

239.1

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095278- -00010-0000

Fecha: 2010-06-10 15:20:46 Dep. 2020 DIR NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Re. : Código 011-378 – 444
Expediente No. 04-95.278
Fase nacional de Solicitud
de Patente PCT
EURO-CELTIQUE S.A.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Siguiendo precisas instrucciones de mí representada adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido revisado y corregido.

Se han eliminado las anteriores Reivindicaciones 9,15 y 16 que han sido objeto de comentarios por parte del Examinador.

2. Las nuevas reivindicaciones 14 a 19 se refieren ahora a un "método de fabricación para producir una formulación" También, por motivos de claridad, se ha modificado levemente la redacción de las reivindicaciones. Las referencias anteriores han sido modificadas de acuerdo con la nueva numeración de las reivindicaciones.

El Objeto materia de las nuevas reivindicaciones 14 a 19 claramente encuentra una base en las anteriores reivindicaciones 17 a 22 de modo que su contenido no vaya más allá de la descripción de la solicitud original.

3. El Examinador no reconoce la presencia de nivel inventivo teniendo en cuenta los siguientes cuatro documentos:

D1: WO 99/32199
D2: WO 99/32120
D3: US 3,950,508
D4: US 5,478,577

A continuación, analizaremos las características (paralelas al análisis del Examinador) de la reivindicación independiente 1 en comparación con las descripciones de D1 a D4 anteriores.

3.1. Características de la reivindicación independiente 1

Se puede comenzar a analizar el nivel inventivo con una lista de las características que se incluyen en la reivindicación independiente 1:

1. Una formulación farmacéutica establece durante su almacenamiento.
2. Que comprende una matriz de difusión sustancialmente no hinchable.
3. La matriz comprende etilcelulosa o un polímero basado etilcelulosa y al menos un alcohol graso.
4. Dichas al menos dos sustancias son esenciales para las características de liberación.
5. Se sostiene la liberación de agentes activos de la matriz.
6. La liberación de los agentes activos de la matriz es invariante.
7. La liberación de los agentes activos de la matriz es independiente.
8. La formulación comprende como agentes activos el agonista opioide oxicodona y la antagonista opioide naloxona.

Ninguna de las anteriores características debe ser omitida de un análisis técnico que el Examinador parece hacer en la Tabla 1. De este modo el Examinador no menciona en su análisis las características en los puntos 1, 4, 6 y 7 anteriores.

Referente a dichas características nos referimos a la descripción de la presente solicitud en la página 14, línea 4 a la página 15, línea 9 (versión en inglés), para la característica de la liberación invariante (punto 6 anterior) que la matriz debe mostrar. Según este texto, una liberación invariante significa que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada una de oxycodona y naloxona liberada por tiempo de unidad no cambia sustancialmente (por Ej: hasta $\pm 20\%$ de desvío de un valor promedio) si se cambian las cantidades absolutas. El siguiente ejemplo fue tomado de la presente solicitud en la página 14, líneas 14 a 18 para explicar el comportamiento de la liberación invariante.

"Considerando una combinación de oxycodona/naloxona de 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas, se libera 25% de oxycodona y 20% de naloxona. Si por el contrario, la combinación oxycodona/naloxona contiene 24 mg de oxycodona y 8 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas también se liberarán 25% de oxycodona y 20% de naloxona"

De este modo, un médico que administre este tipo de dosificación puede estar seguro que oxycodona y naloxona estarán disponibles al cuerpo humano a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis.

También la reivindicación indica que la etilcelulosa (o un polímetro basado en ella) y al menos un ácido graso son los compuestos esenciales para las características de la liberación (características 4 anterior). Claramente, esto significa que no pueden estar presentes otros compuestos que influyan la liberación, que tengan una influencia esencial en la liberación (por ej: cantidades relevantes de resinas acrílicas o similares). A este respecto, hacemos referencia a la página 18, línea 16 a la página 19, línea 25 de la solicitud.

En aras de integridad, también se hace referencia a la página 15, línea 11 a 30 y página 7. líneas 8 a 11, para la característica del punto 1, y a la página 12, línea 21 a la página 14, línea 2, para la característica del punto 7.

3.2. Descripción de D1

D1 se refiere a combinaciones agonistas/antagonistas, en donde los dos agentes activos están presentes en la forma de dosificación en una relación tal que se provea analgesia efectiva al tiempo que se haga sustancialmente difícil el abuso de la forma de dosificación. Esto se debe a la presencia del antagonista opioide, lo cual resulta en una experiencia "aversiva" negativa en drogadictos.

Todos los ejemplos de realización de D1 se dirigen a formas de dosificación que únicamente comprenden hidrocodona y naltrexona como agentes activos. D1 no se refiere específicamente a una combinación de oxicodona y naloxona. Por el contrario, parece que D1, generalmente solo menciona naloxona. Por ello, en opinión de la sociedad solicitante, la persona versada no se guiaría directa e inambiguamente a la combinación de oxicodona y naloxona tal como se usa en la presente invención. De hecho, tal parece que D1 se refiere a formas de dosificación de liberación sostenida. Sin embargo, en D1 no se divulgan perfiles de liberación (ni tablas ni figuras de la liberación *in Vitro*), al contrario de la presente invención. Además, D1 no sugiere para nada que la liberación deba hacerse de manera independiente e invariante. D1 tampoco hace una divulgación implícita de dichas características.

D1 tampoco divulga una matriz, en donde etilcelulosa o un polímetro basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales de la matriz que influyen la liberación. Tal como se dijo arriba, solo se presentan ejemplos de hidrocodona y naltrexona como agentes activos, y dichos ejemplos también omiten divulgar una matriz basada en etilcelulosa y un alcohol graso como los componentes esenciales que influyen la liberación.

D1 parece divulgar varias formas de dosificación de liberación sostenida, en su mayoría para formas de dosificación que comprenden un recubrimiento de liberación sostenida. Sin embargo, la presente invención no contempla dichos recubrimientos y tampoco los cubre la reivindicación independiente 1, que se

refiere a una matriz. Además, D1 se refiere a hidroxialquilcelulosas que son evitadas según la presente invención.

Por lo tanto, concluimos señalando que D1 no divulga la mayoría de las anteriores características de la reivindicación independiente 1. Por tal razón, mi representada disiente de la comparación técnica tal como la plantea el Examinador.

3.3. Divulgador de D2

Se refiere brevemente la divulgación de D2 señalado que este documento se refiere a un método para prevenir el abuso de formas de dosificación opioide. Con el fin de evitar abuso, un antagonista opioide está presente en una forma de dosificación que comprende un agonista opioide, en donde la separación del agonista y el antagonista requeriría al menos un procedimiento de dos pasos. Por ello, la presencia del antagonista en un extracto del agonista contrarresta los efectos inducidos por opioide en drogadictos.

Los ejemplos de D2 se dirigen a formas de dosificación que comprenden hidrocodona y naltrexona, hidromorfona y naltrexona así como oxicodona y naltrexona. Por ello, similar a D1, no se puede encontrar una divulgación no ambigua para una forma de dosificación que comprende oxicodona y naloxona según se reclama en la presente invención.

Además en cuanto a D1, no se puede encontrar nada que divulgue una liberación independiente e invariante de los agentes activos. De este modo, en cuanto a D1, los datos de liberación *in Vitro* faltan en D2. Además, en D2 no se divulga una matriz que comprende etilcelulosa y un alcohol graso son compuestos esenciales que influyen la liberación. Referente a D1, se pueden encontrar varias descripciones para compuestos de liberación sostenida, pero sin embargo se refieren en su mayoría a tabletas recubiertas de liberación sostenida, en donde el recubrimiento es responsable por la liberación sostenida. Sin embargo, esto no es de acuerdo con la presente invención.

Por lo tanto nuevamente D2 no divulga la mayoría de las características que se mencionan arriba de la reivindicación independiente 1. La solicitante desiente de

la comparación técnica tal como la plantea el Examinador ya que D2 no divulga ninguna de las características que faltan en D1.

3.4. Divulgación D3

D3 se dirige a un proceso para obtener liberación sostenida de productos farmacéuticos. Por ello, D3 no tiene en cuenta ninguna de las características específicas de agentes activos presentes en la forma de dosificación, puesto que se refiere a un proceso general. Solo se hace una referencia muy general a agentes activos (ver columna 3, líneas 50 a 61). En el extracto se indica que hay talco presente (entre otros ingredientes) en una cantidad del doble de etilcelulosa. De este modo, la persona versada en la técnica derivaría de D3 que el talco parece ser un compuesto importante que influencia la liberación. Además, en los ejemplos de D3 no se menciona alcohol graso, de modo que no se divulga una combinación de etilcelulosa y un alcohol graso, mucho menos una insinuación de que dichos dos compuestos pueden ser los compuestos esenciales que influyen la liberación.

Los agentes activos que se mencionan en los ejemplos 1 a 6 de D3 son claramente diferentes de los agentes activos de oxicodona y naloxona usados en la combinación en la presente invención. Además, los agentes activos no solo se difieren sino por el contrario, solo se comprende un agente activo en la forma de dosificación.

D3 refiere etilcelulosa principalmente como un ligante (ver por ej. columna 3, líneas 11 a 19). De hecho etilcelulosa aparece en todos los ejemplos de D3, pero sin embargo, no se refiere en ninguna parte en combinación con un alcohol graso. Por ello, los ejemplos 1 a 4 describen una combinación de etilcelulosa y talco, en donde los ejemplos 5 y 6 se refieren a etilcelulosa y polivinilpirrolidona. Aparentemente, D3 menciona liberación sostenida, pero no hace ninguna mención de liberación invariante o independiente.

D3 no solo no divulga la mayoría de las características de la reivindicación independiente 1, sino que no explica ninguna de las características que faltan en D1 y D2.

3.5. Divulgación de D4

D4 parece referirse más a preparaciones de morfina que exhiben una tasa rápida de liberación inicial de morfina, de modo que se pueda alcanzar más rápidamente la mínima concentración analgésica efectiva. Por ello, es evidente de inmediato que D4, al contrario de la presente invención, tiene que ver más con el problema de administrar una forma de dosificación que presente un aumento inicial rápido en el nivel de fármaco en el plasma.

D4 únicamente tiene que ver con un agente activo en la forma de dosificación. Todos los ejemplos de D4 se refieren a formas de dosificación recubiertas de liberación sostenida. Por lo tanto, al contrario de la presente invención, aparentemente, la liberación sostenida se provee por el recubrimiento y no por una matriz.

Además, los ejemplos y figuras en D4 no se refieren a ninguna liberación *in Vitro*, ni siquiera a una liberación invariante y/o independiente de los agentes activos. Por el contrario, en D4 se pueden encontrar graficas que se refieren entre otras cosas, a la sedación o a la tasa respiratoria de pacientes bajo estudio con preparaciones de morfina.

4. El objeto de la presente invención se indica claramente en la descripción:

"Un objetivo de la presente invención es proveer formulaciones para una preparación farmacéutica que garanticen que los componentes activos de las preparaciones son liberados de manera sostenible que son estables durante un largo periodo de almacenamiento y donde la liberación de un compuesto no cambie aun cuando se usen diferentes cantidades del compuesto activo. Otro objetivo de la invención es proveer formulaciones para preparaciones farmacéuticas que muestren las características antes mencionadas y que no muestren dependencia mutua del perfil de liberación de los compuestos activos"

Los anteriores objetivos se cumplen por la forma de dosificación según la reivindicación 1; la forma de dosificación según la reivindicación 1 comprende una matriz, la cual esta construida de tal modo que se provee una liberación invariante e independiente con el fin de lograr que no haya ningún cambio en la liberación en caso de que se usen diferentes cantidades o diferentes agentes activos que posiblemente tengan alguna influencia entre sí.

Los ejemplos de la presente invención subrayan y demuestran que dichas características y propiedades tienen si dudas un significado practico; por ejemplo, es posible que un medico se pase de una forma de dosificación que comprende cantidades más altas de oxicodona y naloxona con el fin de lograr un mejor del dolor sin el riesgo de que la forma de dosificación más fuerte muestre diferentes características de liberación de modo que se requiera un nuevo "ajuste" del paciente.

En opinión de la sociedad solicitante, es evidente que, a partir del análisis anterior de las características y propiedades, una persona versada en la técnica no llegue al objeto materia que se reclama partiendo de cualquiera de los documentos D1 a D4. Tampoco esta claro lo que debe considerarse como la técnica anterior mas cercana debido al objetivo de la presente invención.

