

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 04-061363- -00008-0000

Fec: 2007-02-16 14:16:50 Dep: 2023 NUECREACIONES

Tr: 11 PATENTE Y

Eve: 379 FASE NACIONAL

Act: 449 RESPUESTA OPOSICION

Folios: 12

Doctora

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: EXPEDIENTE No. 04.061.363

ASUNTO: PATENTE DE INVENCION – ENTRADA EN FASE NACIONAL – CAPITULO II PRESENTADA EL 29 DE JUNIO DE 2004

TITULO: “COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II”

CLASE: A61 K 9/20

**INVENTORES: ALLESANDRO TOSETTI
MAURO GUIDUCCI
GIOVANNI VITI**

**SOLICITANTE: MENARINI INTERNATIONAL
OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

TRAMITE: RESPUESTA A OPOSICIONES DE LAS SOCIEDADES: PROCAPS S.A. Y TECNOQUIMICAS S.A.

RESPUESTA A LAS OPOSICIONES

DORA MARIA GOMEZ DIAZ, mayor de edad, vecina de este Distrito Capital de Bogotá, República de Colombia, abogada en ejercicio e identificada como aparece al pie de mi firma, portadora de la Tarjeta Profesional No. 95.718 del C.S. de la J., obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad **MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**, con domicilio en 1, Avenue de la Gare 1611 LUXEMBURGO, según lo acredita el PODER que fue conferido a la suscrita el 15 de Junio de 2004 por los Representantes Legales de la sociedad **MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**, señores GIOVANNI

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501 - BOGOTA, D.C.

3/ 274

GOMEZ & DIAZ
ABOGADOS ASOCIADOS

D'AUBERT y SANDRO CASINI, el cual fue debidamente otorgado y autenticado ante NOTARIO PUBLICO DE LUXEMBOURG, y legalizado el 5 de Julio de 2004 con la correspondiente APOSTILLA, documento que fue presentado ante la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO con memorial que fue radicado ante esa entidad el 02 de Noviembre de 2004, por medio del presente escrito y, estando dentro del término legal previsto para tal efecto, me permito dar respuesta a las **bservaciones de carácter técnico y jurídico**, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la Patente de acuerdo con la Decisión 486 según oficios Nos. 9415 y 9416 notificados por fijación en lista No. 294 del 25 de Agosto de 2006.

I. OBJETIVO DE LA INVENCION EN ESTUDIO.

La solicitud de patente de invención "COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II" de mi poderdante, se refiere a Composiciones farmacéuticas que contienen Glibenclamida y Metformina, o sus sales, en las cuales los dos ingredientes activos se mantienen separados el uno del otro, evitando así la fuerte reducción de la biodisponibilidad de la Glibenclamida debida a la asociación de estos principios activos con altos niveles de Metformina/Glibenclamida.

II. RESPUESTA A LA OPOSICION DE LA SOCIEDAD PROCAPS S.A.

La sociedad opositora **PROCAPS S.A.**, basa sus argumentos en la falta de Novedad y Altura Inventiva de la presente solicitud de patente de invención, por la existencia de dos documentos de patente a saber: D1 (FR 2.244.481) del 18 de Abril de 1975 y D2 (WO 00/03742) del 27 de Enero de 2000. Manifiesta el opositor lo siguiente:

II.1 El documento D1 se refiere a la combinación entre Fenformina y Glibenclamida y su notable actividad derivada de dicha asociación, superior a la obtenida por una administración separada de ambos constituyentes; la proporción de Glibenclamida vs. sal de Fenformina es preferentemente de 1 a 

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

275

10 y las composiciones contienen de 2,5 mg a 5,0 mg de Glibenclamida y de 25 mg a 50 mg de clorhidrato de Fenformina. Además, se revela en el ejemplo 1, el hecho de proveer una tableta a dos capas, donde la primera capa contenía por unidad 2,5 mg de Glibenclamida en liberación inmediata y esta a su vez recubre una segunda capa de 25 mg de clorhidrato de Fenformina, para una liberación retrasada respecto a la primera. Así las cosas, es claro que este documento D1 revela una misma propuesta como solución que incluye ingredientes activos que están comprimidos en capas separadas entre sí. Por lo tanto, con este documento D1 la presente solicitud no es novedosa.

