CAVELIER

ABOGADOS
11

www.cavelier.com

EDIFICIO ST SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO io
CARRERA4 No 14

cavelier@cavelier.com BOGOTA 8, COL IlftIjIIIIIIIIIIflhIIIllIflI 10

No. 05-003952- -00009-0000
Fecha: 2010-06-15 17:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
11 PATENTEMI Eve: 379 FASENACIONALII
Seæora Directora --Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14 DIRECCIÔN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

TrÆntite: 011
Evento : 379
Actuación: 444

Referenda : Expediente No. 05003952
Asunto : Solicitud de patente para: MICROCAPSULAS PARA
LIBERACIóN RETARDADA Y CONTROLADA DE PERINIDOPRIL
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Clase : A61K 009/050
Fecha solicitud: 19 de enero de 2005

1. Yo, Luz Clemencia DE PAEZ, en ml condición de apoderada de la

sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. 1370 notificado por fijación en lista del 05 de febrero de

2010.

2. Mediante memorial radicado el dIa 30 de abril de 2010 solicitØ plaza

de treinta (30) dias para atender el oficio No. 1370.

3. Mediante oficio No. 1370 se puso en conocimiento del solicitante el

informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sabre la

presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

El Examinador objeta nuevamente la reivindicación 7, por cuanto
hace referenda al resultado que se pretende alcanzar con el diseæo de

una fórraula de liberaciOn controlada y retardada.

1

NIT. 860.041.367-3

CAVELIER c7

ABOGADOS
3.2 Nivel inventivo

Nuevamente en esta oportunidad el Examinador cita los documentos
Dl: US 6267990 y D2: 6306435 considerando que las enseæanzas de Østos
junto con las enseæanzas de los nuevos documentos citados D3: Articulo
"PULSATIL DRUG RELEASE CONTROL USING HYDROGELS" y D4: Articulo "ORGANIC SOLVENT-FREE POLYMERIC MICROSPHERES PREPARED FROM AQUEOUS COLLOIDAL POLYMER DISPERSIONS BY A W/O EMULSION TECHNIQUE" afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Se realiza una comparaciÆn tØcnica de la presente invención con
las anterioridades citadas y se concluye que Østa resulta obvia a la luz de dichos documentos.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes rnodificaciones,

Is

aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trÆiuite

De acuerdo con el articulo 34 de la Decision 486 de la ComisiÆn
de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificaciOn de una
solicitud es posible en cualquier momento del trÆmite mientras no implique una ampliaciÆn de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.

AsI, siguiendo las observaciones del Examinador se ha eliminado
la reivindicación 7, para superar la objeciOn formulada a este respecto.

Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta y el cual cumple con las disposiciones de la DecisiÆn 486.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

Siguiendo los lineamientos del Articulo 18 de la DecisiOn 486 y
del Manual Andino de Patentes, se considera que una invenciOn posee

2

CAVELIER

ABOGADOS

nivel inventivo si no puecte ser derivada de manera obvia a partir del
arte previo y/o si provee mejoras 0 Ufl efecto inesperado sobre dicho
arte previo.

De este modo, cuando una persona medianamente versada en la materia no encuentra en el arte previo enseflanzas 0 sugerencias claras sobre la manera córno resolver el problema tØcnico de la solicitud, se considera que la rrtisma no puede ser derivada de manera obvia y que por lo tanto posee nivel inventivo. De la misma forma, si el mØtodo reivindicado ofrece mejoras o un efecto inesperado sobre los mØtodos conocidos en el arte y dirigidos al mismo propósito, tambiØn se considera que la invención posee nivel inventivo.

En el presente caso, el Examinador ha objetado el nivel inventivo
de la presente solicitud citando cuatro anterioridades considerando que Østas permitirian a una persona medianamente versada en la materia ilegar de manera obvia a la solución reivindicada. El Examinador ademÆs considera que la invención no posee un efecto inesperado sobre el arte

.

previo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo
con la evaluaciÆn ilevada a cabo por el Examinador y solicitamos la
reconsideración de la objeción formulada, en vista de los siguientes
argumentos:

4.2.1 AnÆlisis de las anterioridades

Inicialmente es relevante poner de presente que el Manual Andino
de Patentes seæala con respecto al anÆlisis de nivel inventivo:

"La pregunta a contestar es Si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su conjunto existe alguna indicación que Ileve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la tØcnica mÆs cercano para resolver el problema tØcnico, de tat forma que Ilegue a un resultado que estuviera inctuido en el tenor de
la(s) reivindicación(es)".

Adicionalmente, el mismo Manual seæala que el primer paso del mØtodo problema-soluciôn es establecer cuÆl es el estado del arte mÆs cercano, es decir, frente al cual se debe comparar la invención, documentos que no pueden exceder de dos (2) y que deben estar dirigidos

3

I

CAVELIER P

ABOGADOS

a la solución del mismo problema tØcnico. A este respecto, el manual

menciona:

"En principlo se considera que la combinación de mÆs de dos documentos (...) no es
obvia para una persona versada en la materia tØcnica correspond iente, at menos que
tat combinación haya sido definida en alguna parte como posible. Por to tanto, çomo normal general, no se utilizarÆn ms de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicadón". [subrayado fuera del texto]

De acuerdo con lo anterior, consideramos que el Examinador ha pasado par alto los anteriares lineamientos para efectuar el estudio de nivel inventivo, pues se abstiene de seflalar cuÆles documentos son parte del estado del arte mÆs cercano (al parecer son todos) yadernÆs afirma que todos ellos afectan el nivel inventivo de las

reivindicaciones 1 a 13.