Aún, en un análisis retrospectivo (que naturalmente debe evitarse para un análisis de nivel inventivo), la persona versada no llegaría a la presente invención si combina los cuatros documentos debido a la falta de características faltantes. En consecuencia, la presente invención si posee nivel inventivo.

4. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el consejo de estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de octubre de 2004 y acogida por esa superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad Industrial, no se hace necesario acompañar del comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la superintendencia en cumplimiento de lo ordenada por el articulo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito proseguir con el tramite de este asunto y conceder el privilegio de patente de invención.

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

T.P. No. 68.995 del C.S.J.

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica estable durante almacenamiento que comprende al menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión, caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características esenciales de liberación por etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera invariante e independiente, en donde la formulación comprende oxycodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.
2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que el alcohol graso comprende alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, alcohol cerílico, y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico
3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada en que la formulación no comprende cantidades relevantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua, particularmente derivados de ácido acrílico y/o hidroxialquil celulosas.
4. Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación comprende excipientes farmacéuticos comunes, particularmente rellenos, lubricantes, agentes de flujo y/o plastificantes.
5. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que los rellenos son seleccionados del grupo que comprende azúcares, preferiblemente lactosa, glucosa y/o sacarosa, almidones e hidrolisatos de los mismos, preferiblemente celulosa microcristalina y/o celatosa, alcoholes de azúcar, preferiblemente sorbitol y/o manitol, sales de calcio pobremente solubles, preferiblemente hidrogenfosfato de calcio, dicalciofosfato o tricalciofosfato y/o povidona.
6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos, preferiblemente ácido esteárico como lubricante.

7. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende sílica altamente dispersa, preferiblemente Aerosil®, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y/o calcio estearato como agente de flujo.
8. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizada en que comprende dibutil sebacato como plastificante.
9. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada en que oxicodona y naloxona están presentes en la forma de sus derivados igualmente activos y farmacéuticamente aceptables, tales como la base libre, sales y similares, preferiblemente como clorhidrato, sulfato bisulfato, tatrato, nitrato, citrato, bitatrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyoduro, fumarato o succinato.
10. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 9, en donde oxicodona está presente en una cantidad que oscila entre 10 y 150 mg, preferiblemente entre 10 y 80 mg, y naloxona está presente en una cantidad que oscila entre 1 y 50 mg por dosis unitaria.
11. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada en que la formulación comprende oxicodona y naloxona en una relación de peso que oscila de la máxima 25:1, preferiblemente máxima 20:1, 15:1 y más preferiblemente 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.
12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada en que la formulación es una tableta, preferiblemente una tableta multicapas, una cápsula, una gragea, un granulado y/o un polvo.
13. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada en que la preparación farmacéutica es una preparación adecuada o aplicación, nasal y/o rectal.
14. Un método de fabricación para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde se usa granulación, preferiblemente granulación por acumulación y/o distribución y más preferiblemente granulación por aspersión.
15. Un método de fabricación para producir una formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde se utiliza un método de extrusión, y en donde se utiliza se utilizan extrusores contrarrotativos o co-rotativos sencillos o múltiples con/sin elementos de amase.

16. El método de fabricación según la reivindicación 15, en donde se utiliza un método de extrusión, se utilizan extrusores contrarrotativos de tornillos gemelos, preferiblemente sin elementos de amase.

17. El método de fabricación según la reivindicación 15 ó 16, en donde se usa una temperatura de las zonas de calentamiento de los extrusores de entre 20°-120°C, preferiblemente entre 50°-100°C, más preferiblemente entre 50°-90°C y aún más preferiblemente entre 50°-70°C.

18. El método de fabricación según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde se utiliza un diámetro de la boquilla en el extrusor entre 1 y 10 mm, preferiblemente entre 2 y 8 mm, y particularmente entre 3 y 5 mm.

19. El método de fabricación según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la temperatura resultante en el extrusor no influencia la estabilidad de los compuestos activos.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04 95278

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ⁹/₀₀

Concepto Técnico No. 2597

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
 Vía Nacional ☐
 Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 5 a 85
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 86 a 90 (Anexos EPI)
 Folios: 213 a 215 Memorial de 13/06/2008
 Folios: 247 a 249 Memorial de 10/06/2010
- 1.3. Dibujos: Folios: 91 a 109
- 1.4. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/03541
 Capítulo II
 Fecha Sol. Internacional: 04/04/2003
 Publicación Internacional: WO03/084504
 Fecha Pub. Internacional: 16/10/2003
 Fecha Inicio Fase Nacional: 05/11/2004
 Fecha Sol. Nacional: 24/09/2004
- 1.5. Prioridad: DE 102 15 131.8 de 05/04/2002
 DE 102 15 067.2 de 05/04/2002
- 1.6. Oposiciones: José Luis Reyes Villamizar
 Memorial de 30/05/2006 no reúne requisitos formales
- 1.7. Respuesta del solicitante: Folios: 206 a 215 Memorial de 13/06/2008
 Folios: 239 a 249 Memorial de 10/06/2010

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 13: Se reivindica una formulación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxycodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua como derivados de ácido acrílico e hidroxialquilcelulosas. Sin embargo si comprende excipientes farmacéuticos comunes como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo, plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio pobremente solubles como hidrogeno-fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además: estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo. Y dibutil sebacato como plastificante.

Reivindicaciones 14 a 19: Se reivindica el método para producir una formulación farmacéutica caracterizado porque se aplican las operaciones de granulación preferiblemente granulación por acumulación y/o distribución y más preferiblemente granulación por aspersión, y en donde se utiliza el método de extrusión, recurriendo al uso de extrusores contrarrotativos o co-rotativos sencillos o múltiples con/sin elementos de amase y por el diámetro de la boquilla del extrusor, así como por la temperatura del aparato extrusor.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en la que el compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable y cuando hay varios compuestos presentes de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales la matriz está conformada por cantidades de etil-celulosa.

En general, las formulaciones de liberación sostenida juegan un papel central en el desarrollo de las terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un mayor periodo de respuesta farmacológica luego de la administración del activo, que por lo general se experimenta luego de la administración de formas de dosificación rápida.

Los aditivos que por lo general se utilizan para hacer preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida frecuentemente causan problemas respecto de la estabilidad de la preparación luego de un periodo de

almacenamiento prolongado. Y como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo tales como la oxicodona pueden acompañar el desarrollo de efectos colaterales como opresión en el pecho y constipación, es necesario el tratamiento concomitante con antagonistas opioides que contrarresten dichos efectos. Las preparaciones combinan los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos, con la liberación duradera y el periodo de efectividad correspondiente incrementados.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K^{9/00}** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 05/04/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9932119	"Opioid agonist/antagonist combinations"	01/07/1999
D2	WO9932120	"A method of preveting abuse of opiod dosage forms"	01/07/1999
D3	US3950508	"Process for obtaining pharmaceutical sustained releases"	13/04/1976
D4	US5478577	"Method of treating pain by administering 24 hour oral opioide formulations exhibiting rapid rate of initial rise of plasma drug level"	26/12/1995

Anterioridades **D1** a **D2** en los folios 176 a 186, anterioridades **D3** y **D4** en los folios 219 a 228.

5. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 10/06/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- De acuerdo con el señor solicitante: *"la lista de las características que se incluyen en la reivindicación independiente 1 son:*
 1. Una formulación farmacéutica estable durante su almacenamiento
 2. Que comprende una matriz de difusión sustancialmente no hinchable
 3. La matriz comprende etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso
 4. Dichas al menos dos sustancias son esenciales para las características de liberación
 5. Se sostiene la liberación de agentes activos de la matriz
 6. La liberación de agentes activos de la matriz es invariante
 7. La liberación de agentes activos de la matriz es independiente
 8. La formulación comprende como agentes activos el agonista opioide oxicodona y el antagonista opioide naloxona

Ninguna de las anteriores características debe ser omitida de un análisis técnico que el Examinador parece hacer en la Tabla 1. De este modo el examinador no menciona en su análisis las características en los puntos 1, 4, 6 y 7 anteriores".

- Y Frente a los elementos señalados en los puntos 6 y 7 el señor solicitante agrega lo siguiente: *"(...) una liberación invariante significa que el porcentaje de la*

cantidad absoluta de cada una de oxicodona y naloxona liberada por tiempo de unidad no cambia sustancialmente (por Ej: hasta $\pm 20\%$ de desvío de un valor promedio) si se cambian las cantidades absolutas".

"De este modo, un médico que administre este tipo de dosificación puede estar seguro que oxicodona estarán disponibles al cuerpo humano a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis"

En consideración a la manera como se redacta la cláusula independiente 1 es claro que la estabilidad no es un elemento novedoso e inventivo asociado al contenido de la materia reivindicada toda vez que se incorpora dentro del preámbulo de la reivindicación antecediendo al conector caracterizado por, lo que indica claramente que corresponde al estado del arte.

Adicional a este hecho es claro que el señor solicitante incorporó dos conectores dentro de la cláusula independiente, a saber: *que comprende* y *caracterizado por* y el elemento de la estabilidad antecede a los dos, por lo que esta Superintendencia infiere razonablemente que si bien constituye una propiedad intrínseca de la materia reivindicada no puede ser considerado un elemento característico asociado a la misma. Y esta situación ya se había señalado mediante el concepto técnico No. 899 de 12/03/2010, cuando se indicó que la estabilidad constituía una propiedad de la formulación (ver folio 231).

Ahora bien, en lo que respecta a los excipientes de la formulación: etilcelulosa y al menos un alcohol graso, se debe señalar que la publicación **D1** contempla la combinación de etilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga (C₁₂-C₃₆) y la Tabla 1 que acompaña el concepto No. 899 de 12/03/2010 claramente lo evidencia de esta manera, por lo que el argumento señalado por el señor solicitante en cuanto a que estos elementos fueron omitidos del examen de altura inventiva resulta equivocado y contrario a la realidad plasmada en el concepto técnico mencionado por lo que se remite al contenido de la publicación **D1** y en particular a los folios 180 líneas 10 y 11 y folio 181 cláusula 7, en donde se divulga el proceso de preparación de matrices de liberación controlada de un agonista opioide como oxicodona y un antagonista opioide como naloxona.

Y frente a la invariabilidad e independencia en la liberación de los agentes activos señaladas en los puntos 6 y 7e ilustradas por el señor solicitante mediante indicación de que al conservar la proporción en las dosis, cualquier modificación en la cantidad de dosis administrada no produce un efecto significativo en términos de biodisponibilidad ya que los compuestos se encuentran disponibles en el cuerpo a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis, es preciso remitir al señor solicitante al contenido de los resultados que se divulgan en la publicación **D3** en lo que concierne a los estudios realizados en el año de 1984 para determinar la respuesta analgésica de la combinación: oxicodona/naloxona cuando fue administrada en ratas y mediante el parámetro ED100 se determinó la dosis que produce un incremento del 100% en la respuesta analgésica individual. Según este estudio la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica del compuesto oxicodona, a esta conclusión se llegó una vez se aplicó la metodología D'Amour & Smith publicada en J. Pharmacol. Exp. Therap, 72:74, (1941) en ratas. Otro ensayo realizado sobre ratones permitió corroborar que la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica de oxicodona, por lo que es posible reducir la dosis requerida de oxicodona y de esta manera disminuir el potencial abuso en la cantidad de analgésico administrado.

Según el documento **D3** es posible administrar la combinación en proporciones que van desde 2,5 a 5 partes de oxicodona por 1 parte de naloxona siempre que la cantidad de naloxona administrada oscile entre 1 a 3mg, así las cosas, siempre que

se conserve constante la proporción de los elementos combinados según se señala en el documento es posible que puedan variar la cantidad de dosis administrada, sin embargo, esta conclusión encuentra un límite en la ventana terapéutica de los compuestos.

Por consiguiente la conclusión técnica que se atribuye el señor solicitante fue anticipada clara y fidedignamente por el contenido de la publicación **D3** y así se ha plasmado en los ejemplos 3 y 4 del documento (ver folios 190 y 191), por lo que evidentemente dicho hallazgo constituye un parámetro farmacocinético del estado de la técnica relacionado con la combinación oxicodona/naloxona, por el cual, la asociación farmacológica carece de altura inventiva.

