 13 de la solicitud colombiana en trámite, puesto que se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos macrólidos de 14 o 15 miembros como Azitromicina (...) en formas de dosificación como tabletas, tabletas recubiertas, gránulos, etc, las cuales pueden ser preparadas por métodos convencionales. También señala que las tabletas pueden ser preparadas por granulación de una mezcla homogénea del compuesto de interés con uno o más excipientes (...). Alternativamente, las tabletas pueden ser producidas directamente por compresión del compuesto como está, o mediante una mezcla apropiada con excipientes."*

(ii) La anterioridad D9 *"desvirtúa lo revelado en las reivindicaciones 1, 9 a 11 y 13 de la solicitud colombiana en trámite, puesto que las composiciones farmacéuticas reveladas contienen como principio activo Azitromicina, las cuales son convenientemente administradas por vía oral en forma de tabletas (...) y en donde las tabletas pueden ser preparadas por compresión (...) del ingrediente activo en una forma que fluya libremente (...) opcionalmente mezclado."*

(iii) La anterioridad D10 *“desvirtúa lo revelado en las reivindicaciones 1, 10 y 11 de la solicitud colombiana en trámite, puesto que este documento se refiere particularmente a comprimidos dispersables de macrólidos (entre los que se encuentra (...) Azitromicina) que son obtenidos mediante: a) la mezcla del principio activo (...), b) posteriormente la granulación via húmeda, c) el secado (...), d) la adición del resto de excipientes (...); y e) la compresión de la mezcla resultante.”*

3. El Oponente concluye que, *“Es claro que la presente solicitud de patente CO 04-044-562 se encuentra afectada principalmente en nivel inventivo, teniendo en cuenta los argumentos expuestos en el escrito de oposición presentada ante este Despacho y lo contenido en ésta sustentación de oposición.”*

4 En primer lugar, y con el propósito de superar algunas de las objeciones de opositor, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 2 y 14, y **MODIFICAR** las Reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 9, 10 y 15. De esta manera, se limita la invención al excluir las formas B, D, E, H, O, P, Q y R, del grupo de formas de Azitromicina no dihidratada que pueden usarse en la presente invención. Así, las formas de Azitromicina no dihidratada incluidas en la presente invención son únicamente las formas F, G, J, M y N. En consecuencia, adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, al igual que el recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

5. a- Teniendo en cuenta el nuevo Capítulo Reivindicatorio allegado, es claro que no hay lugar a objeción alguna respecto a la novedad de la presente invención. En efecto, el Artículo 16 de la Decisión 486 claramente establece que “una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”. Eso quiere decir que para argumentar en contra de la novedad de una invención, es necesario señalar un documento del estado de la técnica que revele exactamente la misma materia revelada por dicha invención.

Claramente, el oponente no presenta algún documento incluido en el arte previo, que revele la misma materia reclamada por la presente invención: Esto es:

Una mezcla en seco, utilizada para formar tabletas de azitromicina por compresión directa, que comprende: (a) aproximadamente 1 a 80%, por peso, de azitromicina no dihidratada; (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (c) entre

6
181

aproximadamente 0,25 a 10%, por peso, de un lubricante; en donde el Índice de Compresibilidad de Carr, de la mezcla en seco, es menor que aproximadamente 34%; en donde dicha azitromicina no dihidratada es seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N (nueva Reivindicación 1).

Una tableta de azitromicina que comprende azitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde dicha azitromicina no dihidratada es seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N (nueva Reivindicación 9).

Por su parte, El Tribunal Andino de Justicia ha establecido que para afectar la novedad, cualquier divulgación previa "ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención."¹ Es decir, para que la novedad de una invención se desvirtúe, no sólo debe existir una divulgación anterior a la fecha de presentación de la solicitud (o de su prioridad reclamada) sino que también dicha divulgación debe ser detallada de tal forma que una persona medianamente versada en el arte pueda reproducirla y explotarla de la manera en que fue divulgada, y que dicha divulgación comprenda la invención a la cual se le pretende desvirtuar su novedad en su totalidad. Finalmente, cabe mencionar que el Manual Andino de Patentes (2004), declara en el numeral 9.1: "Para el análisis de novedad no se pueden combinar diferentes documentos del estado de la técnica".

b- Con base en la argumentación anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso a la novedad de la presente invención.