De otro lado, a partir del anÆlisis realizado por el Examinador,
la persona medianamente versada en la materia podria determinar que la evaluaciôn fue llevada a cabo en retrospectiva, toda vez que ha necesitado cüätro aflterioridades para atacar el nivel inventivo de la
invención, tomando coma punto de partida lasoluci6n reivindicadapara
detŁmina cuÆlde los nat–as caraceristicasreivindicadas. Ed Ø Tnthis–b1e, par cuanto el Examinador, en el m6rnento de evaluar el nivel inventivo de una solicitud, debe colocarse en el momenta en el cual el inventor buscó la solución al problema tØcnico, sin tomar coma punto de partida la solución reivindicada y par lo tanta, ya conocida. A la luz de dicha evaluación en retraspectiva toda invención resulta abvia, ya que no se estÆ realmente evaluando la habilidad inventiva empleada par la persona medianamente versada en la materia sino la habilidad de encantrar documentos que padrian enseæar las caracteristicas tØcnicas reivindicadas.

Par esta razón, no nos encontramas de acuerdo can el tipa de anÆlisis de nivel inventivo efectuado par el Examinador, cuya improcedencia esta revelada en el usa de cuatra documentos diferentes a partir de los cuales fue posible encontrar el, canjunta de caracteristicas tØcnicas de la presente invención.

51

CAVELIER

ABOGADOS

4.2.2 El arte previo

Dl: US 6267990

Tal coino se mencionó en respuesta al oficio No. 8714 la composición revelada en Dl comprende tres componentes:

1) dosis inicial del ingrediente activo;
ii) primer tipo de pellet de liberación retardada recubierto; y
iii) segundo tipo de pellet de liberación retardada, tambiØn

recubierto

en donde las cantidades de los recubrimientos se encuentran

presentes en una proporción basada en peso, dentro del rango entre 1:2 y 1:7.

Los tres componentes diferentes de dicha composición farmacØutica tienen diferente composición (ver ejemplos 1 a 4) con el fin de asegurar la liberación controlada y el tiempo de liberación prolongada del ingrediente activo. En efecto, cada componente i), ii) o iii) de la composición farmacØutica tiene un tiempo y una posición especIfica de liberación en el tracto digestivo en función de la composición de la pelicula de recubrimiento.

Cons ecuentemente, la liberación del ingrediente activo en funciôn
del tiempoydelpH es lograda por los tres componentes de la compoTi6nfarrnacØutica, los cuales se pueden reunir en forma de una cÆpsila que comprende una cantidad de ingrediente activo requeridopara
una dosis diana.

Por el contrario, las microcÆpsulas reveladas en la presente
invencion estan compuestas por microparticulas siinilares de perindopril cubiertas con una pelicula de recubriiniento idØntico
. formado a partir de un pollmero hidrófilo A y un compuesto hidrófobo B. Por lo tanto, la liberación retardada y controlada del ingrediente activo de acuerdo con la presente invencion es lograda
por un solo tipo de microparticulas.

La presente invención se relaciona con microcÆpsulas para la
liberaciOn retardada y controlada de perindopril. Se proporciona una
forma galØnica que permite que el perindopril sea liberado con un

5

CAVELIER

ABOGADOS

perfil retardado y un periodo latente (1 a 8 horas), seguido de una
fase de liberación sostenida.

Entonces el problema tØcnico de Dl es diferente al problema tecnico de la presente solicitud y por 10 tanto las so1ucionadas cadauno de esos problemas son diferentes. Por lo tanto, la persona medianainente versada en la

que lo lieve de manera obvia a obtener la presente invención y en particular, a obtener un periodo de latencia largo antes del periodo de
liberación controlada, gracias a microparticulas recubiertas con
pelicula.

D2: Us 6306435 (JJcqiIcd6) Yl

La composición farmacØutica revelada en la patente US 6306435
estÆ relacionada con un ingrediente activo, embebido en una matriz
oleosa. El ingrediente activo farmacØutico einbebido en aceite es posteriormente encapsulado y luego la cÆpsula es recubierta con un recubrimiento entØrico.

Por el contrarlo, la composición farmacØutica revelada en la presente invenciôn estÆ compuesta de microparticulas de perindopril recubiertas por una pelicula de recubrimiento formado a partir de un polImero hidrófilo A y un compuesto hidrofóbico B. El polimero
hidrôfilo A no constituye un compuesto entØrico. Adicionalmente, las
microcÆpsulas estÆn compuestas de microparticulas recubiertas con la pelicula de recubrimiento descrita anteriormente.

Asi las cosas, la persona rnedianamente versada en la materia
no encuentra ninguna gula clara o motivación que lo ileve a recubrir
las microparticulas y no las rnicrocÆpsulas, sin perder las
propiedades originales: la liberaciôn retardada y controlada del
ingrediente activo.