- *"También la reivindicación indica que la etilcelulosa (o un polímero basado en ella) y al menos un ácido graso son los compuestos esenciales para las características de la liberación. Claramente, esto significa que no pueden estar presentes otros compuestos que influyeran en la liberación, que tengan un influencia esencial en la liberación (por ej: cantidades relevantes de resinas acrílicas o similares)".*

El folio 180 de la publicación **D1** señala que para facilitar la preparación de fórmulas de liberación controlada para administración oral se puede emplear la siguiente metodología que comprende:

- a) Formar gránulos que comprenden al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua en combinación con un agente opioide o sus sales
- b) Mezclar los gránulos que contienen una hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena carbonada que oscila entre C_{12} - C_{36}
- c) Opcionalmente comprimir los gránulos

Y para fabricar las matrices de liberación sostenida es posible recurrir a la técnica de extrusión mediante granulación húmeda o extrusión fusión mediante incorporación de una sustancia hidrofóbica como etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble dentro de un molde ceroso hidrofóbico. Así las cosas, en virtud de las enseñanzas del estado del arte relacionadas en **D1** es posible anticipar la composición cualitativa de la fórmula, en razón a que para los sistemas de liberación sostenida y controlada de las combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide ya se había seleccionado la mezcla de los excipientes: etilcelulosa y alcohol graso, para la obtención de matrices por lo que esta situación tampoco confiere actividad inventiva a la combinación. Y una persona versada en ciencias farmacéuticas estaría capacitada para derivar los elementos característicos de la composición reivindicada en consideración a las enseñanzas de esta publicación en combinación con uno cualquiera de los demás documentos que fueron trasladados en la oportunidad jurídica inmediatamente anterior, es decir, las publicaciones **D2**, **D3** o **D4**.

- *"D1 no se refiere específicamente a una combinación de oxicodona y naloxona".
"De hecho, tal parece que D1 se refiere a formas de dosificación de liberación sostenida. Sin embargo, en D1 no se divulgan perfiles de liberación (ni tablas ni figuras de la liberación in vitro), al contrario de la presente invención. Además D1 no sugiere para nada que la liberación deba hacerse de manera independiente e invariante".
"D1 tampoco divulga una matriz en donde etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales de la matriz que influyen en la liberación".
"D1 parece divulgar varias formas de dosificación de liberación sostenida, en su mayoría para formas de dosificación que comprenden un recubrimiento de liberación sostenida".*

Frente a los argumentos del señor solicitante es preciso recordar que esta Superintendencia nunca afectó el requisito de novedad en virtud de las enseñanzas de la publicación **D1** de cara la materia reivindicada, por el contrario, en dos

oportunidades señaló claramente que, en razón al contenido del documento **D1**, una persona versada en ciencias farmacéuticas estaría en capacidad de derivar los elementos característicos de la composición de liberación sostenida reclamada al combinar las enseñanzas de la citada publicación **D1** con cualquiera de los documentos **D2** a **D4**, por lo que el análisis aislado e independiente de las enseñanzas de **D1** que efectúa el señor solicitante no se encuentra ajustado a la realidad.

De hecho, esta Superintendencia es consciente de que entre la materia reivindicada y el antecedente **D1** existen diferencias técnicas, no obstante, dichas diferencias se encuentran superadas en la medida que se combinan sus enseñanzas con las reveladas por cualquier otra de las publicaciones citadas en el examen. Pero si debe destacarse que es contrario a la realidad lo señalado por el señor solicitante en cuanto a que **D1** no divulga la combinación de excipientes: etilcelulosa/alcohol graso, porque como ya se ha demostrado, los métodos para la fabricación de composiciones de liberación sostenida y/o controlada contemplan que para el vehículo se debe recurrir a la combinación de estas sustancias inertes por lo que se remite al señor solicitante al folio 180.

Ahora bien, se debe destacar que **D1** divulga la combinación genérica de cualquier agente antagonista opioide elegido entre naltrexona, naloxona o nalmefeno con uno cualquiera de los agonistas opioides elegidos entre: morfina, hidromorfina, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina y metadona. Así, si bien el documento **D1** no cita específicamente la combinación naloxona/oxicodona si la contempla como una opción y si aunado a este hecho se tiene en cuenta que desde 1984, según el documento **D3**, se combinaban efectivamente los compuestos naloxona/oxicodona para el manejo del abuso de la terapia analgésica con oxicodona, es claro que existen evidencias objetivas de su aplicación de manera combinada en la terapéutica analgésica, por lo que a los ojos de una persona versada en ciencias farmacéuticas la materia reivindicada resulta evidente y no se puede considerar el producto de una verdadera actividad inventiva.

- *"Los ejemplos de D2 se dirigen a formas de dosificación que comprenden hidrocodona y naltrexona. (...) Por ello, similar a D1, no se puede encontrar una divulgación no ambigua para una forma de dosificación que comprende oxicodona y naloxona según se reclama en la presente invención".*

Como se indicó en el acápite anterior, el examen se orientó a determinar la altura inventiva de la composición reivindicada y en particular, a precisar si con base en las enseñanzas de los documentos del estado del arte una persona versada en ciencias farmacéuticas podría derivar la combinación de elementos técnicos reivindicada por el señor solicitante. Así las cosas, la combinación de las enseñanzas de **D2**, en el que claramente se menciona la combinación de agentes agonistas opioides con cualquier antagonista opioide, con las enseñanzas de **D1** le permitiría inferir razonablemente a una persona versada en la materia los elementos característicos de la composición, toda vez que en **D1** se relacionan los elementos esenciales que componen el vehículo: etilcelulosa/alcohol graso y se establece la posibilidad de elegir como antagonista opioide al activo naloxona y al activo oxicodona como agonista opioide y además se establece la posibilidad de fabricar una matriz de liberación sostenida y de esta manera suple las diferencias que existen entre el contenido de la materia reclamada y las enseñanzas de **D2**, por lo que la conclusión razonable es el incumplimiento del artículo 18 D. 486 sobre altura inventiva.

- *"D3 refiere etilcelulosa principalmente como un ligante (ver por ej: columna 3, líneas 11 a 19). De hecho etilcelulosa aparece en todos los ejemplos de D3, pero sin embargo, no se refiere en ninguna parte en combinación con un alcohol graso. Por ello, los ejemplos 1 a 4 describen una combinación de etilcelulosa y talco, en donde los ejemplos 5 y 6 se refieren a etilcelulosa y*

polivinilpirrolidona. Aparentemente, D3 menciona liberación sostenida, pero no hace ninguna mención de liberación invariante e independiente".

Nuevamente, se permite esta Superintendencia señalar que el estudio de los elementos que señala el estado del arte en la publicación **D3** debe ser realizado en combinación con las enseñanzas que divulga la publicación **D1**, porque como bien lo ha señalado el señor solicitante entre el contenido de la materia reivindicada y lo revelado por **D3** existen diferencias, una de ellas estriba en que no se menciona que el alcohol utilizado para fabricar las composiciones de liberación sostenida deba ser de carácter graso y altamente hidrofóbico. Sin embargo, cuando se analizan las enseñanzas de **D3** junto a **D1** esta diferencia se encuentra superada.

- "D4 únicamente tiene que ver con un agente activo en la forma de dosificación. Todos los ejemplos de D4 se refieren a formas de dosificación recubiertas de liberación sostenida. Por lo tanto, al contrario de la presente invención, aparentemente, la liberación sostenida se provee por el recubrimiento y no por una matriz".

Frente al argumento del señor solicitante es importante señalar que la publicación **D4** en el folio 228 (columna 12 líneas 42 a 49) indica la composición de los sistemas de liberación sostenida y propone claramente que en su composición se deben incluir alquilcelulosas como etil-celulosa en combinación con un alcohol graso alifático y opcionalmente un polialquilenglicol. Dicha publicación agrega además que es posible incorporar otros excipientes en la fórmula de liberación sostenida como es el caso de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudantes de granulación, colorantes, flavor y mejoradores de flujo, por lo que es contrario a la realidad que en dicho documento se establezca que la única vía para lograr la liberación sostenida de los activos sea mediante incorporación de recubrimiento sobre la formulación.

Y por otra parte es claro que en virtud de las enseñanzas de **D4** y **D1** una persona versada en ciencias farmacéuticas podría anticipar todos los elementos característicos de las composiciones reivindicadas, por lo que se infiere razonablemente que en virtud de esta combinación de documentos la materia reivindicada tampoco presenta altura inventiva.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos característicos de las anticipaciones más cercanas a la invención.

- **Se reivindica:**

Una formulación farmacéutica estable en almacenamiento que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión caracterizada en que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa, y al menos un alcohol graso y en que los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua como derivados de ácido acrílico e hidroxi-alkil-celulosas. Sin embargo sí comprende excipientes farmacéuticos comunes como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo, plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio levemente solubles como hidrogeno fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además: estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo. Y dibutil sebacato como plastificante.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opioide que pueden ser formulados en sistemas de liberación modificada de tipo sostenido o controlado.

La forma de dosificación puede incorporarse en un sistema de liberación sostenida cuyo núcleo portador se encuentra asociado a una matriz, la cual contiene un agonista del receptor opioide y un antagonista del receptor opioide. El analgésico opioide es hidrocodona en cantidades de 8 a 50mg, o puede ser oxidocona, hidromorfona o tramadol. El antagonista opioide se selecciona entre del grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmeфона, entre otros.

Se especifica además que materiales celulósicos de tipo polimérico como las alkil-celulosas que presentan características hidrófobas pueden estar presentes recubriendo las matrices. En particular se utilizan dispersiones acuosas de etilcelulosa en asociación con agentes plastificantes como dibutil-sebacato y un agente estabilizante como ácido oleico.

Y en el folio 180 de la publicación se indica que las matrices de liberación sostenida fabricadas por el método de extrusión se pueden fabricar a partir de materiales cerosos (de tipo hidrofóbico) a las que se incorpora el principio activo y se agrega de manera adicional una sustancia como etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua. Los materiales hidrofóbicos pueden ser ceras naturales o sintéticas y alcoholes grasos, tal es el caso de alcohol láurico, mirístico, estearílico, cetílico o preferiblemente alcohol cetoestearílico.

En la publicación también se hace referencia a la necesidad de crear formulaciones de liberación controlada que permitan la distribución del activo en una zona específica del tracto gastrointestinal, dado que su funcionamiento es dependiente del pH.

Se precisa además un método para preparar las formulaciones que consiste en:

- i) formar los gránulos que contienen una hidroxi-alkil-celulosa y el agente opioide.

- ii) mezclar la hidroxi-alquil-celulosa con un alcohol alifático que presenta una cadena carbonada de 12 a 36 átomos, y
- iii) opcionalmente comprimir los gránulos.

Los gránulos se forman por granulación húmeda con una hidroxi-alquil-celulosa y para efectos de su esferonización se adiciona celulosa microcristalina, dichos gránulos pueden contener aglutinantes y polímeros insolubles como etil-celulosa. Para garantizar la formación de sistemas de liberación modificada se incluyen materiales hidrófobos como ceras en mezcla con alcoholes graso o goma laca shellac o zeina.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** revela sistemas de liberación controlada mediante matrices que contienen agentes opioides de tipo analgésico y de manera opcional agentes inhibidores de ciclooxigenasa COX₂. Las matrices incorporan materiales de tipo hidrofílico y/o hidrofóbico como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, derivados de proteína, entre otros. Materiales digeribles de cadena larga como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos aceites vegetales y minerales, ceras, alcohol esterarílico y polialquil-glicoles. Y dentro de los materiales poliméricos se prefiere los polímeros acrílicos, los éteres de celulosa como hidroxialquilcelulosas y carboxialquil celulosas.

Las esferas o matrices de extrusión pueden contener material insoluble de tipo polimérico, dentro de los que se encuentran etil-celulosa y pueden incorporar ceras termoplásticas.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** hace referencia a formulaciones de liberación modificada compuestas por talco, etil celulosa y estearato de magnesio como lubricante. En particular, el ejemplo 2 del antecedente menciona formulaciones de liberación sostenida que contienen butobarbital en unidades tipo tableta, fabricadas a partir de etil-celulosa y talco.

Anterioridad D4:

La publicación **D4** enseña sistemas de liberación sostenida fabricados a partir de etil-celulosa y un alcohol alifático cuya cadena carbonada se encuentra entre C₁₂ y C₃₆ átomos, en las que se pueden agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables como es el caso de diluyentes, lubricante, aglutinantes, mejoradores de la granulación, colorantes y flavor.