RESPUESTA

A lo expresado por la sociedad opositora **PROCAPS S.A.**, mi poderdante manifiesta que no está de acuerdo con dicha apreciación, por cuanto el objeto de la patente del documento D1 es obtener una composición que consta de Fenformina y Glibenclamida en la cual los dos ingredientes activos actúan sinérgicamente, (tal como aparece en la página 1 renglones 30-35 y página 2 renglones 1-3), con el fin de obtener el mismo efecto farmacéutico suministrando una cantidad inferior de compuestos (ver página 3 renglones 12 – 15); y para resolver el problema, se usa Fenformina en forma de liberación "Retardada", tal como lo expresa en todo el documento y particularmente en la página 2 renglones 1-3, por ejemplo: una forma que permite una absorción retardada de Fenformina con respecto a la Glibenclamida; mientras que en la solicitud de patente de mi poderdante se refiere a una composición farmacéutica con los ingredientes activos de Metformina y Glibenclamida de forma que los dos ingredientes se mantengan separados entre ellos, y para lograr esto en la preparación de los comprimidos, utiliza comprimidos policapa o comprimidos de metformina uniformemente recubiertos con glibenclamida y no se produce reducción en la biodisponibilidad de las glibenclamidas.

Además, en el Reporte del Examen Preliminar efectuado por la Oficina Europea de Patentes con fecha 15 de Diciembre de 2003, (el cual se anexó con el petitorio de entrada en fase nacional, fechado 29 de Junio de 2004) el Examinador de Patentes emitió su concepto favorable sobre la novedad, altura inventiva y aplicación industrial para las

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

276

Reivindicaciones 1 a 19 de la solicitud de patente de mi poderdante.
Entre los argumentos del Examinador con respecto al documento D1
están:

En el documento D1 se mejora la biodisponibilidad de la Glibenclamida cuando está en combinación con una Biguanida (ver D1, p.1, l. 35 -41: p2, l. 24-40; p. 5-9, los ejemplos); pero la solicitud de patente en estudio difiere de la descripción de D1 en que se utiliza la Metformina como una Biguanida, en lugar de Fenformina en D1. Además en el documento D1 se utiliza la Biguanida en una forma retardada, y la dosificación de Fenformina (25 - 50 mg) es muy inferior que la dosificación de la Metformina (200 - 1000 mg) de la solicitud de patente de invención de mi poderdante. El reemplazo de una Biguanida conocida por otra Biguanida conocida no es obvia para el presente caso, puesto que la asociación de los ingredientes activos de Metformina/Glibenclamida debe hacerse en una alta relación, de tal forma que provoque una fuerte reducción en la biodisponibilidad de la Glibenclamida. El uso de Metformina implica un efecto en masa que puede no ser prevista a la luz del uso de Fenformina en el documento D1.

Por consiguiente, la solicitud de patente de mi poderdante NO se encuentra divulgada ni explícita ni implícita en lo divulgado en el documento D1, por lo tanto las **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II", SON NOVEDOSAS Y TIENEN NIVEL INVENTIVO.**

- II.2** Con respecto al documento D2 la sociedad opositora manifiesta que este se refiere a una dosis oral que comprende una combinación de Metformina y Glibenclamida; y al combinar lo expuesto en el documento D2 con lo relacionado en el documento D1 que revela un comprimido en capas separadas, lo cual es ventajoso conforme a sus ejemplos que incluyen la combinación de Glibenclamida y Fenformina, una persona versada en el oficio, obviamente puede llegar a crear formulaciones farmacéuticas para el suministro por vía oral en forma de comprimidos, que comprenden Glibenclamida y Metformina, o sus sales

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

277

farmacéuticamente aceptable, como ingredientes activos, donde los ingredientes activos están comprimidos en capas separadas entre sí; o donde los comprimidos se seleccionan de comprimidos policapa y comprimidos recubiertos, o, donde la glibenclamida se encuentra siempre en al menos una capa exterior de los comprimidos policapa o en la cobertura de los comprimidos recubiertos. Por lo tanto una persona versada en la materia, al relacionar lo referido en el documento D2 en conjunto con lo especificado en el documento D1 puede llegar a lo pretendido en el presente documento objeto de oposición.