D3: "PULSATIL DRUG RELEASE CONTROL USING HYDROGELS"

D3 revela numerosos dispositivos de liberaciôn pulsÆtil de
inedicamento. Los comentarios del Examinador especificarnente conciernen el sistema ’Time Clock’ o ’reloj de tiempo’ que permite una rÆpida liberación de los medicamentos despuØs de un tiempo predeterminado de retardo. El sistema ’Time Clock’ consiste de un

ft3

CAVELIER

ABOGADOS

nücleo de tableta que comprende el inedicamento recubierto con una dispersiÆn hidrófoba.

Contrario a la –nvención, D3:

- no se relaciona con microparticulas sino con tabletas;
- las tabletas no contienen una pelicula de recubrimiento hidrôfila; y
- no se relaciona con un perfil de disolución que consiste en
la liberación controlada y retardada del ingrediente activo

Por lo tanto, D3 y la presente invención poseen al inenos tres diferencias con respecto a la composición de los sistemas de
liberaciôn de medicamento y los perfiles de disolución.

D4: "ORGANIC SOLVENT-FREE POLYMERIC MICROSPHEP.ES PREPARED FROM AQUEOUS COLLOIDAL POLYMER DISPERSIONS BY A W/O EMULSION TECHNIQUE"

Por su parte, D4 revela microesferas polimØricas que -------------------------.-
comprenden el medicamento. Las microesferas son preparadas a partir
de una emulsiÆn de dispersiones polimØricas insolubles en agua en
una fase oleosa externa.

Contrario a la invenciôn, D4:

- nose relaciona con microparticulas que comprenç1iiun niicleo
sino con microesferas;
- el compuesto hidrófobo es una fase oleosa externa en donde
las microesferas son agitadas; y
- no se relaciona con un perfil de disoluciôn que consiste en
la liberación controlada y retardada del ingrediente activo,
sino solamente con una disoluciÆn de liberación sostenida

Por lo tanto, los sistemas de la presente invención y los de D4 son estructural y funcionalmente diferentes.

Ahora bien, con respecto a las posibles conibinaciones sefialadas por el Examinador se tiene que:

ii

7

41-
CAVEEIER

ABOGADOS

(Dl yD3: Dl comprende tres componentes: i) dosis inicial del
ingrediente activo; ii) primer tipo de pellet de liberación retardada recubierto; y iii) segundo tipo de pellet de liberación retardada, tamblØn recubierto. D3 por su parte describe una tableta recubierta solamente con una dispersion hidrOfoba. La persona medianamente versada en la materia no se veria motivada a simplificar la composicion farrnacØutica de estos tres tipos de rnicropartIculas a un solo tipo de micropartIculas sin perder de manera sorpresiva, las propiedades originales que consisten en la liberación retardada y controlada de un ingrediente activo. D3 concierne la liberación retardada y rÆpida del medicamento gracias a una tableta recubierta. Por lo tanto, Dl en cornbinaciOn con D3 es insuficiente para hacer obvia la presente invenciOn.

(Dl y D4): Dl revela un sistema de liberaciOn sostenida y D4 se
relaciona con un perfil de liberación sostenida. Por lo tanto, la
persona medianamente versada en la materia no se veria motivada por las enseæanzas de Dl y D4 para preparar un perfil de disolución retardado y sostenido. Por lo tanto, la presente invención es inventiva a la luz de Dl y D4.

D2 y D4: D2 se relaciona con un ingrediente activo embebido en 1
una matriz oleosa el cual es puesto en una cÆpsula y luego Østa es recubierta con un recubrimiento entØrico. D4 enseæa microesferas polimØricas que contienen un ingrediente activo y las cuales se preparan a partir de una emulsiOn de dispersiones polimØricas insolubles en agua en una fase oleosa externa. Asi,
ni D2 ni D4 describen o sugieren microcÆpsulas de perindopril recubiertas con una pelicula de recubrimiento idØntico formado a
partir de un polImero hidrOfilo A y un compuesto hidrófobo B.
Cons ecuentemente, D2 tornado junto con D4 es insuficiente para

hacer obvia la presente invención. txk’td.

En vista de todo lo anterior, considerarnos que la presente
invención es el resultado de la habilidad inventiva de la persona medianamente versada en la materia que se encontraba en determinado momento frente al problerna tOcnico propuesto en la presente solicitud y
que en vista de las enseflanzas conocidas en el estado del arte para
dicho momento, no le era posible liegar de manera obvia al objeto reivindicado. Solicitamos atentarnente tener en cuenta estos argumentos

CAVELIER

ABOGADOS

que demuestran el nivel inventiva de la presente solicitud sobre el
arte previo y sus cornbinaciones.

5. Puesta que se han atendido a cabaliclad las observaciones hechas
par su Despacha sabre la presente solicitud de patente, atentamente salicita que se continue su tramitación.