6. a- Con respecto al nivel inventivo, el documento D1 se refiere a compuestos como Azitromicina (útiles como agentes antibacteriales), a intermediarios de los mismos y a un proceso para su preparación. El documento D2 está dirigido a evaluar nuevas formas de azitromicina, tal como una forma dihidratada no higroscópica (producida por cristalización de un tetrahidrofurano y un hidrocarburo alifático (C5 - C7)). El documento D3 revela una serie de procedimientos nuevos para preparar formas no cristalinas y cristalinas (monohidrato y dihidrato) de azitromicina. El segundo objetivo principal que persigue D3, es la diferenciación precisa entre la azitromicina no cristalina y las formas cristalinas. Efectivamente, y como el mismo oponente lo admite, estos documentos no se refieren exactamente a las formas descritas por la presente invención. Además, a una persona versada en el arte, ninguna de estas

¹ Proceso 6-IP-89 (G. O. N° 50 de 17 de Nov. de 1989).

7
182

anterioridades (individualmente o en combinación) podría serle suficiente, o siquiera útil, para deducir la presente invención de manera obvia o evidente. ¿Cómo podría una persona versada en el arte obtener una mezcla como la revelada en la Reivindicación 1 de la presente invención, basándose en anterioridades que como éstas, sólo describen el compuesto azitromicina *per se* y los métodos para preparar formas hidratadas cristalinas y formas hidratadas no cristalinas? La respuesta es que de ninguna manera, puesto que el arte previo no provee siquiera sugerencias sobre los ingredientes específicos que constituyen la tableta de la presente invención, en especial sobre la utilización de azitromicina no dihidratada de formas F, G, J, M o N, de manera que fuera obvio para una persona medianamente versada en el arte.

El documento D4, describe tabletas de Azitromicina que son diferentes a las reclamadas por la presente invención, a la luz del nuevo capítulo Reivindicatorio anexo. La anterioridad D5 se refiere a una nueva composición farmacéutica, la cual, (i) fue inesperadamente estable, (ii) comprende ciclofosfamida y un almidón parcial o completamente pre-gelatinizado y (iii) puede ser directamente comprimida para preparar tabletas. El documento D6 se refiere a formulaciones de Oxcarbazepina y en particular a tabletas recubiertas y a los procesos de producción de dichas formulaciones. Específicamente, en cuanto a las anterioridades D5 y D6, es claro que ninguna de ellas puede afectar el nivel inventivo de la presente invención, ya que como se sabe, aunque la compresión directa es el método más deseable para preparar tabletas, únicamente un muy limitado número de sustancias farmacológicas tiene las características físicas adecuadas para formar comprimidos aceptables. Por tanto, no es posible, antes de efectivamente hacerlo, predecir *a priori* y con un nivel aceptable de certeza, si un compuesto determinado podrá ser sometido satisfactoriamente a procesos de compresión directa. El hecho de que sea obvio tratar de utilizar la compresión directa, no quiere decir que el resultado sea obvio, es decir, que efectivamente se forme o no una tableta aceptable. El nivel inventivo recae sobre el invento como tal, en este caso la mezcla reclamada para formar tabletas, y no sobre los mecanismos conocidos para llegar a ella.

El documento D7 no revela específica o siquiera generalmente la presente invención, y sólo presenta una guía general en relación al tamaño de partícula en los procesos de formulación. Evidentemente, la presente invención no pretende reivindicar el tamaño de partícula *per se*, o los procesos para alcanzar dichos tamaños. La presente invención clara y específicamente define el tamaño de partícula de una mezcla en seco usada para formar tabletas de azitromicina, donde que el Índice de Compresibilidad de Carr (de la mezcla en seco) ha de ser menor que aproximadamente 34% y la forma de azitromicina (no dihidratada) ha de ser cualquiera de las formas F, G, J, M y N.

8
183

Los Documentos D8, D9 y D10, no describen la materia revelada por la presente invención, esto es, una mezcla en seco, utilizada para formar tabletas de azitromicina por compresión directa, que comprende: (a) aproximadamente 1 a 80%, por peso, de azitromicina no dihidratada; (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (c) entre aproximadamente 0,25 a 10%, por peso, de un lubricante; en donde el Índice de Compresibilidad de Carr, de la mezcla en seco, es menor que aproximadamente 34%; en donde dicha azitromicina no dihidratada es seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N.

b- Claramente, ninguna de las anterioridades citadas por el ponente contiene enseñanzas que indique o siquiera sugieran, individualmente o en combinación, la presente invención a una persona versada en el arte. A este respecto, es importante puntualizar sobre lo que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha establecido en relación con el alcance del requisito de nivel inventivo:

“Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. Específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”²
(Subrayado propio).

