t

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

CAVELIER

ABO GAD OS

EDIFICIO SISKI
CARRERA4 No. 72 -
BOGOTA 8, COLOME

Seæora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comerc E. S. D.

TelØfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

kIN I LNL) N4 ii INLIUS I RIA Y COMLRCIO

No. 05-003952- -00006-0000

ii u7 11 49 Dp 020 NULCk ACJcNI 11 HAl [NI LIYII [,, 379 EASLNAC)NALII 414 UP JL IAUL 1)! 9 13

TrÆmite: 011
Evento : 379
Actuacióxi: 444

Referencia : Expediente No. 05-003952
Asunto Solicitud de patente para: MICROCAPSULAS PABA
LIBERACI6N RETARDADA Y CONTROLADA DE PERINDROPIL
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Clase : A61K 009/050
Fecha solicitud: Enero 19 de 2005

to1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el
asunto antes identificado me refiero al oficio No. 8714 notificado por

fijación en lista del 04 de Julio de 2008.

2. Mediante memorial radicado el da 24 de Septiembre de 2008, solicitØ
plazo de treinta (30) dIas para atender el Oficio No. 8714.

3. Mediante oficio No. 8714 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3.1 Reivindicaciones

De acuerdo con su Despacho, la reivindicación 7 estÆ dirigida a
un resultado que se pretende alcanzar con el diseæo de una fórmula de liberaciân retardada y por lo tanto no constituye una caracteristica
tØcnica esencial de la invenciôn.

Por su parte, el Examinador ha objetado la reivindicaciOn 12 por
no encontrarse debidamente sustentada en el aparte descriptivo de la solicitud. Segün el Examinador los ejemplos que ilustran la invención no se orientan hacia el diseflo de composiciones que contienen

1
NIT 860.041.367-3

CAVELIER

ABOGAD OS

combinaciones farmacológicas en sistemas microencapsulados, sino que
par el cantraria se dirige al diseflo de microcÆpsulas de perindopril
que cantienen aceite de palma hidrogenada y recubrimiento can pailmeros
de Æcida metacrilico.

3.2 Excepción a la patentabilidad

La reivindicación 16 ha sido objetada par caracterizar una campasición en tØrminas de un mØtada de tratamienta para la hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

3.3 Reivindicaciones relativas a un uso

La reivindicación 13 hace referencia al usa de las microcÆpsulas
de perindopril para la preparación de compasiciones farmacØuticas y par ende, no constituye materia patentable.

40 3.4 Nivel inventivo
El Examinador considera que las enseflanzas de las documentos Dl:
US 6267990 y D2: US 6306435 afectan el requisito de nivel inventiva para la presenta invención, de acuerdo can los siguientes argumentas:

La anterioridad Dl revela microgranulados de perindopril can recubrimiento hidrófobo de tipa copolimero de Æcido metacrilico. Segün
el Examinador, las diferencias entre esta anterioridad y la presente invención son que la primera no combina las formulacianes reivindicadas
can un aceite vegetal y que ademÆs Østa no presenta información en
conexión con las pellets de perindopril desarrollados.

Par su parte D2 revela sistemas de formulación farmacØutica de

40 tipa microgranulada que cantienen un nücleo de carÆcter aleosa

(hidrófobo) y una cubierta entØrica de un copalImero de Æcido metacrilico para la formulaciôn de principios activos que son lÆbiles
parque contienen estructuras de tipo bencimidazol a grupos ester,
lactona, amida, lactama, axima, imida, entre atras.

El Examinador entonces afirma que de acuerdo can las caracterIsticas tØcnicas de la invenciôn y del principio activo farmulado: perindopril, las enseflanzas de D2 son suficientes para

2

CAVELIER .44-

ABOGADOS

liegar al diseflo y desarrollo de una formulación como la reclamada. De acuerdo con el Examinador, el documento D2 sôlo se diferencia del contenido de la amteria reivindicada porque no incorpora información relativa al tamaæo de los microgrÆnulos que obtienen los investigadores.

Por ültimo se menciona que las enseæanzas reveladas por Dl y D2 anticipan las caracterIsticas tØcnicas de la materia reivindicada.