6. ANEXOS

Nuevo pliego reivindicatario confarmaclo par 12 reivindicacianes F’armularia de madificacianes en solicitud pendiente
Recibo par cancepta de presentaciôn de dos (2) reivindicaciones adicianales a la dØciina par valor de $52.000

Seæara Directara,

0010-14 52 6-84 1-0 02-7
JMS\JMS\ID-172660\WPC14526 No. M-2010-172660\JMS

0

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de UsaquØn T.P.A. No. 23.555

CA’/ELIER ABOGADOS COLO 1426-841-002-7 ID-172751

fTt n
Industria Comercio Espaclo reservado para el adhesivo de radicaciOn

S U P E R I N T E N D E N C I A

L
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

0 SOLICITUD DE:
LI Corrección de Error Material [I Modificación a una solicitud
Nombre: LES LABORATOIRES SERVIER

,O Sociedad constituida existente bajo las leyes de

2 Francia.
SOLICITANTE 1DENTIFICACION
DirecciOn: 12 Place de La Defense,
92415Courbevoie, CC. [] NIT Eli
Francia CE. Eli Otro El

Domicilio: Courbevoie,
Francia NUmero

TelØfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientesccavelier.com

3

IDENTIFICACIÔN Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Direcciôn: Carrera 4a. No. 72-35

REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 C.C. II NIT D
0 APODERADO Fax: 211 8650 C.E. 0 Otro 0
E-mail: clientescavelier.com Cual

Domicilio: Bogota, Colombia. NOmero 35.456.344 T. P. 23.555

0 Nümero de expediente: 05.003.952

Descripción de la correcciOn o mod ificación solicitada:
Presento nuevo capltulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones con el fin de superar las
objeciones hechas por Su Despacho a Ia presente solicitud de patente pido respetuosamente que
el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

0 Comprobante de pago No. 10-46,648 Fecha: 8 de iunio de 2010

Anexos 0 0 Comprobante de pago de Ia tasa par $114.000, por concepto de modificaciones. IIip Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales despuØs de la dØcima
reivindicación por $52.000.00.
LI Poderes, Si fuere el caso
LI Documento que acredita la existencia representaciOn legal de las partes, cuando sean personas jurIdicas.

0 NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: ce-i2

C.C. 35.456.344 de Usaqueri T.P.A. 23.555

1]

1 3

REIVINDI CACIONES

1. MicrocÆpsulas "reserva" para la liberación retardada y controlada de perindopril o de sus sales farmacØuticamente aceptables destinadas a la administraciôn oral, caracterizadas porque estas microcÆpsulas estÆn:

- Constituidas por microparticulas de perindopril o de una de
sus sales farmacØuticamente aceptables recubiertas cada uno por al menos una pelicula de revestimiento, siendo constituida esta peilcula de revestimiento por un material compuesto el cual incluye:
Al menos un polimero hidrófilo A portador de agrupaciones ionizadas con pH neutro.
Al menos un compuesto hidboB que representa una fracciôn mÆsica (% peso con respecto a la masa total de las microparticulas) inferior o igual a 40,

- tienen un diÆmetro inferior a 1200 micrones.

2. MicrocÆpsulas de perindopril o de una de sus sales farmacØuticamente aceptables segün la reivindicación 1 que se caracterizan porque el polImero hidrÆfilo A se elige entre los derivados de la celulosa, los copolimeros de Æcido metacrilico y de ester de Æcido metacrilico, los copolImeros de Æcido metacrilico y de ester de Æcido acrilico y sus mezclas.

3. MicrocÆpsulas segün la reivindicación 2 que se caracterizan porque el polImero hidrófilo A es un copolilnero de Æcido metacrilico y de metacrilato de metilo o el copolimero de Æcido metacrilico y de acrilato de etilo.

4. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 6 3 que se caracterizan porque el compuesto hidrôfobo B se elige entre 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 porque el compuesto hidrófobo B es un aceite vegetal hidrogenado.

6. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5
que se caracterizan porque la pelicula de revestimiento estÆ constituida por una mezcla de polimero hidrófilo A y por el compuesto hidrófobo B en el cual la proporción ponderal B/A estÆ coinprendida entre 0,2 y 4.

7. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
que se caracterizan porque el perindopril se encuentra bajo la
forma de sal de tert-butilamina.

8. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6
que se caracterizan porque el perindopril se encuentra bajo la
forma de arginina.

. 9. MicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 7 8
caracterizadas porque el perindopril o una de sus sales farmacØuticamente aceptables se deposita sobre un
diÆmetro comprendido entre 50 y 600 micrones.

10. MicrocÆpsulas segün la reivindicación 9 que se caracterizan
porque el nücleo hidrófilo es de sucrosa, dextrosa
celulosa.

11. ComposiciÆn farrnacØutica que se caracteriza porque coraprende
inicrocÆpsulas segün cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Composición farmacØutica segün la reivindiación 11 que se

46 caracteriza porque se presenta bajo la forma de comprirnidos,
polvos 6 cÆpsulas, preferiblemente cÆpsulas.

JMS\JMS\ID-172683\WPC14526

qj

SLPERNTENPENC4 DE INDTRiYCMEI.

RECIB D OFICIL E C 13 J A 10 -
ECHA !UI0 E DE 231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

IIIlIIJIIIIIUhIIIIIIIIIIflhIllhIII No. 05-003952. -00009.0000
Tm.