Los sistemas revelados en la publicación **D4** permiten administrar analgésicos opioides por periodos prolongados que alcanzan incluso las 24 horas, dentro de los que se encuentran el agente activo oxicodona.

Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO9932119)	Antecedente D2 (WO9932120)	Antecedente D3 (US3950508)	Anterioridad D4 (US5478577)
Formulación farmacéutica que comprende:	Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende:	Combinación de un agonista opioide y de un antagonista opioide que pueden administrarse mediante:	Composiciones de liberación sostenida que comprenden:	Formulaciones de liberación sostenida por 24 horas que comprenden:

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO9932119)	Antecedente D2 (WO9932120)	Antecedente D3 (US3950508)	Anterioridad D4 (US5478577)
Una matriz de liberación sostenida y no hinchable compuesta por etilcelulosa y al menos un alcohol graso	Matrices cerosas de liberación sostenida fabricadas de etilcelulosa o un polímero acrílico acuinosoluble. o Matrices de hidroxil-aquil-celulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga C ₁₂ -C ₃₆ . (Folio 180)	Matrices compuestas por materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos como éteres de celulosa y un alcohol digerible de tipo graso y de cadena larga.	Matrices compuestas por una sustancia organosoluble como etil-celulosa y un solvente como alcohol isopropílico.	Matrices de liberación sostenida fabricadas de una alquil-celulosa como etil-celulosa y un alcohol alifático con cadena carbonada entre C ₁₂ y C ₃₆ u opcionalmente un polialquilen-glicol.
Principios activos: Oxicodona y Naloxona	Agonista opioide como Naloxona y Antagonista opioide como Oxicodona	Hidrocodona y naltrexona	Butobarbital (Folio 223)	Un analgésico opioide como Oxicodona (Folio 227)

Análisis de Diferencias Técnicas:

Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que las matrices utilizadas allí son de tipo ceroso e incluyen etilcelulosa como excipiente adicional, mientras que en el caso de las matrices reivindicadas se incorpora un alcohol graso con etilcelulosa para dar forma a las matrices de liberación sostenida.

La misma publicación **D1** presenta otra modalidad de matrices en las que se incorporan materiales celulósicos de tipo hidroxil alquil-celulosa con un alcohol graso, sin embargo la diferencia con respecto a esta alternativa estriba en el hecho de que las formulaciones reivindicadas no incorporan materiales hidratables y por ende hinchables.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que los principios activos combinados no son naloxona y oxicodona sino naltrexona e hidrocodona.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que las formulaciones allí reveladas no corresponden la combinación farmacológica oxicodona y naloxona, sino una única sustancia con actividad como butobarbital y por otra parte, el alcohol utilizado en la formulación es de cadena corta y corresponde a alcohol isopropílico.

Y con respecto a **D4** la diferencia estriba en que las formulaciones allí reveladas no incorporan una combinación farmacológica sino sólo el agente activo oxicodona.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud en el estado de la técnica existía la necesidad de diseñar una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprendiera una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se liberara de la matriz de manera sostenida e invariable, toda vez que el efecto prolongado en la liberación de los activo redundaba en una actividad más duradera de los compuestos activos con las ventajas que esta situación conlleva y que no se logra con las preparaciones de liberación inmediata y

de acción a corto plazo.

Así, el uso de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida para el caso de los pacientes epilépticos permite que sea posible la prevención de los ataques nocturnos mediante la administración de la combinación farmacológica: oxicodona – naloxona.

Otro objetivo de la invención corresponde al diseño de una fórmula de liberación sostenida que permita la liberación de los dos principios activos sin que se produzca interferencia en sus perfiles farmacocinéticos por interacción entre los fármacos. Para ello, el sistema de matrices diseñado permite que los compuestos se liberen de la preparación de manera independiente y sostenida, ello se logra consiguiendo que la matriz de difusión no se hinche sustancialmente.

Al respecto es preciso señalar que mediante la evaluación de los elementos característicos del objeto reclamado es posible concluir que existe en virtud de las enseñanzas del estado del arte más cercano existen mínimas diferencias técnicas entre las enseñanzas del documento **D1** y el objeto reclamado y ellas estriban en la incorporación de materiales cerosos al interior de la matriz por alcoholes grasos (ver folio 180).

Así, no existe evidencia técnica que demuestre diferencias significativas en términos del efecto técnico causado por la incorporación o no de un alcohol graso con respecto a un material ceroso, toda vez que uno y otro conservan las características de lipofiliidad requeridas para evitar que se generen efectos adversos, originados en una eventual sobredosificación del paciente producto de la hidratación e hinchamiento de los excipientes que forman las matrices y solubilización excesiva e inoportuna de los principios activos, es decir, en el problema técnico objetivo que encuentra esta Superintendencia una vez analizada la solicitud.

No obstante la diferencia indicada, al combinar el documento **D1** con las enseñanzas que revela **D2** era posible llegar a una solución como la que propone el señor solicitante, mediante el diseño farmacéutico de un sistema que no incorpore materiales hidrosolubles, ya que en **D2** se recurre a la utilización de materiales hidrofóbicos como alcoholes grasos y ácidos grasos, eliminando de esta manera la posibilidad de incluir en el mismo sistema sustancias alcalinas susceptibles de hinchamiento por absorción de agua del medio acuoso como es el caso de las hidroxi-alquil-celulosas.

Además, existe evidencia técnica de la aplicación del sistema tipo unidad matricial compuesta por un alcohol graso y etil-celulosa para conseguir la liberación sostenida de otros principios activos como es el caso de butobarbital, tal y como se menciona en la publicación **D3** o como en el caso de la publicación **D4** en donde se establece la composición exacta del sistema pero aplicada exclusivamente al principio activo oxicodona.

Así, la solución que aporta el solicitante para reducir los problemas de administración asociados a sobredosificación con agonistas y antagonistas opioides y la interacción entre los perfiles farmacocinéticos ya había sido resuelta mediante el diseño de matrices de liberación sostenida, tal y como se evidencia a partir de la lectura conjunta de los documentos **D1** y **D4** por lo que existía evidencia suficiente sobre la forma como se resuelve el problema técnico asociado a la conservación de los perfiles de liberación de dos principios activos en un mismo sistema, eliminando las desventajas asociadas a la solubilización inoportuna de cantidades superiores de los activos y el consiguiente efecto tóxico causado por sobredosificación.

En atención a estos hechos es claro para esta Dependencia que una persona versada en ciencias farmacéuticas contaba con información suficiente para derivar las características de la formulación reivindicada, toda vez que al combinar las enseñanzas de la publicación **D1** con cualquiera de los antecedentes **D2**, **D3** o **D4** era posible anticipar que un vehículo compuesto por materiales hidrofóbicos como un alcohol graso y etil-celulosa permitía liberar de manera sostenida un agente farmacológicamente activo o una combinación de sustancias, por lo que se infiere razonablemente que la materia reivindicada carece de altura inventiva y en razón a esta situación se configura el incumplimiento a las disposiciones normativas señaladas por el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

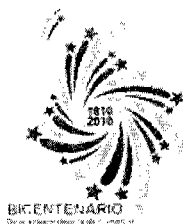
En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: **1 a 19** (folios: 247 a 249)

Bogotá, D.C., 19/07/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2597

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044

/102



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación : 4-95278- -12-0 Fecha: 2010-09-16 08:30:56
Trámite : 11 PATENTEIYII
Evento : 379 FASENACIONALII
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON Folios 1

Señor (a) (es)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
CRA 13 # 37-43 P. 12
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 48739
Fecha : 15/09/2010
Expediente : 4-95278
Trámite : 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
Evento : 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Tercero (3), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción trámites y servicios - de carácter general transversal - consulta actos administrativos y providencias.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 3, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral
38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 24 de septiembre de 2004, con el número 04-095278, por el doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de EURO-CELTIQUE S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MATRIZ PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP03/03541 del 4 de abril de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto.

TERCERO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 30 de mayo de 2006, con el número 04-095278-00003-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad FARMACAPSULAS S.A., presentó oposición, la cual se encontró que no cumplió con los requisitos formales previstos por la ley (Fl. 172).

CUARTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 1155, notificado el 1 de febrero de 2008 y Oficio No. 3554, notificado el 12 de marzo de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

QUINTO: Que la solicitante mediante escritos radicados el 13 de junio de 2008 y el 10 de junio de 2010, atendió oportunamente los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Finalmente, allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada Decisión 486.

SEXTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) para las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y, sean susceptibles de aplicación industrial".

SEPTIMO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 19, contenidas en los folios 247 a 249, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención

7.1.1. Materia reivindicada

El objeto de la presente solicitud se refiere a una formulación farmacéutica estable.

Específicamente, las reivindicaciones 1 a 13 se refieren a una formulación farmacéutica estable en almacenamiento, que comprende al menos dos compuestos en una matriz de difusión, caracterizada en que la matriz se determina, con respecto a sus características de liberación esenciales, por etilcelulosa o polímero basado en etilcelulosa y, al menos, un alcohol graso. Así mismo, se caracteriza porque los compuestos activos son liberados de la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de manera sostenida, invariada e independiente, en donde la formulación comprende oxicodona y naloxona como compuestos farmacéuticamente activos.

El alcohol graso comprende laurilo, miristilo, estearilo, cetilestearilo, cerilo y/o alcohol cetílico, preferiblemente alcohol estearílico.

La formulación se caracteriza porque no contiene sustancias alcalinas o hinchables en agua, como derivados de ácido acrílico e hidroxialquilcelulosas. Sin embargo, si comprende excipientes farmacéuticos comunes, tales como agentes de relleno, lubricantes, agentes de flujo y plastificantes. Los agentes de relleno se seleccionan del grupo compuesto por azúcares como sorbitol y/o manitol, sales de calcio pobremente solubles como hidrogeno-fosfato de calcio, fosfato dicálcico o fosfato de calcio y/o povidona.

La formulación comprende además estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos como ácido esteárico como lubricante.

La formulación contiene además sílica dispersa, preferiblemente aerosil, talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, magnesio y estearato de calcio como agente de flujo y dibutil sebacato como plastificante.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

Por otra parte, las reivindicaciones 14 a 19 se refieren a un método para producir una formulación farmacéutica, caracterizado porque se aplican las operaciones de granulación, preferiblemente granulación por acumulación y/o distribución y más preferiblemente granulación por aspersión, en donde se utiliza el método de extrusión, recurriendo al uso de extrusores contrarrotativos o co-rotativos sencillos o múltiples con/sin elementos de amase y por el diámetro de la boquilla del extrusor, así como por la temperatura del aparato extrusor.

7.1.2. Sustento descriptivo

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento, que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se libera de la matriz de manera sostenida e invariable y, cuando hay varios compuestos presentes, de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales la matriz está conformada por cantidades de etil-celulosa.

En general, las formulaciones de liberación sostenida juegan un papel central en el desarrollo de las terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un mayor periodo de respuesta farmacológica luego de la administración del activo, que por lo general se experimenta luego de la administración de formas de dosificación rápida.

Los aditivos que por lo general se utilizan para hacer preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, frecuentemente causan problemas respecto de la estabilidad de la preparación, luego de un periodo de almacenamiento prolongado. Y como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo, tales como la oxicodona, pueden acompañar el desarrollo de efectos colaterales como opresión en el pecho y constipación, es necesario el tratamiento concomitante con antagonistas opioides que contrarresten dichos efectos. Las preparaciones combinan los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos con la liberación duradera y el periodo de efectividad correspondiente incrementados.

7.2. Determinación del estado de la técnica

7.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de abril de 2002, que, corresponde a la fecha de las prioridades invocadas respecto de las solicitudes DE

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

No. 102 15 131.8 y 102 15 067.2.

La fecha de las prioridades fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 252 del expediente en estudio.

7.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO9932119	"Opioid agonist/antagonist combinations"	1999-07-01
D2	WO9932120	"A method of preventing abuse of opioid dosage forms"	1999-07-01
D3	US3950508	"Process for obtaining pharmaceutical sustained releases"	1976-04-13
D4	US5478577	"Method of treating pain by administering 24 hour oral opioide formulations exhibiting rapid rate of initial rise of plasma drug level"	1995-12-26

7.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 "[s]e considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre éste requisito lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente.