4. Con el fin de sabsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificaci6n de una solicitud en trÆrnite

De acuerdo con el artIculo 34 de la Decisión 486 de la Comisi6n
de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una
solicitud es posible en cualquier momento del trÆmite mientras no
. implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capItulo reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

Las modificaciones realizadas sobre el pliego reivindicatorio son
las siguientes:
- La reivindicación 7 ha sido modificada de manera que presenta caracteristicas tØcnicas esenciales de la invenciôn, relacionadas con
la fase de latencia y la liberaciôn de perindopril.
- Las reivindicaciones 12, 13 y 16 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio para superar las objeciones relacionadas con Østas.
- De acuerdo con lo anterior, las reivindicaciones 14 y 15
corresponden ahora a las reivindicaciones 12 y 13.

De esta manera, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas

40 sobre el pliego reivindicatorio, consideramos que se han superado todas

las objeciones presentadas para las reivindicaciones.

4.2 Excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso

Tal como ha sido indicado en el numeral anterior de este
memorial, las reivindicaciones 13 y 16 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, de manera que estas objeciones se deben tener tambiØn
por superadas.

3

CAVELIER

ABOGAD OS

4.3 Nivel inventivo

En primer lugar se debe tener en cuenta que de acuerdo con
el Manual Andino de Patentes, el mØtodo problema-solución que debe seguirse para determinar si una invenciôn tiene a no nivel inventivo,
estÆ dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contes tar es si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la tØcnica mÆs cerca para resolver el problema tØcnico, de tal forma que ilegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Par lo tanto, el Manual y el mØtodo problema-solución son muy
claros en seflalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si existen enseflanzas o sugerencias claras an el estado del arte sobre la solución al problema tŒcnico que pretende aportar la invenc16n an cuestión.

Revisando entonces los documentos citados par el Examinador,
tenemos que:

Anterioridad Dl

La composiciôn farmacØutica revelada en la solicitud US
6267990 comprende tres camponentes:
i) dosis inicial del ingrediente activo
ii) primer tipa de pellet de liberación retardada recubierto
iii) segundo tipo de pellet de liberación retardada, tambiØn
recubierto

y en donde las cantidades de recubrimiento se encuentran presentes en una proporción basada en el peso, dentro del rango de

40 1:2 a 1:7.

Los tres componentes de dicha composición farmacØutica poseen diferentes composiciones (ejemplos 1 a 4), de manera que se asegura la liberación controlada y el periodo prolongado de liberación del ingrediente activo. De hecho, cada componente, 1), ii) y iii) de la composición farmacØutica posee un tiempo y una posición especIfica de liberación en el tracto digestivo, en funciôn de su composición y part i cularmente, en funciôn de la composic–6n de la pelIcula de

4

CAVELIER Qj5;

ABOGADOS

recubrimiento. Consecuentemente, la liberaciôn del ingrediente activo en función del tiempo y del pH es lograda por los tree componentes de la composición farmacØutica, los cuales se pueden juntar en la formula de una cÆpsula que comprende una cantidad del ingrediente activo reciuerida para una dosis diana.

Par el contraria, las microcÆpsulas reveladas en la presente
invenciOn estÆn compuestas par microparticulas similares de perindopril cubiertas con una peilcula de recubrimiento idØntico farmada a partir de un polimero hidrOfilo A y Ui’ compuesto hidrOfobo B. Consecuentemente, la liberaciOn retardada y controlada del ingrediente activo de acuerdo con la presente invenciOn es lograda par un sOlo tipa de micropartIculas.

De ese modo, el rasgo caracteristico de las microcÆpsulas de
acuerdo con la presente invenciOn, reside en la composiciOn de la
pelIcula de recubrimiento y no en el usa de una dosis inicial y dos pellets que contienen diferentes proporciones tal coma indica Dl. Ninguna enseflanza presente en Dl ilevanla al tØcnica versado en la materia a simplificar la composiciOn farmacØutica partiendo de los tree tipas de micropartIculas, a un sOlo tipa de micropartIculas sin perder, de manera inesperada, las propiedades oniginales que consisten en la liberaciOn retardada y controlada del ingrediente

activo.

Adicional a esta, la invenciOn revelada en Dl se relaciona con
la liberaciOn controlada de una preparaciOn farmacØutica, logrando la liberaciOn mejorada de un ingrediente activo en fu.nciOn del tiempo y del pH en los airededores. Par el contrania, la presente invenciOn se relaciona can microcÆpsulas para la liberaciOn retardada y controlada de perindopril. La presente invenciOn propone una forma mØdica que permite que el perindopril sea liberado con un perf ii de liberaciOn retardada que posee un periodo latente (1 a 8 horas) seguida de una fase de liberaciOn.