Fecha: 2010-06-15 17:20:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Act.
II PATENTEJYII Eve: 379 FASENACIONALTI 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

0 N S I N M C I C

- -

EEPOEIT4NTE

- -

Tipo ASO NC: CJENT NQ, PPSC D60

CAVELIER AROE400S CGNCiCN EAMFO CE BOGOTA 44C;T: 7ciC TNJ

C C N C 5 5 1 5)

- -

CANT RENTIBTICO NCEPTC TOTAL CONCERTO
- -

1 5005-01-02 PRORROGA CE TERNINOS t N.CPEACION PPORPnr8 CE TERM CE 5)3.
iITLi .000.

S5)N OCHENTA Y TREE NIL PESOS

PEE PC NE A. BLE

RECIBO CE CAJA

S

LI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05 3952

Clasificación Internacional (IPC):A 61 K 31/4// 31/4Ø I/A 61 P9/12 Concepto TØcnico No. 3279

Patente de Invención

Via Nacional El

Via PCT (fase nacional)

P.atnte deModelo de Utilidad El

Cap. I El Cap. II

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 48 de Ia DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripciôn: Folios: 47 a 69

1.2. Reivindicaciones: Folios: 70 a 72
Folios: 1.26 127 Memorial de 07/11/2008
Folios: 169 170 Memorial de 15/06/2010

1.3. Datos PCT: Solicitud lnternacional: PCT/FR03/001931
Capitulo
Fecha Sol. Intemacional: 24/06/2003
PublicaciOn. I nternacional: W004/000286
Fecha Pub. lnternacional: 31/12/2003
Fecha lnicio Ease Nacional: 24/01/2005
Fecha Sol. Nacional: 19/01/2005

1.4. Prioridad: FR 02/07778 de 24/06/2002

1.5. Respuestas del solicitante: Folios: 116 a 128 Memorial de 07/11/2008
Folios: 158 a 171 Memorial de 15/06/2010

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud

MicrocÆpsulas paraIiberación retardada y controlada de perindopril

Reivindicaciones

Reivindicaciones I a 6: Se rŁivindicanrnicrocÆpsulas"reserva" para la liberación retardada y controlada de perindoprfl o de sus sales farmacØuticamente aceptables destinadas a la admiriistraciOn oral, caracterizadas en que [as microcÆpsulasestÆn:

Constituidas por microparticulas de perindopril o de una de sus sales farmacØuticamente aceptables recubiertas cada una por al menos una peilcula de revestimiento, siendo constituida esta pelIcula de revestimiento por una material compuesto el cual incluye:

o Al menos un poI1mero hidrôfilo A portador de agrupaciones ionizadas con pHneutro, eLqual.se selecciona entre derivados de celulosa, copoilmeros de Æcido metacrilico y de ester de Æcido metacrilico, los copolImerØsde Æcidometacrilico y de Østerde Æcido acrilico, copolImero de Æcido metacrIlico y de ester de Æcido metacrilico y de ester de Æcido acrIlico y sus mezclas. EspecIficamente se seleccionan entre: Copoilmeros de Æcido metacrilico, y metacrilato de metilo o el Copoilmero de Æcido metacrilico y de acrilato de etilo

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. El compuesto hidrófobo se
elige entre ceras vegetates, aceites vegetales hidrogenados,
trig licØridos hidrogenados y sus mezclas.

Tienen un diÆmetro inferior a1200 micrones

La pelicula de revestimiento esa constiuida pr una mezcla de polimero hidrofilo A y por el compuesto hidrofoboBepprópo rp;iOn B/A 0,2 y4.
’Th tC

Reivindicaciones 7y 8 Se reivindican microcapsulas segun las reivindicaciones precedentes que se caracterizan porque el Perindopril se encuentra bajo la forma de sal de tert-butilamina, o bajo la forma de sal de arginina.

Reivindicación 9: Se reivindican microcÆpsulas caracterizadas porque el perindopril o una de sus sales se deposita sobre un nücleo neutro de diÆmetro comprendido entre 50 y 600 micrones.

Reivindicación 10: Se reivindican microcÆpsulas caracterizadas porque el nücleo neutro hid rôfilo es de sucrosa, dexirosa, lactosa o celulosa.

Reivindicaciones 11 y 12: Se reivindica una composiciOn que se caracteriza porque comprende microcÆpsulas como las definidas en las reivindicaciones precedentes y que se presenta bajo Ia forma de comprimidos, polvos o capsulas.

Sustento Descriptivo

La presente invencion se relacion cocpsulas que permiten la liberacion retardada y controlada de perindopril o de una de sus sales farmaceuticamente aceptables para la cual las fass de libraciOn retardada y controlada se manejan de manera segura gracias a un mecanismo doble: liberación tiempo dependiente iniciada despuØs de cierto tiempo de permanencia en el estomago y IiberaciOn pH dependiente iniciada mediante un cambio de pH en el momento dela entrada de las partIculas en el intestino delgado. Las microparticulas de la presente invención son microparticulas con una granulometrIa comprendida entre 100 y 1200 micrones que contienen perindopril e individualmente recubiertas por la menos una pelicula de revestimiento que permite la IiberaciOn retardada y controlada de perindopril.