RESPUESTA

Mi poderdante manifiesta su desacuerdo con lo expresado por la sociedad opositora **PROCAPS S.A.**, en lo relacionado a que el documento D2 en combinación con el documento D1 se puede deducir la conformación de una dosis oral que incluye ingredientes activos en combinación de Metformina y Glibenclamida que están comprimidos en capas separadas entre sí, según lo definido en las reivindicaciones de la presente solicitud. Lo anterior, lo podemos controvertir puesto que en la patente del documento D2 se trata de resolver el problema que surge del uso combinado de Metformina y Glibenclamida y sugiere resolver el problema micronizando la Glibenclamida.

Además, en el documento D1 se considera que la Fenformina es 10 veces más activa que la Metformina, tal como aparece en la página 4, nota a Tabla 1, y en vista de dicha diferencia de actividad, el uso de la Metformina implica un "efecto en masa" que no se puede prever mediante el uso de la Fenformina. La similitud que existe entre los dos principios activos se limita al hecho de que ambos tienen el mismo uso terapéutico pero dado que el presente invento (como se menciona en el documento D1) se refiere a las formulaciones farmacéuticas que contienen los principios, todas sus propiedades y características se deben tener en cuenta.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención de mi poderdante es combinar la Metformina y la Glibenclamida en una sola formulación farmacéutica, sin aplicar la micronización que se indica en el



GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

270

documento D2 como solución para resolver los problemas relacionados con la mezcla de los dos productos.

Incluso desde el punto de vista de la acción farmacológica, la presente formulación de la solicitud en estudio, actúa de una manera completamente diferente a la descrita para las formulaciones del documento D1.

Al suministrar las presentes formulaciones de la solicitud de mi poderdante, la adsorción de los dos principios activos empieza inmediatamente en ambas (exactamente como sucede cuando se administran los dos principios de manera separada pero simultánea); en el documento D1 la Fenformina se usa en "forma retardada" con el fin de permitir que se absorba después de la Glibenclamida.

De acuerdo a lo expresado anteriormente, no se puede entender cómo una persona versada en el arte pueda encontrar en el documento D1 la manera de resolver el problema, tal como se describe en la presente solicitud de patente de invención de mi poderdante; y es obvio que no sólo es innecesario realizar una prueba comparativa entre las dos formulaciones sino que además sería inútil, puesto que la actividad entre la Fenformina y la Metformina es completamente diferente, tal como se explicó anteriormente.

Por lo tanto, la solicitud de patente de invención de mi poderdante **SI CUMPLE CON EL REQUISITO DE ALTURA INVENTIVA** exigido por la legislación vigente, para ser concedido el privilegio de patente.

- II.3** La sociedad opositora **PROCAPS S.A.** manifiesta que la presente solicitud de patente de invención de mi poderdante **carece de aplicación Industrial**, puesto que algunas reivindicaciones reclaman el uso y este no es aplicable industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de aplicación industrial.

RESPUESTA

Mi poderdante está de acuerdo con la objeción interpuesta por la sociedad opositora **PROCAPS S.A.** con respecto a la Reivindicación 19, la cual se refiere al uso de Glibenclamida y Metformina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de composiciones farmacéuticas como se describe de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 18 para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II; por lo cual nos permitimos **DESISTIR** de la Reivindicación 19.

Por lo expresado anteriormente, queda demostrado que la solicitud de patente de invención de mi poderdante **SI** cumple con los requisitos de **NOVEDAD** y **ALTURA INVENTIVA** con respecto a los documentos D1 y D2, por lo cual solicito al señor Examinador Técnico de Patentes que declare **INFUNDADA** la oposición presentada por la sociedad **PROCAPS S.A.**

III. RESPUESTA A LA OPOSICION DE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A.

La sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.**, basa sus argumentos en el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad como son la falta de Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial de la presente solicitud de patente de invención, por la existencia de dos documentos de patente a saber: documento **D2 (WO 00/03742)** del 27 de Enero de 2000, documento **D3 (WO 97/25066)** del 17 de Julio de 1997 y documento **D4 (EP 0811374 A1)** del 10 de Diciembre de 1997, manifiesta el opositor lo siguiente:

III.1 La sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.** con respecto al documento **D2** expresa que en dicha patente se revela como su título lo indica una combinación de Metformina y Glibenclamida, con unas composiciones específicas para dosificación oral, tal como aparecen en la Tabla de la página 5. Donde las tabletas pueden ser obtenidas por un proceso que comprende la formación de gránulos por granulación húmeda de una mezcla de Metformina y Glibenclamida; luego de la granulación,

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

280

los gránulos pueden ser tamizados y secados; posteriormente se hace la mezcla de los gránulos con excipientes adecuados y por último se realiza la compresión o tableteo de la mezcla.

También los rangos de dosificación de Glibenclamida en cada comprimido varían entre 1,25 mg y 5 mg y la cantidad de Metformina varía entre 250 mg y 500 mg, rangos que son equivalentes a los que la solicitud colombiana en trámite revela en su Reivindicación 6, puesto que allí se describe que Glibenclamida varía entre 1 mg y 20 mg y Metformina varía entre 200 mg y 1.000 mg.

Además, en la Tabla señalada, podemos decir que algunas de las formulaciones farmacéuticas reveladas en la reivindicación 18 carecen de novedad puesto que en los dos casos se incluye:

- Metformina 500 mg
- Glibenclamida 5 mg; ó 2,5 mg
- Excipientes como: Polivinilpirrolidona

Croscarmelosa sódica

Celulosa microcristalina

Estearato de Magnesio, entre otros.

La reivindicación 19 relacionada con el uso de Glibenclamida y Metformina, o sus sales ..., para la preparación de una composición para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II, no es patentable de acuerdo al artículo 20 literal d de la Decisión 486.

Lo anteriormente mencionado en el documento D2 se refiere a composiciones que al igual que lo expresado en la solicitud colombiana en trámite, son para administrar vía oral, comprenden Glibenclamida y Metformina y se usan para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II, lo que evidentemente demuestra su falta de novedad.

RESPUESTA

Mi poderdante NO está de acuerdo con la apreciación de la sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.**, en lo referente a la falta de Novedad de la solicitud de patente de invención en estudio, puesto que el

CARRERA 7 No. 32-85, OFICINA 501 - BOGOTÁ, D.C.

M

GOMEZ & DIAZ

ABOGADOS ASOCIADOS

281

objeto de nuestra invención es preparar composiciones farmacéuticas que comprenden como ingredientes activos Metformina y la Glibenclamida, o sus sales, de forma tal que los dos ingredientes activos se mantengan separados entre sí, pero en la misma formulación farmacéutica, garantizando una mejor aceptación por parte del paciente y al mismo tiempo garantizar un tratamiento terapéutico comparable al que utiliza los dos ingredientes activos separados, sin peligro de subdosificación para la Glibenclamida.

Para mantener separados los dos ingredientes activos, el solicitante ha encontrado que deben estar incluidos en capas separadas entre ellos, en dos formas así:

- 1) comprimidos policapa, seleccionados entre
 - a) comprimidos bicapa en donde la Glibenclamida está comprimida en una capa relativamente delgada sobre un comprimido de Metformina.
 - b) comprimidos tricapa en donde la Glibenclamida está comprimida en dos capas ubicadas arriba y debajo de la capa central de Metformina.
- 2) comprimidos recubiertos seleccionados entre:
 - a') comprimidos de Metformina recubiertos uniformemente por una capa delgada que contiene Glibenclamida que se encuentra comprimida a su alrededor.
 - b') comprimidos de Metformina barnizadas o revestidas externamente con una solución de Glibenclamida que se estratifica sobre la misma.

Por lo anterior, podemos concluir que la solicitud de patente de invención de mi poderdante presenta diferencias técnicas sustanciales con respecto a lo descrito en el documento D2, puesto que lo más característico de la invención es que los dos ingredientes activos se mantienen separados entre sí, dentro de la misma formulación farmacéutica; por lo cual resulta ser **NOVEDOSA**.

Mi poderdante está de acuerdo con la objeción interpuesta por la sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.** con respecto a la **Reivindicación 19**, la cual se refiere al uso de Glibenclamida y

Metformina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de composiciones farmacéuticas como se describe de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 18 para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II; por lo cual se permite **DESISTIR** de la Reivindicación 19.