A continuaciOn se presentan curvas de niveles de concentracianes de perindopril in viva, en funciOn del tiempo, obtenidas durante evaluaciones farmacocinØticas. La compasiciOn farmacØutica administrada a las pacientes durante dicha evaluaciOn farmacocinØtica consiste en microcÆpsulas de perindopril recubiertas

5

S

CAVE

ABO GAD

LIE

OS

R ’’1 vI
con por lo menos un recubrimiento, comprendiendo al menos un polimero hidrófilo A y al menos un compuesto hidrôfobo B de acuerdo
con la presente invención:

Un periodo latente de aproximadamente 4 horas se observa cuando
el ingrediente activo, perindopril, no es liberado en el plasma
y dicho periodo latente es seguido por un periodo de liberación controlada de aproximadamente 12 horas.

Un periodo latente de aproximadamente 8 horas se observa cuando
el ingrediente activo, perindoprilato (compuesto activo liberado in vivo por acción enzimÆtica), no es liberado en el plasma y dicho periodo latente es seguido por un periodo de liberaci6n controlada de aproximadamente 12-13 horas.

Curvas de concentración promedio de perindopril y perindoprilato en plasma, obtenidas ti-as adraini straci ones matutinas orales repetidas de perindopril como una tableta intermediaria de liberación (3,338 mg) o adrnini straci ones orales en la noche de perindopril como microparticulas de menor tamaflo (=la presente invención) (tipo I 4 mg o tipo II 5 mg) en pacientes hipertensos

51

o 4 8 2 v 20 24

Tiempo despuØs de la dosis Moral

8

8

4

2

0
o 4 8 P 16 M 24 28

Tiempo despues de la dosis [horal

CAVELIER ’4%?: \2TL-

ABOGADOS

De acuerdo con las grÆficas arriba presentadas, la linea

gruesa corresponde a la tableta intermediaria de liberación (3,338
mg), la lInea menos gruesa corresponde a las micropartIculas de
menor tamaflo (tipo I, 4 mg) y la linea discontinua corresponde a las micropartIculas de menor tamaæo (tipo II, 5 mg)

ParÆrnetros farrnacocinØticos secundarios de perindopril y

perindorpilato obtenidos por anÆlisis no compartimental, siguiendo
adrnini straci ones de una vez al dia repetidas de perindopril (en

D15/D16 o D15/D16) dependiendo del regimen de dosis

PerindoprU AIICr (nWmL) C (nglniL) t (b) C.I.(ag/niL) t1 (k)

Forma Dosis N Media &(. I win WOF Media LIL min Me Q1 Q31 min Media a.d. n1n max ediana 01 Q3 I min max
1 3338gg 13 30 16 12 63 22 12 9.0 43 1.0 0.95 1.010.02011.1 ffl.Q BLQ BLQ 1uIQ 0 0 0 0 0
2 4mg
2 5

33
35401716

36 15 11 67
98

12
125.753

6.1 3.2 28
34

4.0
4.0

3.5 4.3
3.9 5.9

1.6

1 1.9

8.0

1 8.0

BLQ
BLQ

BLQ
BLQBLQBLQ

BLQ BLQ 1.0 0.50
I 0.95 0

1.9
1.00

0 2.0
2.0

Perladoprilat AUCi (ng.WmL) CMU (ng/mL) t (Ii) C (ug(mL) ti (h)
Fonna Dosle N Media s.d. I I inst Media s.d. Mediana QI I Q3 I Media s.d. tIsx Mediana 01
10,391 2.6

7.2

Forma 1: liberación intermediada

Forma 2: micropartIculas de menor tamaæo (=la presente invención)
Qi: 2 Sa percentil
Q3: 75 percentil
BLQ: por debajo del ilmite cuantitativo

Por el contrario, se observa que en la figura 1 de la
solicitud de patente Dl (concentraciones in vivo en sangre de

. captopril sobre el tiempo), la liberación controlada del ingrediente activo posee un periodo de retardo mÆs corto (menor a 1 hora)

A este respecto el Manual Andino de Patentes ha precisado que
un efecto inesperado o una mejora sustancial de un efecto de la
misma Indole que exhiba el arte previo otorga nivel inventivo a la
invención en cuest–ón.