Los comprimidos de perindopril cóhvencionaleŁ permiten una cobertura tensional sobre el conjunto del nictØmero perQriQperiten.preservarse totalmente contra la subida de tension observaa en Inadrugada en pacientes que sufren de hipertension Un estudio dinico en los paºientes con hipertensiôn demostró que con el comprimido convŁhcional la c’oncentraciones plasmÆticas en principlo activo logradas entre las 4 y las 8 de la maæana son insuficientes para hacer desaparecer la abrupta elevaciôn de la tension.

Con el fin de solucionar este problema se desarrolla una nueva forma de administraciOn que garantiza la liberación y absorciOn del principio activo en el momento deseado y que permite controlar eficazmente la tensiOn arterial durante todo el dia y especialmente en la maæana.

Una vez cataloada Ia invenciOn Østa se clasificO en la sección: A61 K 314o//
311401 II A 61 P /12 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. Determinación del Estado de iaTØcnica

Considerando que Ia fecha de presentaipnde lfi› If-pnmera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 24I06/20ç e proedio a efectuar la busqueda de documentos relacionados eçi l etado Ia tØcnica, con fecha de publicaciOn anterior a Østa.

N° Documento TItulo Fecha de

Publicaciôn

"Controlled-release pharmaceutical
Dl US6267990 preparation comprising an ACE inhibitor as 31/07/2001
active ingredient"

D2 Articulo I "Pulsatil drug release control using January

hydrogels" 2002
"Organic solvent-free polymeric

D3 Aculo 2 microspheres prepared from aqueous 1996 colloidal polymer dispersions by a w/o-
emulsion technique" /oemulsiontechnique"

Anterioridades Dl en los folios 94 a 102, ÆntŒrioridades D2y D3 en los folios 129 a 143

4 Respuesta a los argumentos del sefiorsOlitante
"41., 4

Mediante memorial de fecha I 5/th/01 0 elsŁæorsolicitante argumenta lo siguiente

Argumentos frente at nümerq Oe docurnentos trasladados: "En elpresente caso, el Examinador ha objetado el nivel inventivo do Ia presente soilcitud citando cuatro anterioridades considerando quo Østaspermitirlan a una persona medianamente vorsada en Ia materia Ilegar
do manera obvia a la invenciOn reivindicada. El examinador adomØs considera quo la invenciOn no posee un efecto inosperado sobre el arte previo".

"(..) consideramos que el Examinador ha pasado por alto los antoriores lineamientos para ofectuar el estudio de nivel inventivo, pues sŁabstiene do sonalar cuÆles documontos son
parto del estado del arte mÆs cercano(al parecer son todos) y ademds afirma quo todos ellos afectan el nivel inventivo do las reivindicaciones I a 13".

Frente a los argumentos del seæor solicitantese debe aclarar que en el acÆpite "Del

75

problema tØcnico objetivo y dØt:eŁ4ctoieado" cor respondiente al requerimiento tØcnico notificado mediante óficio No. 1370 de fecha 05/02/2010 se le indicô al seæor solicitante que existlan cuatro docurnentos tØcn,cos relacionados con la materia reivindicada y que su combinaciôn par parejas: [Dl y D4] o [Dl y D3] 0 [D2 y D4] permitirlan a una persona de nivel medio versada en ciencias farmacØuticas anticipar los elementos tØcn,cos caracterIsticos derivados de las composiciones de perindopril recubiertas con un polImero hidrofuilco A y un compuesto hidrôfobo B, conforme a la definiciôn que se presenta en la clÆusula independiente Iy sus dependientes. Y si bien en el presente examen definitivo esta Superintendencia excluye las enseæanzas de la pubticación D2 se permite reiterar que la afectaciOn del requisito de patentibilidad se realiza en virtud de las enseæanzas queen conjunto revelan las publicaciones Dl junta a las enseæanzas decualquiera de los artIculos cientificos "Pulsatil drug release control using hydrogels" (antes documento D3 y ahora documento D2) o "Organic solvent-free polymeric microspheres prepared from aqueous coloidal polymer dispersions by a WIO emulsion technique" (antes documento D4 ahora documento D3).

Por lo tanto, el argumento del senor..aoiiitante en cuanto a que esta Superintendencia objeto la altura InveritFva basada en las enseæanzas que en conjunto revelaron los cuatro dowmentosprece de fundamento yes contraria a las consideraciones tØcnicas que dieron origen al requerimiento tØcnico citado.

Ahora bien, esta Superintendencia no. comprende porque el seæor solicitante considera que se ha pasado par alto la necesidad decitar el arte previo mÆscercano a la invenciOn cuando durantØ las dos oportunidades de examen esta Superintendencia citô los documentos mÆscercanas a la invención en el acÆpite "Determinación del estado de la tØcnica" y adicionalmente, se permitió exponer un breve resumen de las enseæanzas de cadaunade las publicaciones dentro de los dos requerimientos tØcnicos e indicO las diferencias tØcnicas mÆsrepresentativas de
la materia reivindicada con respecto a sus enseæanzas, con lo cual, el seæor
solicitante tuvo la oportunidad de controvertir las anticipaciones halladas por esta Dependencia y de exponer sus argumentos (ver folios 107 a 113 del requerimiento
tØcnico notificado mediante oficio No. 8714 de, 04/07/2008 y folios 144 a 154 del requerimiento tØcnico notificado mediante oficio No. 1370 de 05/0212010).