III.2 La sociedad opositora TECNOQUIMICAS S.A., manifiesta en su escrito que si la supuesta novedad estuviese dada porque los ingredientes activos estén comprimidos en capas separadas entre sí, o porque se trate de comprimidos policapa o comprimidos recubiertos, la falta de nivel inventivo que presenta la formulación farmacéutica según las técnicas anotadas. Además, cita que existen múltiples ejemplos que demuestran el amplio uso de este tipo de formas farmacéuticas multicapas con el fin de proveer formulaciones con biodisponibilidad mejorada, o con mejor disolución o para asegurar la integridad de cada principio activo, etc. Menciona como prueba las siguientes publicaciones anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud, como son:

El documento **D3 (WO 97/25066)** titulado: "Oral pharmaceutical dosage forms comprising a proton pump inhibitor and an antacid agent or alginate" el cual revela una preparación farmacéutica oral que comprende un inhibidor de la bomba de protones y uno o más agentes antiácidos o un alginato y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables, y donde el inhibidor de la bomba de protones puede ser Omeprazol u Lansoprazol, el cual es protegido por una cubierta entérica y una capa de separación opcional entre el inhibidor de la bomba de protones y la cubierta entérica; cuya forma de dosificación tableteada es una múltiple unidad.

El documento **D4 (EP 0811374 A1)** titulado: "Combination dosage form comprising Cetirizine and Pseudoephedrine" el cual describe formas de dosificación que contienen Cetirizina como un componente de liberación inmediata y Pseudoefedrina o una sal farmacéuticamente aceptable como un componente de liberación controlada; además puede haber una porción de Pseudoefedrina que puede ser incorporada como un componente de liberación inmediata.

GOMEZ & DIAZ
ABOGADOS ASOCIADOS

✓ 283

RESPUESTA

Mi poderdante expresa que **NO** está de acuerdo con los argumentos de la sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.**, puesto que el documento D3 y el documento D4 se refieren a formulaciones de múltiples capas en las cuales las diferentes capas poseen distintos tiempos de liberación del correspondiente principio activo.

Como se ha mencionado anteriormente, ese no es el objetivo de aplicación de la solicitud de patente de invención de mi poderdante, sino por el contrario pone a disposición formulaciones multi-capas que contienen dos principios activos diferentes que se liberan simultáneamente y no hay una forma retardada; por lo tanto, también en este caso lo indicado en los documentos D3 y D4 es claramente irrelevante con respecto a la presente invención, puesto que el problema resuelto de acuerdo a la formulación es diferente y su solución no se podría prever a la luz de lo indicado en la citada tecnología.

Por lo tanto, queda demostrado que la solicitud de patente de invención de mi poderdante **SI** cumple con los requisitos de **NOVEDAD** y **ALTURA INVENTIVA** con respecto a los documentos D3 y D4, por lo cual solicito al señor Examinador Técnico de Patentes que declare **INFUNDADA** la oposición presentada por la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**

Finalmente, de acuerdo a los argumentos técnicos expresados anteriormente, queda demostrado que la solicitud de patente de invención de mi poderdante **SI** cumple con los requisitos de **NOVEDAD, ALTURA INVENTIVA Y APLICACION INDUSTRIAL** exigidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina con respecto a los documentos D1, D2, D3 y D4, por lo cual solicito al señor Examinador Técnico de Patentes que declare **INFUNDADAS** las oposiciones presentadas por la sociedad **PROCAPS S.A.**, así como por la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado en las **Reivindicaciones 1 a 18 inclusive** de la solicitud de patente de invención titulada **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN METFORMINA Y GLIBENCLAMIDA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES"**.

GOMEZ & DIAZ
ABOGADOS ASOCIADOS

12 204

**MELLITUS TIPO II" a nombre de la sociedad MENARINI INTERNATIONAL
OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

Atentamente,



DORA MARIA GOMEZ DIAZ

**C.C. No. 52.145.354 DE SANTAFE DE
BOGOTA D.C.**

T.P. No. 95.718 DEL C.S.J.

DMGD/