CAVELIER Li

AB0GADOS

Por consiguiente, toda vez que el arte previo Dl no posee
ninguna ensefianzas que lieven al tØcnico versado en la materia a
obtener un periodo de latencia largo frente al periodo de liberación controlada, es claro el nivel inventivo de la presente invención.

Por ültimo, el tiempo tornado para producir los tres componentes de la composición farrnacØutica de acuerdo con Dl es mayor que el tiempo de producción de las microparticulas de la presente invención, teniendo en cuenta que para el primer caso se requieren tres lotes independientes de producción.

Por estas razones, Dl no es una anterioridad vÆlida capaz de
afectar el nivel inventivo de la presente invención.

Anterioridad D2

La composición farrnacØutica revelada en la patente US 6306435
. estÆ relacionada con un ingrediente activo, embebido en una matriz
oleosa. El ingrediente aditivo farrnacØutico embebido en aceite es posteriorrnente encapsulado y luego la cÆpsula es recubierta con un
recubrimiento entØrico.

Por el contrario, la composición farmacØutica revelada en la
presente invención estÆ compuesta por microparticulas de perindopril cu.biertas con una recubrimiento de pelicula formado a partir de un polImero hidrófilo A y un compuesto hidrófobo B. El polimero hidrófilo A no es un compuesto entØrico. Adicionalmente, las microcÆpsulas estÆn cornpuestas por microparticulas cubiertas por un recubrimiento de pelicula arriba descrito. De esta manera, la liberación retardada y controlada del ingrediente activo de acuerdo con la presente invención es logrado a travØs de microparticulas

ftrecubiertas.

Entonces, el rasgo caracteristico de las rnicrocÆpsulas de acuerdo con la presente invención reside en la cornposición de la pelIcula de recubrimiento y no en el uso de una matriz oleosa y un recubrimiento entØrico de acuerdo con el arte previo D2. Adicionalmente, en D2 no existe ninguna ensefianza que lieve al tØcnico versado en la materia a recubrir las microparticulas y no a cubrir las microcÆpsulas, sin perder de rnanera inesperada, las

CAVELIER

ABOGADOS

propiedades originales que consisten en la liberación retardada y controlada del ingrediente activo.

De acuerdo con lo anterior, las enseæanzas de D2 resultan insuficientes para que un tØcnico versado en la materia pueda derivar la presente invenciôn.

De la misma manera la combinaciôn de las ensefianzas de estas
dos anterioridades no permitirlan que un tØcnico versado en la materia derivase de manera obvia la presente invención.

Ahora bien, ni Dl a D2, de manera independiente, ni su
combinación constituyen anterioridades vÆlidas capaces de afectar el
nivel inventivo de la presente invenciOn y par lo tanto, esta
objeción se debe tener por superada.

S. Puesta que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas par
. su Despacho sabre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continue su tramitaci6n. Sin embargo, en caso de que se considere que existen todavia objeciones sabre la patentabilidad de la presente solicitud, solicito atentamente y en virtud del artIculo 45 de
la Decision 486, expedir una nueva AcciOn oficial.

6. ANEXOS

Nueva pliego reivindicatoria conformado par 13 reivindicaciones. Formulario de modificaciones

Recibo de pago por concepto de modificaciones

Sefiara Jefe,
EMILIO FERRERO
T.P.A. Na. 31.929

COLO-14526-841-002-7

cI’ JMS\JMS\ID-137770\WPC14526
Na. M-2008-137770\JMS

CAVELIER ABOGADOS COLO 14526-841-002-7

ri

ID-13793 - 1
12?5

tTt

I

I Industria y Comercio Espaclo reservado para el adhesivo de radicaciOn
SLJPERINTENDENCIA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE:

0 CorrecciOn de Error Material X ModificaciOn a una solicitud
Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER

OSociedadconstituida y existente bajo las leyes de
2 Francia. IDENTIFICACION
SOLICITANTE DirecciOn: 12 Place de La Defense,
92415 Courbevole, C.C. 0 NIT U
Francia G.E. 0 Otro 0

Domicilio: Courbevole,
Francia Nümero:
TelØfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: cIientescamyp.com
IDENTIFICACION
0

Nombre: EmiIio FERRERO

Dirección: Carrera 4a No. 72-35 C.C. IEI NIT D
REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 Fax: 2179211 EC. 0 -tro 0
0 APODERADO E-mail: caveIier(äcaveIier.com
NUmero: 438.019 TP 31.929

0 NUmero de expediente: 05.003.952

(’ DescripciOn de Ia corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capitulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con elfin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que
el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

(h Comprobante de pago No. 08-86,809 Fecha: 4 de noviembre de 2008

0

Anexos

IEI Comprobante de pago de la tasa por $103.000, por concepto de modificaciones.
0 Poderes, si fuere el caso
El Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean
personas jurIdicas.