(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención, fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)'.^{1,2}

¹ Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT-BUTOXICARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-ILO". TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

² Proceso 13-IP-2010

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

En el presente caso, el nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos característicos de las anticipaciones más cercanas a la invención.

7.3.1. Materia reivindicada

La solicitud reivindica una formulación farmacéutica estable en almacenamiento (reivindicaciones 1 a 13) y un método para su producción (reivindicaciones 14 a 19), descritos en el numeral 7.1.1. de la presente Resolución.

7.3.2. Estado del arte más cercano

La anterioridad D1 revela combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opioide, que pueden ser formulados en sistemas de liberación modificada de tipo sostenido o controlado.

La forma de dosificación puede incorporarse en un sistema de liberación sostenida, cuyo núcleo portador se encuentra asociado a una matriz, la cual contiene un agonista del receptor opioide y un antagonista del receptor opioide. El analgésico opioide es hidrocodona en cantidades de 8 a 50 mg o puede ser oxidocona, hidromorfona o tramadol. El antagonista opioide se selecciona entre el grupo que consiste en naltrexona, naloxona, nalmefona, entre otros.

Se especifica además, que materiales celulósicos de tipo polimérico, como las alquil-celulosas que presentan características hidrófobas, pueden estar presentes recubriendo las matrices. En particular, se utilizan dispersiones acuosas de etilcelulosa en asociación con agentes plastificantes como dibutil-sebacato y un agente estabilizante como ácido oleico.

En dicha anterioridad, se divulga que las matrices de liberación sostenida, fabricadas por el método de extrusión, se pueden fabricar a partir de materiales cerosos (de tipo hidrofóbico), a las que se incorpora el principio activo y se agrega, de manera adicional, una sustancia como etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua. Los materiales hidrofóbicos pueden ser ceras naturales o sintéticas y alcoholes grasos, tal es el caso del alcohol láurico, mirístico, estearílico, cetílico o preferiblemente alcohol cetoestearílico (FI. 180).

En esta publicación también se hace referencia a la necesidad de crear formulaciones de liberación controlada que permitan la distribución del activo en una zona específica del tracto gastrointestinal, dado que su funcionamiento es dependiente del pH.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

Adicionalmente, la anterioridad D1 divulga un método para preparar las formulaciones, que consiste en:

- i) Formar los gránulos que contienen una hidroxialquilcelulosa y el agente opioide.
- ii) Mezclar la hidroxialquilcelulosa con un alcohol alifático que presenta una cadena carbonada de 12 a 36 átomos; y,
- iii) opcionalmente, comprimir los gránulos.

Los gránulos se forman por granulación húmeda con una hidroxialquilcelulosa y, para efectos de su esferonización, se adiciona celulosa microcristalina. Dichos gránulos pueden contener aglutinantes y polímeros insolubles como etilcelulosa. Para garantizar la formación de sistemas de liberación modificada se incluyen materiales hidrófobos como ceras en mezcla con alcoholes grasos o goma laca shellac o zeína.

La anterioridad D2 revela sistemas de liberación controlada mediante matrices que contienen agentes opioides de tipo analgésico y, de manera opcional, agentes inhibidores de ciclooxigenasa COX₂. Las matrices incorporan materiales de tipo hidrofílico y/o hidrofóbico como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, derivados de proteína, entre otros. Materiales digeribles de cadena larga como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerol de ácidos grasos, aceites vegetales y minerales, ceras, alcohol estearílico y polialquilglicoles. Dentro de los materiales poliméricos se prefiere los polímeros acrílicos, los éteres de celulosa como hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas.

Las esferas o matrices de extrusión pueden contener material insoluble de tipo polimérico, dentro de los que se encuentran etilcelulosa y pueden incorporar ceras termoplásticas.

El documento D3 hace referencia a formulaciones de liberación modificada compuestas por talco, etilcelulosa y estearato de magnesio como lubricante. En particular, el ejemplo 2 de este antecedente menciona formulaciones de liberación sostenida que contienen butobarbital en unidades tipo tableta, fabricadas a partir de etilcelulosa y talco.

La anterioridad D4 enseña sistemas de liberación sostenida, fabricados a partir de etilcelulosa y un alcohol alifático, cuya cadena carbonada se encuentra entre C₁₂ y C₃₆ átomos, en las que se pueden agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables, como es el caso de diluyentes, lubricante, aglutinantes, mejoradores de la granulación, colorantes y flavor.

270
270

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

Los sistemas revelados en la publicación D4 permiten administrar analgésicos opioides por periodos prolongados que alcanzan incluso las 24 horas, dentro de los que se encuentra el agente activo oxicodona.

7.3.3. Análisis de las diferencias técnicas

Para el presente análisis, cabe observar a continuación una tabla que compara las características técnicas de la solicitud en estudio y de los antecedentes:

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (WO9932119)	Antecedente D2 (WO9932120)	Antecedente D3 (US3950508)	Anterioridad D4 (US5478577)
Formulación farmacéutica que comprende:	Formulación farmacéutica de liberación sostenida que comprende:	Combinación de un agonista opioide y de un antagonista opioide que pueden administrarse mediante:	Composiciones de liberación sostenida que comprenden:	Formulaciones de liberación sostenida por 24 horas que comprenden:
Una matriz de liberación sostenida y no hinchable compuesta por etilcelulosa y al menos un alcohol graso.	Matrices cerosas de liberación sostenida fabricadas de etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble ó matrices de hidroxil-aquil-celulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga C ₁₂ -C ₃₆ (Fl. 180).	Matrices compuestas por materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos como éteres de celulosa y un alcohol digerible de tipo graso y de cadena larga.	Matrices compuestas por una sustancia organosoluble como etil-celulosa y un solvente como alcohol isopropílico.	Matrices de liberación sostenida fabricadas de una alquil-celulosa como etil-celulosa y un alcohol alifático con cadena carbonada entre C ₁₂ y C ₃₆ u opcionalmente un polialquilen-glicol.
Principios activos: Oxicodona y Naloxona	Agonista opioide como Naloxona y Antagonista opioide como Oxicodona.	Hidrocodona y naltrexona	Butobarbital (Fl. 223).	Un analgésico opioide como Oxicodona (Fl. 227).

Tabla 1. Comparación técnica

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

De esta manera, se observa que, con respecto al documento D1, la diferencia radica en que las matrices utilizadas allí son de tipo ceroso e incluyen etilcelulosa como excipiente adicional, mientras que en el caso de las matrices reivindicadas se incorpora un alcohol graso con etilcelulosa, para dar forma a las matrices de liberación sostenida.

La misma publicación D1 presenta otra modalidad de matrices, en las que se incorporan materiales celulósicos de tipo hidroxil alquil-celulosa con un alcohol graso. Sin embargo, la diferencia con respecto a esta alternativa radica en el hecho de que las formulaciones reivindicadas no incorporan materiales hidratables y, por ende, hinchables.

Respecto al documento D2, la diferencia radica en que los principios activos combinados no son naloxona y oxicodona sino naltrexona e hidrocodona.

Con relación a la anterioridad D3, la diferencia consiste en que las formulaciones allí reveladas no corresponden a la combinación farmacológica oxicodona y naloxona, sino a una única sustancia con actividad como butobarbital y, por otra parte, el alcohol utilizado en la formulación es de cadena corta y corresponde a alcohol isopropílico.

Respecto al documento D4, la diferencia radica en que las formulaciones allí reveladas no incorporan una combinación farmacológica sino sólo el agente activo oxicodona.

7.3.4. Del problema técnico objetivo y del efecto técnico inesperado

De acuerdo con el capítulo descriptivo de la solicitud, en el estado de la técnica existía la necesidad de diseñar una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento, que comprendiera una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se liberara de la matriz de manera sostenida e invariable, toda vez que el efecto prolongado en la liberación de los activos redundaba en una actividad más duradera de los compuestos activos, con las ventajas que esta situación conlleva, que no se logra con las preparaciones de liberación inmediata y de acción a corto plazo.

Así, el uso de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, para el caso de los pacientes epilépticos, permite que sea posible la prevención de los ataques nocturnos mediante la administración de la combinación farmacológica: oxicodona – naloxona.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

Otro objetivo de la invención corresponde al diseño de una fórmula de liberación sostenida que permita la liberación de los dos principios activos, sin que se produzca interferencia en sus perfiles farmacocinéticos por interacción entre los fármacos. Para ello, el sistema de matrices diseñado permite que los compuestos se liberen de la preparación de manera independiente y sostenida. Esto se logra consiguiendo que la matriz de difusión no se hinche sustancialmente.

Al respecto, es preciso señalar que mediante la evaluación de los elementos característicos del objeto reclamado, es posible concluir que existen, en virtud de las enseñanzas del estado del arte más cercano, mínimas diferencias técnicas entre las enseñanzas del documento D1 y el objeto reclamado. Dichas diferencias consisten en la incorporación de materiales cerosos al interior de la matriz por alcoholes grasos (Fl. 180).

Así las cosas, no existe evidencia técnica que demuestre diferencias significativas en términos del efecto técnico causado por la incorporación o no de un alcohol graso con respecto a un material ceroso, toda vez que uno y otro conservan las características de lipofilidad requeridas para evitar que se generen efectos adversos originados en una eventual sobredosificación del paciente, producto de la hidratación e hinchamiento de los excipientes que forman las matrices y solubilización excesiva e inoportuna de los principios activos.

No obstante la diferencia indicada, al combinar las enseñanzas del documento D1 con las reveladas por el documento D2, era posible llegar a una solución, como la propuesta por la solicitante, mediante el diseño farmacéutico de un sistema que no incorpore materiales hidrosolubles, ya que en D2 se recurre a la utilización de materiales hidrofóbicos como alcoholes grasos y ácidos grasos, eliminando de esta manera la posibilidad de incluir en el mismo sistema sustancias alcalinas susceptibles de hinchamiento por absorción de agua del medio acuoso, como es el caso de las hidroxi-alquil-celulosas.

Adicional a lo anterior, existe evidencia técnica de la aplicación del sistema tipo unidad matricial, compuesta por un alcohol graso y etil-celulosa, para conseguir la liberación sostenida de otros principios activos, como es el caso de butobarbital, tal y como se menciona en la anterioridad D3. Por otra parte, el documento D4 establece la composición exacta del sistema, pero aplicada exclusivamente al principio activo oxicodona.

De esta manera, la solución que aporta la solicitante para reducir los problemas de administración, asociados a sobredosificación con agonistas y antagonistas opioides y la interacción entre los perfiles farmacocinéticos, ya había sido resuelta mediante el diseño de matrices de liberación sostenida, tal y como se evidencia a

273
223

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

partir de la lectura conjunta de los documentos D1 y D4, por lo que existía evidencia suficiente sobre la forma como se resuelve el problema técnico asociado a la conservación de los perfiles de liberación de dos principios activos en un mismo sistema, eliminando las desventajas asociadas a la solubilización inoportuna de cantidades superiores de los activos y el consiguiente efecto tóxico causado por sobredosificación.

Así las cosas, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas contaba con información suficiente para derivar las características de la formulación reivindicada, toda vez que al combinar las enseñanzas de la publicación D1 con cualquiera de los antecedentes D2, D3 o D4, era posible anticipar que un vehículo compuesto por materiales hidrofóbicos, como un alcohol graso y etil-celulosa, permitía liberar de manera sostenida un agente farmacológicamente activo o una combinación de sustancias.

Respecto al método para fabricar las composiciones farmacéuticas, es preciso señalar que el documento D1 establece la posibilidad de formular sistemas de liberación que contengan excipientes tipo hidroxil-alquil-celulosa en combinación con un alcohol alifático de cadena larga. En especial, dicha publicación indica que es posible obtener matrices de liberación sostenida por el método de extrusión, tal y como se establece en las reivindicaciones 14 a 19 del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

En consecuencia, la materia reivindicada carece de nivel inventivo, razón por la cual no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

7.4. Sobre la respuesta de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

La solicitante argumentó que *"la lista de las características que se incluyen en la reivindicación independiente 1 son:*

1. *Una formulación farmacéutica estable durante su almacenamiento.*
2. *Que comprende una matriz de difusión sustancialmente no hinchable.*
3. *La matriz comprende etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso.*
4. *Dichas al menos dos sustancias son esenciales para las características de liberación.*
5. *Se sostiene la liberación de agentes activos de la matriz.*
6. *La liberación de agentes activos de la matriz es invariante.*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

7. *La liberación de agentes activos de la matriz es independiente.*
8. *La formulación comprende como agentes activos el agonista opioide oxicodona y el antagonista opioide naloxona.*

Ninguna de las anteriores características debe ser omitida de un análisis técnico que el Examinador parece hacer en la Tabla 1. De este modo el examinador no menciona en su análisis las características en los puntos 1, 4, 6 y 7 anteriores.