Con base en esto, es claro que el uso de elementos previamente descritos en la técnica no es un factor que determine la ausencia de nivel inventivo de una invención determinada. También es claro que el criterio para evaluar nivel inventivo nunca ha de ser si se podía lograr la solución. El criterio correcto es si existía alguna enseñanza que efectivamente pudiera llevar a una persona medianamente versada en el arte a concluir con una alta expectativa de éxito que al combinar los elementos y herramientas disponibles en el estado de la técnica podría llegar a la solución ahora reclamada.

² Interpretación Prejudicial 21-IP-2000

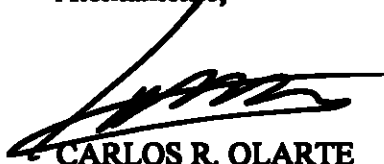
9
184

En conclusión, ninguna persona versada en el arte hubiera podido reproducir la presente invención, de manera detallada, con base en alguno de los documentos citados por el oponente, obteniendo un producto final que suministrara los resultados y beneficios descritos e ilustrados en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, así como tampoco la habrían podido derivar de manera evidente de lo divulgado por las anterioridades citadas.

7. El oponente está completamente errado cuando afirma que la materia revelada por la presente invención puede constituir un segundo uso. Según él, se pretende reclamar la exclusiva de un método *per se*; es decir, de la compresión directa de un principio activo. En primer lugar, es muy claro que la presente invención no pretende reclamar como nuevo e inventivo ningún método de compresión *per se*. En segundo lugar, para que existiera un debate sobre segundo uso, sería necesario que la presente invención reclamara un nuevo efecto farmacológico del ingrediente activo, lo cual claramente no hace la presente invención.

8. De acuerdo con lo anteriormente sustentado, manifiesto haber demostrado que la presente invención cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo, y que no representa un segundo uso según el artículo 21 de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. No. 74295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio modificado

Recibo de Pago.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO.

10
185

1. Una mezcla en seco, utilizada para formar tabletas de azitromicina por compresión directa, que comprende:
 - (a) aproximadamente 1 - 80%, por peso, de azitromicina no dihidratada;
 - (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 - (c) entre aproximadamente 0,25 - 10%, por peso, de un lubricante;en donde el Índice de Compresibilidad de Carr, de la mezcla en seco, es menor que aproximadamente 34%; en donde dicha azitromicina no dihidratada es seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N.
2. Una mezcla en seco de la Reivindicación 1, en donde el ángulo interno de fricción, de la mezcla en seco, es menor que aproximadamente 34°.
3. Una mezcla en seco de la Reivindicación 1, en donde el Índice de Compresibilidad de Carr, de la mezcla en seco, es menor que aproximadamente 34.
4. Una mezcla en seco de la Reivindicación 1, en donde menos que aproximadamente el 14% del total de las partículas de azitromicina, por volumen medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 44 μm o menos.
5. Una mezcla en seco de la Reivindicación 4, en donde menos que aproximadamente el 50% del total de las partículas de azitromicina, por volumen medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 105 μm o menos.
6. Una mezcla en seco de la Reivindicación 4, en donde menos que aproximadamente el 27% del total de las partículas de azitromicina, por volumen medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 74 μm o menos.
7. Una mezcla en seco de la Reivindicación 4, en donde menos que aproximadamente el 6% del total de las partículas de azitromicina, por volumen medido mediante el método de Malvern, tienen un diámetro de 16 μm o menos.
8. Una mezcla en seco de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la azitromicina no dihidratada es no granulada.
9. Una tableta de azitromicina que comprende azitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde dicha azitromicina no dihidratada es seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N.

17
186

10. Una tableta de azitromicina de la Reivindicación 9, en donde dicha tableta es producida por:

- (a) la formación de una mezcla en seco de una azitromicina no dihidratada y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y**
- (b) la compresión directa de dicha mezcla en seco para formar la tableta de azitromicina.**

11. Una tableta de azitromicina de la Reivindicación 10, en donde la dosis de azitromicina en dicha tableta es seleccionada entre el grupo constituido por 250 mgA, 500 mgA, y 600 mgA.

12. Una tableta de azitromicina de las Reivindicaciones 10 y 11, en donde la azitromicina no dihidratada, en la mezcla en seco, es no granulada.

13. Una tableta de azitromicina, en donde dicha tableta es producida por :

- (a) la formación de una mezcla en seco de una azitromicina no granulada, seleccionada entre el grupo constituido por las formas F, G, J, M y N, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y**
- (b) la compresión directa de dicha mezcla en seco para formar la tableta de azitromicina.**

12
187

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 64,440
FECHA : AGOSTO 25 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32743730	24/08/2005	1,616,000.00
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36577375	24/08/2005	3,650,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____