. En consecuencia, esta SuperintendØncia siguiendo la metodologla de problema-soluciôn para la valoraciôn de la altura inveqtivacorrespondiente a la materia reivindicada agoto i) la etapa de deterrnçin ceI tado del arte mÆscercano a la
invencion y las etapas sucesivsdJ metoccn cu to a ii) la comparacion tØcnica
efectiva, iii) la determinacion de las difereæiastecnicas con respecto al arte previo
mÆs cercano,expresada en tØrminos de caracterIsticas tØcnicas reivindicadas, iv) el planteamiento del problema tØcnico objetivo subyacente a la invenciôn y v) la evaluaciôn del efecto tØcnico derivado de Ia citada diferencia, con elfin de inferir razonablemente si la persona med ianarne’nte versada en la materia hubiese resuelto el problema tØcnico de la manera coma lo indica el seæor solicitante. Y en consecuencia, una vez agotadas todas las etapas del mØtodo fue posible concluir que las composiciones de perindopril, tal y como fueron reivindicadas y modificadas mediante el memorial de respuesta de fecha 15/06/2010 carecIan de altura inventiva par las razones que se expondrÆnnuevamente en los acÆpitessubsiguientes.

Argumentos frente al presunto examen retrospectivo: "(..) la persona medianamente versada en la materia podria determinar que la evaluaciOn fue Ilevada a cabo
en retrospectiva, toda vez que ha necesitado cuatro anterioridades para atacar el nivel inventivo de Ia invención, tomanclo Oomo pinto de partida la soluciOn reivindicada para determinar cuÆl de los cuatro documentos seæala cada una de las caracteristicas reivindicadas"

U()A Ia Iuz de dicha evaluaciOn en tetrospec’tiva toda invenciOn resulta obvia, ya quo no so
estÆ realmente evaluando la habilidad inventive empleada por Ia persona medianamente versada en ía materia sino Ia habilidad do encontrar documentos quo podrian enseæar las caracteristicas tØcnicas reivindicadas’

Como se indicO en el acÆpite anterior, estaSuperintendencia en ningün momento afectô la altura inventiva de la materia reivindicada con base en las enseæanzas que en conjunto seæalaron los cuatro antecedentes relacionados en el examen inmediatamente anterior. De hecha, esta Superintendencia expuso las razones tØcnicas por las cuales considerÆba que la combinación en parejas de las publicaciones [Dl y D4] o [Dl y D3] o [D2 y D4] le permitirlan a una persona medianamente versada en ciencias farmacØuticas inferir la composiciôn de los nucleos y de las peliculas de recubrimiento senaladas por el senor solicitante

Y contrarlo a las afirmaciones del senor sdlicitante, el examen de patentabilidad
efectuado no constituye un analtsis en retrQspectiva de la materia reclamada, toda
vez que I) se identificaron las enseæanzas de los documentos publicados con anticipaciôn a la fecha de prioridad reivindicada, tat y coma a continuación se comprueba, ii) la invención reivindicada se considerO coma un todo, es decir,
. evaluando los elementos tØcnicos caractØrIsticos que definen la invención, el problema tØcnico planteado y la soluciôn propuesta en forma global y no las caracterIsticas tØcnicas individuales de forma aislada y iii) los documentos del estado
del arte fueron considerados como un todo como quiera que induclan al tØcnico
media en la materia a combinar sus enseæanzas deforma tal que conduclan a los
elementos tØcnicos que definlan Ia soluciOn propuesta con una expectativa
razonable de Øxito, coma quiera que ya se habia aplicada en otras entidades moleculares a fin de lograr su liberación retardada y controlada durante el tiempo.

Dl: 6267990, publicado en la fecha 31/07/2001,
D2: US6306435, publicado en la fecha 23/1.0/2001
D3 Pulsatil drug release control using hydrogels, publicado en enero de 2002
D4 Organic solvent-free polymeric mcrospheres prepared from aqueous coloidal
polymer dispersions by a W/O emulsion technique, publicado en el aæo1996.

Argumentos frente a lä eneæan dŁ Dl US6267990-. "(...)Ia Iiberaciôn del
. ingrediente activo en funciOn del tiempo y dlpH es Iograda por los tres componentes do ía composición farmacØutica, los cue/es so pueden reunir en forma do una capsule quo
comprende una cantidad do ingrediente activo requerido para una dosis diaria"

"Pore/ contrarid, las microcÆpsuIas reveiadasen ía presente invenciOn estÆn compuestaspor
micropartfculas similares do porindopril recubiertas con una pe/Icula do recubrimiento idØntico
formado a partir do un polimero hid,6filo A y un compuesto hidrOfobo B. Por /0 tanto, la
liberaciOn retardada y contro/ada del ingrediente activo do acuordo con ía presente invonciOn
es lograda por un solo tipo do microparticulas".