0 NOMBRE EMILIOFERRERO FIRMA -

C.C. 438.019 de UsaquØn T.P.A. 31.929

JMS

1

REIVINDICACIONES

MicrocÆpsulas "reserva" para la liberación retardada y controlada de perindopril o de sus sales farmacØuticamente
5 aceptables destinadas a la administración oral, caracterizadas en
que estas microcÆpsulas estÆn:

- Constituidas por microparticulas de perindopril o de una de
sus sales farmacØuticamente aceptables recubiertas cada uno por al
10 menos una pelicula de revestimiento, siendo constituida esta pelIcula de revestimiento por unzia cornpuepel cual incluye:
Al menos un polImero hidrôfilo A portador de agrupaciones
. ionizadas con pH neutro.
15 Al menos un compuesto hidrófobo B que representa una fracción mÆsica (% peso con respecto a la masa total de las microparticulas) inferior o igual a 40,

- tienen un diÆmetro inferior a 1200 micrones.
20

MicrocÆpsulas de perindopril o de una de sus sales farmacØuticamente aceptables segün la reivindicación 1 que se caracterizan en que el po imero hidrófilo A se elige entre los derivados de lacelulosa, los copoilmeros de Æcido metacrIlico y
25 de ester de Æcido metacrIlico, los copolImeros de Æcido metacrIlico y de ester de Æcido acrilico ’ sus mezclas.

MicrocÆpsulas segiin la reivindicación 2 que se caracterizan en
que el polImero hidrófilo A es un copolimero de Æcido metacrilico
30 y de metacrilato de metilo o el copolmero de dcido metacrIlico y

de acrilato de etilo.

4., MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 6 3
que se caracterizan en que el compuesto hidrófobo Ese elige entre
35 las ceras vegetales, los aceites vegetales hidrogenados, los triglicØridos hidrogenados y sus mezclas.

S. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4
que se caracterizan en que el compuesto hidrôfobo B es un aceite
40 vegetaihidrogenado.

2

yPL
(?6 MicrocÆpsulas segtha cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
que se caracterizan en que la peilcula de revestimiento estÆ constituida por una mezcla de polImero hidrófilo A y par el compuesto hidrófobo B en el cual la proporción ponderal B/A estÆ
S comprendida entre 0,2 y 4.

/ 7) MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizadas en que a un pH de 1,4, el perf ii de disolución incluye una fase de latencia con una duración superior a igual a
10 media hora, preferiblemente entre 1 y 8 horas y en particular,
entre 1 y 5 horas. Una fase de liberación de perindopril toma lugar en cualquier momenta durante la fase de latencia despuØs del paso de pH 1,4 a pH 6,8.

15 8./ MicrocÆpsulas segthi cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7
que se caracterizan en que el perindopril se encuentra baja la

forma de sal de tert-butilamina.

9) MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7
20 que se caracterizan en que el perindopril se encuentra bajo la
forma de arginina

MicrocÆpsulas segiin cualquiera de las reivindicaciones 8 6 9 aracterizadas en que el perindopril a una de sus sales
25 farmacØuticamente aceptables se deposita sokre un nücleo neutro de
diÆmetro camprendido entre 50 y 600 micrones.

11,1. MicrocÆpsulas segün la reivindicación 10 que se caracterizan
en que el nücleo hidrófiloes de sucrosa, dextrosa, lactosa o

30 celulosa.

1. Composición farmacØutica que se caracteriza en que comprende microcÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

35 13. Composición farmacØutica que se caracteriza en que se presenta
baja la forma de comprimidos, polvos cÆpsulas, preferiblemente cÆpsulas.

40 JMs\JMS\ID-137818\WPC14526

Kjrqijovin