Frente a los elementos señalados en los puntos 6 y 7 la solicitante agregó lo siguiente: *"una liberación invariante significa que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada una de oxicodona y naloxona liberada por tiempo de unidad no cambia sustancialmente (por Ej: hasta $\pm 20\%$ de desvió (sic) de un valor promedio) si se cambian las cantidades absolutas. (...) De este modo, un médico que administre este tipo de dosificación puede estar seguro que oxicodona y naloxona estarán disponibles al cuerpo humano a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis"* (Fls. 240 y 241).

En consideración a la manera como se redacta la reivindicación independiente 1, es claro que si bien la estabilidad constituye una propiedad intrínseca de la materia reivindicada, no corresponde a un elemento novedoso e inventivo asociado al contenido de dicha materia, toda vez que se incorpora dentro del preámbulo de la reivindicación, es decir, no se incluye como elemento caracterizante o novedoso en la reivindicación, lo que indica claramente que corresponde al estado del arte. Es preciso señalar, que esta situación ya se había comunicado a la solicitante mediante Oficio No. 3554 de 2010, cuando se le indicó que la estabilidad constituía una propiedad de la formulación (Fl. 231).

Ahora bien, en lo que respecta a los excipientes de la formulación etilcelulosa y al menos un alcohol graso, se debe señalar que la anterioridad D1 contempla la combinación de etilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena larga (C₁₂-C₃₆) y, la Tabla 1, contenida en el Oficio No. 3554 de 2010, claramente lo evidencia, razón por la cual el argumento señalado por la solicitante, en cuanto a que estos elementos fueron omitidos del examen de nivel inventivo, no es procedente. Adicional a lo anterior, es del caso remitir a la solicitante al contenido de la publicación D1, particularmente al folio 180, líneas 10 y 11 y al folio 181, cláusula 7, en donde se divulga el proceso de preparación de matrices de liberación controlada de un agonista opioide como oxicodona y un antagonista opioide como naloxona.

Frente a la invariabilidad e independencia en la liberación de los agentes activos, señaladas en los puntos 6 y 7, e ilustradas por la solicitante al indicar que al conservar la proporción en las dosis, cualquier modificación en la cantidad de dosis administrada no produce un efecto significativo en términos de

27
27

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

biodisponibilidad, ya que los compuestos se encuentran disponibles en el cuerpo a la misma fracción relativa para diferentes intensidades de dosis, es preciso remitir a la solicitante al contenido de los resultados que se divulgan en la publicación D3, en lo que concierne a los estudios realizados en el año de 1984 para determinar la respuesta analgésica de la combinación oxicodona/naloxona, cuando fue administrada en ratas y, mediante el parámetro ED100, se determinó la dosis que produce un incremento del 100% en la respuesta analgésica individual.

Según este estudio, la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica del compuesto oxicodona. A esta conclusión se llegó una vez se aplicó la metodología D'Amour & Smith publicada en J. Pharmacol. Exp. Therap, 72:74, (1941) en ratas. Otro ensayo realizado sobre ratones permitió corroborar que la dosis de naloxona administrada en combinación con oxicodona no afecta la actividad analgésica de oxicodona, por lo que es posible reducir la dosis requerida de oxicodona y de esta manera disminuir el potencial abuso en la cantidad de analgésico administrado.

Según el documento D3 es posible administrar la combinación en proporciones que van desde 2,5 a 5 partes de oxicodona por 1 parte de naloxona, siempre que la cantidad de naloxona administrada oscile entre 1 a 3mg, así las cosas, si se conserva constante la proporción de los elementos combinados, tal como lo divulga el documento D3, es posible que pueda variar la cantidad de dosis administrada. Sin embargo, esta conclusión encuentra un límite en la ventana terapéutica de los compuestos.

Por consiguiente, la solución técnica propuesta por la solicitud fue anticipada por el documento D3, tal como se plasma en los ejemplos 3 y 4 de dicho documento (Fls. 190 y 191), por lo que evidentemente este hallazgo constituye un parámetro farmacocinético del estado de la técnica relacionado con la combinación oxicodona/naloxona, razón por la cual la asociación farmacológica carece de nivel inventivo.

La solicitante afirmó que "[t]ambién la reivindicación indica que la etilcelulosa (o un polímero basado en ella) y al menos un ácido graso son los compuestos esenciales para las características de la liberación. Claramente, esto significa que no pueden estar presentes otros compuestos que influyeran en la liberación, que tengan una influencia esencial en la liberación (por ej. cantidades relevantes de resinas acrílicas o similares)" (Fl. 241).

La anterioridad D1 divulga que para facilitar la preparación de fórmulas de liberación controlada para administración oral, se puede emplear la siguiente metodología que comprende:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

- a) Formar gránulos que comprenden al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua en combinación con un agente opioide o sus sales.
- b) Mezclar los gránulos que contienen una hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de cadena carbonada que oscila entre C₁₂-C₃₆.
- c) Opcionalmente comprimir los gránulos (Fl. 180).

Para fabricar las matrices de liberación sostenida es posible recurrir a la técnica de extrusión mediante granulación húmeda o extrusión fusión mediante incorporación de una sustancia hidrofóbica como etilcelulosa o un polímero acrílico acuoin soluble dentro de un molde ceroso hidrofóbico. Así las cosas, en virtud de las enseñanzas del estado del arte relacionadas en D1, es posible anticipar la composición cualitativa de la fórmula, en razón a que para los sistemas de liberación sostenida y controlada de las combinaciones de un agonista opioide y un antagonista opioide ya se había seleccionado la mezcla de los excipientes etilcelulosa y alcohol graso, para la obtención de matrices, por lo que esta situación tampoco confiere actividad inventiva a la combinación. Así las cosas, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas estaría capacitada para derivar los elementos característicos de la composición reivindicada, en consideración a las enseñanzas divulgadas en D1, en combinación con las enseñanzas reveladas en cualquiera de los documentos D2, D3 o D4.

La solicitante señaló que *"D1 no se refiere específicamente a una combinación de oxycodona y naloxona. (...) De hecho, tal parece que D1 se refiere a formas de dosificación de liberación sostenida. Sin embargo, en D1 no se divulgan perfiles de liberación (ni tablas ni figuras de la liberación in Vitro), al contrario de la presente invención. Además D1 no sugiere para nada que la liberación deba hacerse de manera independiente e invariante. (...) D1 tampoco divulga una matriz en donde etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales de la matriz que influyen la liberación. D1 parece divulgar varias formas de dosificación de liberación sostenida, en su mayoría para formas de dosificación que comprenden un recubrimiento de liberación sostenida"* (Fl. 242).

Al respecto, es preciso recordar que esta Entidad nunca afectó el requisito de novedad en virtud de las enseñanzas de la publicación D1, por el contrario, en dos oportunidades esta Entidad señaló claramente que, en razón al contenido del documento D1, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas estaría en capacidad de derivar los elementos característicos de la composición de liberación sostenida reclamada, al combinar las enseñanzas del documento D1 con cualquiera de los documentos D2 a D4. De esta manera, no procede el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

análisis aislado e independiente de las enseñanzas del documento D1 que realiza la solicitante.

De hecho, entre la materia reivindicada y el antecedente D1 existen diferencias técnicas. Sin embargo, dichas diferencias se superan al combinarse las enseñanzas divulgadas por el documento D1 con las reveladas en cualquiera de las publicaciones citadas en el examen. Debe destacarse, que D1 divulga la combinación de excipientes: etilcelulosa/alcohol graso, porque, como ya se ha demostrado, los métodos para la fabricación de composiciones de liberación sostenida y/o controlada contemplan que para el vehículo se debe recurrir a la combinación de estas sustancias inertes (Fl. 180).

Ahora bien, se debe destacar que D1 divulga la combinación genérica de cualquier agente antagonista opioide elegido entre naltrexona, naloxona o nalmeveno con uno cualquiera de los agonistas opioides elegidos entre morfina, hidromorfina, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina y metadona. Así, si bien el documento D1 no cita específicamente la combinación naloxona/oxicodona, si la contempla como una opción y si sumado a este hecho se tiene en cuenta que desde 1984, según el documento D3, se combinaban efectivamente los compuestos naloxona/oxicodona para el manejo del abuso de la terapia analgésica con oxicodona, es claro que existen evidencias objetivas de su aplicación de manera combinada en la terapéutica analgésica, por lo que, a los ojos de una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas, la materia reivindicada resulta evidente.

La solicitante señaló que "[l]os ejemplos de D2 se dirigen a formas de dosificación que comprenden hidrocodona y naltrexona. (...) Por ello, similar a D1, no se puede encontrar una divulgación no ambigua para una forma de dosificación que comprende oxicodona y naloxona según se reclama en la presente invención" (Fl. 243).

Al respecto, cabe indicar que el examen se orientó a determinar el nivel inventivo de la composición reivindicada y, en particular, a precisar si con base en las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas podría derivar la combinación de elementos técnicos reivindicada por la solicitante. Así las cosas, la combinación de las enseñanzas divulgadas por el documento D2, en el que claramente se menciona la combinación de agentes agonistas opioides con cualquier antagonista opioide, con las enseñanzas de D1, le permitiría inferir a una persona normalmente versada en la materia los elementos característicos de la composición, toda vez que en D1 se relacionan los elementos esenciales que componen el vehículo etilcelulosa/alcohol graso y se establece la posibilidad de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

elegir como antagonista opioide al activo naloxona y al activo oxicodona como agonista opioide y, además, se establece la posibilidad de fabricar una matriz de liberación sostenida y, de esta manera, se suplen las diferencias que existen entre el contenido de la materia reclamada y las enseñanzas de D2.

La solicitante argumentó que *"D3 refiere etilcelulosa principalmente como un ligante (ver por ej. columna 3, líneas 11 a 19). De hecho etilcelulosa aparece en todos los ejemplos de D3, pero sin embargo, no se refiere en ninguna parte en combinación con un alcohol graso. Por ello, los ejemplos 1 a 4 describen una combinación de etilcelulosa y talco, en donde los ejemplos 5 y 6 se refieren a etilcelulosa y polivinilpirrolidona. Aparentemente, D3 menciona liberación sostenida, pero no hace ninguna mención de liberación invariante e independiente"* (Fl. 244).

A lo anterior, se reitera que el estudio de los elementos que señala el estado del arte en la publicación D3 debe ser realizado en combinación con las enseñanzas que divulga la publicación D1, porque, como bien lo ha señalado la solicitante, entre el contenido de la materia reivindicada y lo revelado por D3 existen diferencias, una de ellas radica en que no se menciona que el alcohol utilizado para fabricar las composiciones de liberación sostenida deba ser de carácter graso y altamente hidrofóbico. Sin embargo, cuando se analizan las enseñanzas de D3 junto a D1, esta diferencia se encuentra superada.

La solicitante afirmó que *"D4 únicamente tiene que ver con un agente activo en la forma de dosificación. Todos los ejemplos de D4 se refieren a formas de dosificación recubiertas de liberación sostenida. Por lo tanto, al contrario de la presente invención, aparentemente, la liberación sostenida se provee por el recubrimiento y no por una matriz"* (Fl. 245).

Al respecto, es importante señalar que la anterioridad D4 divulga la composición de los sistemas de liberación sostenida y propone claramente que en su composición se deben incluir alquilcelulosas como etil-celulosa en combinación con un alcohol graso alifático y, opcionalmente, un polialquilenglicol (Fl. 228, columna 12, líneas 42 a 49). Dicha publicación agrega, además, que es posible incorporar otros excipientes en la fórmula de liberación sostenida, como es el caso de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, ayudantes de granulación, colorantes, flavor y mejoradores de flujo, por lo que, contrario a lo señalado por la solicitante, dicho documento no establece que la única vía para lograr la liberación sostenida de los activos sea mediante incorporación de recubrimiento sobre la formulación.

Por otra parte, es claro que en virtud de las enseñanzas de D4 y D1, una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas podría anticipar todos los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N°

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-095278

elementos característicos de las composiciones reivindicadas, por lo que, en virtud de esta combinación de documentos, la materia reivindicada tampoco presenta altura inventiva.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

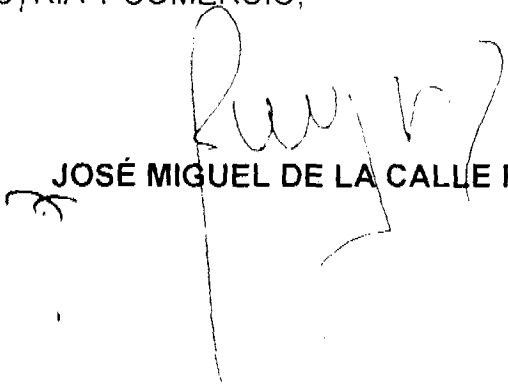
ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MATRIZ PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA, INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Luis Felipe Castillo Gibsone, en su calidad de apoderado de la sociedad EURO-CELTIQUE S.A., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
Carrera 13 No. 37 - 43. Piso 12
Bogotá D.C.

202067

Página 17 de 17

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095278- -00013-0000

Fecha: 2010-10-14 14:49:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

Re.: Código 02-01-412
Expediente No. 04-95.278
Solicitud de Patente
EURO CELTIQUE S.A.

En relación con el Expediente de la referencia y actuando como Apoderado de la sociedad **EURO-CELTIQUE S.A.** domiciliada en Luxemburgo por medio del presente escrito me permito manifestarle que interpongo RECURSO DE REPOSICION contra la Resolución No. 48739 de Septiembre 15 de 2010 mediante la cual ese Despacho resolvió negar el privilegio de patente para la invención cuyo título es MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS.

El propósito de este escrito es el que Usted revoque en su totalidad la providencia recurrida y en su lugar otorgue el privilegio de patente de invención aquí solicitado.

I. FUNDAMENTOS DE HECHO

1. El día 24 de Septiembre de 2004 en mi calidad de apoderado de la sociedad **EURO-CELTIQUE S.A.** solicité la entrada en fase nacional de la patente cuyo título es MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP2003/03541.
2. A esta solicitud le correspondió el No. de radicación 04-95.278 y su extracto fue publicado en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 561 de Febrero 28 de 2006.
3. El 13 de Junio de 2006 presenté la petición para efectuar el examen de patentabilidad correspondiente a esta solicitud.

El resultado del examen correspondiente fue notificado mediante oficios 1155 de Febrero 1 de 2008 y 3554 de Marzo 12 de 2010. Estos oficios fueron contestados en Junio 13 de 2008 y 10 de Junio de 2010, respectivamente, en ambos casos allegando nuevos capítulos reivindicatorios íntegramente sustentados en la descripción mediante los cuales se corregían, subsanaban y contestaban todas y cada una de las objeciones presentadas por el Examinador por supuesta falta de novedad de la materia de esta solicitud.

4. Mediante Resolución No. 48139 de Septiembre 15 de 2010 ese Despacho resuelve no aceptar los argumentos presentados por mi representada y niega el privilegio de patente de invención solicitado.
5. En la providencia mencionada se presentan cuatro anterioridades anteriormente citadas en el examen de patentabilidad como argumentos para sostener que la materia de esta solicitud carece de nivel inventivo, así:

No.	Document	Title	Published
D1	WO9932119	Opiod agonist/antagonist combinations	1999.07.01
D2	WO9932120	A method of preventing abuse of opioid dosage forms	1999.07.01
D3	US 3 950 508	Process of obtaining pharmaceutical sustained releases	1976.04.13
D4	US 5 478 577	Method of treating pain by administering 24 hour oral opioid formulations exhibiting rapid rate of initial rise of plasma drug level	1995.12.26

Con relación a estos documentos citados la resolución recurrida sostiene lo siguiente:

- “La anterioridad D1 revela combinaciones de agonistas y antagonistas del receptor opioide, que pueden ser formulados en sistemas de liberación modificada de tipo sostenido o controlado.

“....en dicha anterioridad, se divulga qu elas matrices de liberación sostenida, fabricadas por el método de extrusión, se pueden fabricar a partir de materiales cerosos (de tipo hidrofóbico), a las que se incorpora el principio activo y se agrega, de manera adicional, una sustancia como etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua....”
- “La anterioridad D2 Revela sistemas de liberación controlada mediante matrices que contienen agentes opioides de tipo analgésico y, de manera opcional, agentes inhibidores de ciclooxigenasa COX₂. Las matrices incorporan materiales

782
782

de tipo hidrofílico y/o hidrofóbico como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, derivados de proteína, entre otros.”

- El documento D3 hace referencia a formulaciones de liberación modificada compuestas por talco, etil celulosa y estearato de magnesio como lubricante. En particular, el ejemplo 2 de este antecedente menciona formulaciones de liberación sostenida que contienen butobarbital en unidades tipo tableta, fabricadas a partir de etil-celulosa y talco.”
- La anterioridad D4 enseña sistemas de liberación sostenida, fabricados a partir de etil-celulosa y un alcohol alifático, cuya cadena carbonada se encuentra entre C_{12} y C_{35} átomos, en las que se pueden agregar otros excipientes farmacéuticamente aceptables, como es el caso de diluyentes, lubricantes, aglutinantes, mejoradores de la granulación, colorantes y flavor.”

6. Luego de analizar las diferencias y semejanzas encontradas entre la materia aquí reivindicada y las anterioridades citadas, El Sr. Superintendente concluye que “no existe evidencia técnica que demuestre diferencias significativas en términos del efecto técnico causado por la incorporación o no de un alcohol graso con respecto a un material ceroso, toda vez que uno y otro conservan las características de lipofiliidad requeridas para evitar que se generen efectos adversos originados en una eventual sobredosificación del paciente, producto de la hidratación e hinchamiento de los excipientes que forman las matrices y solubilización excesiva e inoportuna de los principios activos.”

Más adelante agrega que “existe evidencia técnica de la aplicación del sistema tipo unidad matricial, compuesta por alcohol graso y etil-celulosa, para conseguir la liberación sostenida de otros principios activos, como es el caso de butobarbital, tal y como se menciona en la anterioridad D3. por otra parte, el documento D4 establece la composición exacta del sistema, pero aplicada exclusivamente al principio activo oxicodona.

Y finaliza sosteniendo que “una persona normalmente versada en ciencias farmacéuticas contaba con información suficiente para derivar las características de la formulación reivindicada, toda vez que al combinar las enseñanzas de la publicación D1 con cualquiera de los antecedentes D2, D3 o D4, era posible anticipar que un vehículo

compuestos por materiales hidrofóbicos como un alcohol graso y etil-celulosa, permitía liberar de manera sostenida un agente farmacológicamente activo o una combinación de sustancias.”

7. En primer termino, en el punto 7.4 el Examinador se refiere a D3 como que supuestamente revela datos experimentales con ratas. Sin embargo, D3 no contiene este tipo de datos. Por el contrario, tal parece que el Examinador se refiere a otro documento, es decir, al US 4,457,933.

La sociedad solicitante no puede entender por qué se refirió el documento US 4,457,933 puesto que no tiene nada que ver con las formas de dosificación de liberación sostenida, mucho menos con formulaciones de matriz, mucho menos con matrices que comprendan etil-celulosa y al menos un alcohol graso. Además, tal como se indica más detalladamente a continuación allí no se divulga liberación invariante ni independiente, y el documento solo se refiere a la prevención de abuso.

8. Ahora bien, es esencial que el Examinador tenga siempre en mente y en cuenta cuál es el problema técnico objetivo al cual se dirige y el cual es resuelto por esta invención. Tal y como se plantea en la descripción, el problema técnico objetivo es

“Un objetivo de la presente invención es suministrar formulaciones para una preparación farmacéutica que garantice que los compuestos activos de las preparaciones sean liberados de manera sostenida, que sean estables por un periodo prolongado de almacenamiento, y donde la liberación de un compuesto no cambie aún cuando se utilicen diferentes cantidades del compuesto activo. Otro objetivo de la invención es proveer formulaciones para preparaciones farmacéuticas que exhiban las anteriores características y que no demuestren dependencia del perfil de liberación de los compuestos activos”. (el subryadao fuera de texto)

Por lo tanto, los agentes activos son liberados de manera sostenida con el fin de lograr cumplimiento del paciente. Además, la adición de naloxona contrarresta los efectos secundarios inducidos por el agonista opioide oxicodona, tal como estreñimiento.

Fundamental es resaltar que la liberación invariante e independiente de oxicodona y naloxona permite además al médico cambiar a una forma de dosificación que comprenda mayores cantidades de los agentes activos con el fin de lograr un mejor

alivio del dolor sin el riesgo de que la forma de dosificación más fuerte exhiba diferentes características de modo que se requiera un nuevo "reajuste" del paciente, como por ejemplo, titración.

A este respecto, planteamos el siguiente ejemplo: suponiendo que un paciente que sufra de dolor consulte a un médico y luego sea tratado con una forma de dosificación que comprenda 20 mg de oxicodona y 10 mg de naloxona. Tal como se indica arriba, se suministra oxicodona para tratar el dolor y se agrega naloxona para contrarrestar los efectos secundarios del agonista opioide, como por ejemplo, estreñimiento. si la dosis de oxicodona de 20 mg no es suficiente con el fin de tratar el dolor de manera eficiente, el médico fácilmente puede pasar a una forma de dosificación que comprenda 40 mg de oxicodona y 20 mg de naloxona, en donde las características de la segunda forma de dosificación que comprende las cantidades más altas son, debido a la matriz inventiva, invariantes e independientes de las cantidades más altas. Por lo tanto no se requiere titración y el dolor más fuerte del paciente es tratado inmediatamente de manera eficiente por la forma de dosificación que comprenda una cantidad más alta de oxicodona.

Las formas de dosificación actuales, como Valoron®, no permiten sin embargo estas características de liberación de modo que el médico no puede pasarse fácilmente a una cantidad diferente (ver páginas, líneas 17 a 19 y Ejemplo 5 del Ejemplo comparativo de la presente solicitud).

Se agrega naloxona con el fin de reducir los efectos secundarios asociados con la oxicodona agonista opioide y no, como lo señala el Examinador, para "*reducir el problema de administración asociado con sobredosificación*" ni "*para evitar efectos adversos generados de una eventual sobredosificación en el paciente*" (punto 7.3.4 de la providencia recurrida).

La presente solicitud se dirige claramente a formas de dosificación que ofrecen alivio del dolor con menos efectos secundarios y características de liberación convenientes (ver arriba) y no para reducir problemas con sobredosificación.

9. Con respecto a los argumentos propiamente dichos sobre nivel inventivo, entendemos que el Examinador se refiere a las siguientes combinaciones cuando niega la presencia de dicho nivel inventivo:

- D1 y US 4,457,933;
- D1 y D2, D3 o D4.

Tal parece que el Examinador se refiere a D1 y US 4,457,933 (en particular a los Ejemplos 3 y 4 de US 4,457,933) y argumenta que esta combinación anticiparía una liberación sostenida, invariante e independiente de los dos agentes activos, oxicodona y naloxona.

En D1 no se divulga ninguna liberación invariante e independiente, y los Ejemplos 3 y 4 de US 4,457,933 se refieren a la dosis antagónica de naloxona únicamente y tampoco se refieren a la liberación invariante e independiente de dos agentes activos, mucho menos en una preparación de liberación sostenida. En los Ejemplos 3 y 4 de US 4,457,933 no se probaron cantidades variadas de los agentes activos, oxicodona y naloxona, de modo que en US 4,457,933 no se puede divulgar una liberación invariante e independiente. Además, US 4,457,933 no divulga ninguna liberación sostenida.

La sociedad solicitante no entiende por qué una proporción específica que es mantenida constante, según lo dice el Examinador en lo referente a US 4,457.933, resultaría en dichas características de liberación.

US 4,457,933 se refiere a la prevención de abuso analgésico, de modo que al menos es dudoso si la persona versada habría considerado aún dicho documento cuando se viera confrontada con el objeto de la presente invención tal como se menciona arriba.

En resumen, la persona versada no llegaría así al objeto materia que se reclama aún si combina D1 y US 4,457.933.

10. Referente a las combinaciones de D1 con D2, D3 o D4, se aclara que D1, entre otras cosas, no divulga una liberación invariante e independiente de los agentes activos, oxicodona y naloxona. Además, D1 no divulga una matriz, en donde etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos

esenciales que influyen la liberación de una matriz que comprende dos agentes activos que vayan a ser liberados.

La persona versada no podría deducir las características de invariantes e independientes de la matriz inventiva según cualquiera de los documentos restantes D2 a D4. Los documentos D2 a D4 tampoco divulgan que etil-celulosa o un polímero basado en etil-celulosa y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales que influyen la liberación de una matriz si se requiere una liberación específica de dos agentes activos.

Por lo tanto, la persona versada no llegaría de este modo al objeto materia que se reclama aún si combina D1 y D2, D3 o D4.

D2 se enfoca en formas de dosificación que previenen abuso de formas de dosificación opioide, mientras que D3 se refiere a un proceso general para obtener formas de dosificación de liberación sostenida que comprende únicamente un agente activo. Finalmente, D4 tiene que ver con el problema de administrar una forma de dosificación que exhibe un incremento rápido inicial en el nivel de fármaco en plasma y nuevamente solo un agente activo.

Por lo tanto no existe ningún motivo para que la persona versada se vea confrontada con el problema técnico de la presente invención que se indica arriba, para siquiera considerar los documentos D2 a D4.

11. En el punto 7.4, el Examinador también se refiere a un método supuestamente divulgado en D1, que comprende pasos a) a c). Esto parece ser lo que se describe en la página 34, líneas 9 a 12 del D1.

Debe tener en cuenta el Examinador en este punto que el paso a) incluye el uso de hidroxialquilcelulosa, que sin embargo, se evita para la presente invención. Sin embargo, en el párrafo mencionado en la página 34, líneas 5 a 27, no hay ninguna indicación de reemplazar hidroxialquilcelulosa por etilcelulosa.

Además, el Examinador se refiere a un polímero acrílico cuando trata el método de D1, en donde dicho polímero acrílico se evita nuevamente para la presente invención.

287
78

Finalmente, ni el suscrito ni mi representada entendemos los argumentos del Examinador referentes al método que se divulga en D1 con respecto a la matriz inventiva.

12. Por todo lo anteriormente expuesto, la sociedad solicitante ratifica que esa invención Sí tienen nivel inventivo y por lo tanto solicita que le sea otorgado el privilegio de patente de invención para MATRIZ PARA LA LIBERACION SOSTENIDA INVARIABLE E INDEPENDIENTE DE COMPUESTOS ACTIVOS.

II. FUNDAMENTOS DE DERECHO

1. Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.
2. Decreto 2591 de Diciembre 13 de 2000.
3. Resolución 210 de enero 15 de 2001.
4. Código Contencioso Administrativo, y demás normas complementarias.

Recibiré notificaciones en la Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 en Bogotá, D.C., o en su Despacho.

De Usted Atentamente,



LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
C.C. No. 79.397.879 de Bogotá
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

NOTARIA

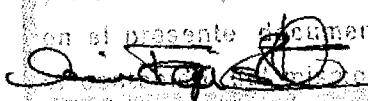
NOTARIA

COMPARECENCIA PERSONAL Y
AUTENTICACION DE FIRMA Y HUELLA

El Notario Treinta y Ocho (38)(E) del
Circulo de Bogotá D.C. da fe que en el anterior
escrito dirigido a:

se presentó personalmente por: **luis.**
Felipe Castillo
cuiusmodi la C.C. No. **79397879**
de **Bogotá** y T.P. No. **68995**

y manifestó que la firma y la huella que aparecen
en el presente documento son suyas, y que acepta

 14 OCT 2010

RODOLFO REY BERNARDEZ
NOTARIO TREINTAY OCHO (38)(E)

INDICE DERECHO
DEL ROGADO

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Exp. N° 04-95278

En respuesta al recurso de reposición al concepto técnico N° 2597, se conceptúa lo siguiente:

1. Documentos estudiados:

Se tuvo en cuenta el recurso de reposición de los folios 280-287, el capítulo descriptivo de los folios 5-85 y el capítulo reivindicatorio presentado en los folios 247-249

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos".

Según las reivindicaciones 1-19 se refiere a una formulación farmacéutica de naloxona-oxicodona que comprende una matriz de difusión que contiene etilcelulosa y un alcohol graso, así como su método de fabricación

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formulaciones estables y de liberación invariable de oxicodona-naloxona.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones reivindicadas

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 9/00

3. Respuesta a los argumentos del solicitante

3.1. El señor recurrente afirma lo siguiente respecto al nivel inventivo: "...el examinador se refiere a D3 como que supuestamente revela datos experimentales con ratas. Sin embargo, D3 no contiene este tipo de datos... La sociedad solicitante no puede entender por qué se refirió el documento... puesto que no tiene nada que ver con las formas de dosificación de liberación sostenida, mucho menos con formulaciones de matriz... Además... allí no se divulga liberación invariante ni independiente..." (folio 283)

Se le aclara al solicitante que, US 4457933 (col. 6, l. 10-65, folio 190) enseña que ya se había determinado la dosis de naloxona que administrada junto con oxicodona, no afectaba la actividad analgésica de esta última, permitiendo ajustar diferentes dosis de los dos compuestos dentro de composiciones farmacéuticas, es decir dicho documento ya enseñaba a mantener una fracción analgésica efectiva de oxicodona para composiciones

que comprenden oxicodona-naloxona a diferentes rangos de dosificación, que es lo que se busca con las composiciones reivindicadas. En conclusión, la importancia de US 4457933 radica en que demuestra de manera contundente a variar la dosis de naloxona, sin afectar la actividad analgésica de la oxicodona, que es uno de los propósitos de la presente solicitud.

3.2. El solicitante continua respecto al objeto de la solicitud: "...los agentes activos son liberados de manera sostenida con el fin de lograr el cumplimiento del paciente...es resaltar que la liberación invariante e independiente de oxicodona y naloxona permite...cambiar a una forma de dosificación que comprenda mayores cantidades de principios activos" A continuación el solicitante plantea un ejemplo en donde resalta lo inventivo de la matriz solicitada y concluye: "Las formas de dosificación actuales...no permiten...pasarse fácilmente a una cantidad diferente... Se agrega naloxona con el fin de reducir los efectos secundarios asociados con la oxicodona y no...con sobredosificación no para evitar efectos adversos..." (folios 283-284)

Respecto a este punto, se le recuerda al solicitante que D1 ya enseñaba composiciones de liberación controlada en forma de matriz que tienen agonistas y antagonistas opioides como oxicodona (pag. 23, l. 5-10 y 17-19) o naloxona (pag. 51, reiv. 7), dentro de los componentes de la matriz se menciona la etilcelulosa. En cuanto a los efectos secundarios, se le aclara al solicitante que D1, en su página 2, líneas 32-34 ya habla del estreñimiento como efecto negativo de los opioides, así como se menciona que uno de los objetos es proveer composiciones con más cantidad de analgésico sin efectos negativos (pag. 6, l. 17-21), por lo tanto, el estado de la técnica ya enseñaba a formular combinaciones de oxicodona-naloxona con altas dosis del analgésico (oxicodona), pero evitando los efectos negativos del mismo con naloxona, mediante matrices que contienen etilcelulosa, y si bien el solicitante trata de desviar la atención diciendo que la solicitud reduce efectos secundarios, el estado de la técnica también habla de los efectos secundarios, pues la posible dependencia, así como la constipación (estreñimiento), son efectos secundarios de los analgésicos opioides. En conclusión D1 ya había planteado y solucionado el mismo problema técnico de la presente solicitud con composiciones muy similares, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

3.3. El solicitante argumenta sobre la combinación de D1 y US 4457933 "...D1 no se divulga ninguna liberación invariante e independiente y los ejemplos 3 y 4 de US 4457933 se refieren a la dosis antagónica de naloxona únicamente... además US 4457933 no divulga ninguna liberación sostenida (además)...se refiere a la prevención de abuso analgésico... (folio 285)

Respecto a este punto, se reitera que D1, si bien no menciona de manera expresa la liberación independiente e invariable de los principios activos, ya soluciona el problema de incrementar la dosis de oxicodona, sin aumentar los efectos secundarios de la misma, mediante naloxona en matrices para uso una vez al día que comprenden etilcelulosa que presentan una liberación sostenida (ver punto anterior), entonces una persona versada en la materia tomaría los ejemplos 3 y 4 de US 4457933 (folio 190) y procedería a variar las dosis de naloxona y oxicodona sin afectar la actividad analgésica de esta última y llegar a los cambios de dosis de las composiciones reivindicadas con la expectativa de aumentar el efecto analgésico, pero sin aumentar los efectos secundarios del mismo, que es el objeto de la presente solicitud.

3.4. El solicitante asegura respecto a las combinaciones de D1-D2, D1-D3 y D1-D4: "...D1 no divulga la liberación invariante e independiente...no divulga...etilcelulosa...y al menos un alcohol graso...(como) compuestos esenciales...cualquiera de los documentos

200

restantes...tampoco divulgan que etilcelulosa...y al menos un alcohol graso son los compuestos esenciales...D2 se enfoca en formas que previenen el abuso...D3 se refiere a un proceso general para obtener formas de dosificación de liberación sostenida que comprende únicamente un agente activo...D4 tiene que ver con el problema de administrar una forma de dosificación que exhibe un incremento rápido inicial...y...un solo agente activo. Por lo tanto no existe ningún motivo...para siquiera considerar los documentos D2 a D4..."(folios 285-286)

Se le aclara al solicitante que en puntos anteriores, especialmente el punto 3.2, se resalta la importancia de D1 como documento que afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, por lo tanto se resaltarán las enseñanzas de los documentos D2 a D4 que afectan el nivel inventivo de la presente solicitud:

- D2, si bien se refiere a prevenir el abuso, enseña de manera clara a obtener matrices que comprenden etilcelulosa y un alcohol graso para composiciones de liberación controlada de un análgésico opiode y un antagonista opiode para contrarrestar los efectos del opiode (ver resumen, folio 182 y pag. 28, folio 184), la diferencia con lo reivindicado es que no se menciona la combinación específica de naloxona-oxicodona; por lo tanto, un técnico medio usaría las matrices de D2, para modificar las composiciones de D1 y así llegar a la materia reivindicada de manera evidente.
- D3 (ejemplo 2, col. 4, folio 223) y D4 (col. 7 y 12, folios 227-228), enseñan por separado y de manera directa a obtener matrices de liberación controlada que contienen etilcelulosa y alcohol isopropílico de compuestos análgésicos, sin mencionar de manera expresa la combinación reivindicada, por lo tanto, una persona versada en la materia tomaría dichas enseñanzas para modificar las matrices de D1 con las enseñanzas de D3 o D4 para obtener las composiciones reivindicadas sin un esfuerzo intelectual adicional

En conclusión las combinaciones de D1-D2, D1-D3 o D1-D4 sí llevarían de manera obvia a obtener las composiciones reivindicadas, tal como se ha ido demostrando.

3.5. Finalmente el solicitante dice que "...el examinador se refiere a un método supuestamente revelado en D1...Debe tener en cuenta...que el paso a) incluye el uso de hidroxialquilcelulosa que...se evita en la presente invención...no hay indicación de reemplazar...por etilcelulosa. Además se refiere a un polímero acrílico...dicho polímero...se evita nuevamente para la presente invención. Finalmente..(no) entendemos los argumentos...referentes al método que se divulga en D1..." (folios 286-287)

Se le recuerda al solicitante que, si bien el procedimiento de D1 no es igual al solicitado en cuanto a los polímeros utilizados, lo importante es que, si se compara con el procedimiento reivindicado, el cual se reivindica como una granulación o una extrusión, se ve que para preparar las composiciones de D1, que son las más similares a las reivindicadas, se utiliza tanto la granulación y la extrusión, por lo tanto no se ve lo inventivo a utilizar los mismos métodos de preparación para composiciones que son tan similares y que únicamente difieren en el tipo de polímero usado en las mismas.

Teniendo en cuenta los argumentos arriba explicados:

- Se ratifica que el contenido de las reivindicaciones 1-4 (folio 36-38) de la presente solicitud no tiene nivel inventivo y se recomienda NEGAR el privilegio solicitado para dichas reivindicaciones

CONCEPTO TÉCNICO Número 0725	Director de Nuevas Creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------