"(..) entonces el problema tØcnico do Dl es diferento al problema tØcnico do ía presente soiicitud yporía tanto las soIuciones dadas a coda uno do esos problemas son diferentes, (..)
í a persona versada en la materia no encuentra ninguna gula tØcnica quo lo love do manora obvia a obtener ía presente invenciOn".

En la oportunidad jurIdica:;anterior se indicÔ que esta Superintendencia se encontraba de acuerdo con eIseæors licitante respecto de las caracterIsticas de las formulaciones reveladas en Dl;. eparticu1ar en Ia que concerniente a las caracterIsticas de las composiciones divuIgadaspoIa citada referenda, dada que alIt se presentaban tres tipos de microgr6aylqp diferentes que permitlan modificar la liberacion del agente activo perindoprivocando l, e sistemas de liberacion pulsatil a secuenciales, donde el prindipibactivo se1iØrÆbaen Varias fases.

TambiØn se aclarO que de acuerdo con los ejemplos mÆs representativos de la invenciOn divulgada en Dl, se controlaba la Iiberación del agente activo mediante el manejo del pH porque comenzaba a partirdel pH 1,4 y transcurrido un tiempo de latencia de 3 horas se alcanzaba la IiberaciOn del 40% del activo, con lo cual, la liberaciOn del agente se encontraba vinculada al pH evolutivo, pasando de 1,4 a 6,8, segün la figura 4 y alcanzando Ia IiberaciOn del 80% del activo transcurridas 4 horas desde su administraciOn. Por Iotanto,la citada fOrmula de Dl lograba retardar el comienzo de la liberaciôn yprolon.garla por, unperiodo de 5 horas, con lo cual se asimilaba a un sistema de liberaciOn pulsÆtil,ene1queel principio activo se libera de forma secuencial.

De esta manera, si bien la cdmposiciOn cuÆlicuàntitativa de los pellets revelados en Dl diferla de la reivindicada en algunos aspectos de Ia liberaciOn del activo y en su
tamaæo, enel citado documento se hacla clara y evidente referenda a la posibilidad
de form ular perindopril en forma de granulados con recubrimiento de polImeros de ÆcidometacrIlico, no en vano en los ejemplos de preparaciOn de dicho antecedente
se menciona que la segunda y tercera clase de pellets presentan un recubrimiento
con un copolImero aniónico a base de Æcido metacrilicoy metilmetacrilato mÆsdibutil
. ftalato, es decir, desde la fecha de publicaciôn de la referenda se tenha conocimiento acerca de la viabilidad tØcnica de combinar perindopril en pellets y recubrirlo para
lograr modificaciones en su liberaciOn y con ello superar los problemas asociados a
a preservación de los niveles sØricos del principio activo por periodos prolonqados.

Ahora bien, es cierto que el recubrimiento pØra las dos clases de pellets ii) y iii) del antecedente no contempla. pomposiçiones,de pelicula que incluyan sustancias
hidrôfobas, tal y como claramente lo ha indicado el seæorsolicitante, sin embargo, es posible afirmar que en el estad,p,‘,’del’cjrte se conoclan fOrmulas de liberacion prolongada de pertndopril en nucleos de1celi9a microcristalina o lactosa que incorporaban recubrimientos con polimeros de Æçido metacrilico y metilmetacrilato de acuerdo con las enseæanzas de Dl come un indico razonable del efecto tØcnico derivado del recubrimiento con pohimero hidrOfilo para composiciones que requieren liberar de forma controlada el agente activo, y en consideraciôn a este hecho se remite al senor solicitante al contenido de la ctÆusula 23 del citado antecedente columnas 7 y 8 lIneas 44 a 47 y 47 a 48 respectivamente donde se evidencia este
hecho. .

V como se indicO en la respuesta a los argumentos del senor solicitante en la oportunidad anterior, es la combinaciOn de las enseæanzasde Ia publicaciOn Dl con la publicaciôn D3 (antes identificada como D4) la que permite anticipar en conjunto los elementos caracteristicos de las formulaciones reivindicadas, porque en la publicaciOn D3 se menciona el comportarniento de las fOrmulas de Iiberación que recurren a la utilización de microesferas rºcubiertas con pollmeros insolubles o ceras y polImeros hidrofhlicos, y es alil donde se evidencia el efecto al que hace referencia el senor solicitante, con lo que Se infiererazonablemente que dichos hallazgos constituyen informaciOn tØcnica comprendida en el estado del arte desde la dØcada de los 90’s, pero aplicada a otra clase de principios activos, como es el caso de propanolol clorhidrato, con lo cual los eIemento que definen la materia reclamada constituyen aplicaciOn de medios tecniçoponooidos para el caso en concreto de perindopril y la solucion no Se pued qoniderar el producto de una actividad verdaderamente inventiva ,

Frente at documento US6306435 el senor memorialista argumerita: "La composiciOn farmacØutica revelada en la patente US6306435 estÆ relacionada con un ingrediente activo, embobido en una matriz o!eosa"

U

En consideraciOn a los argumentos, del seæor solicitante en lo querespecta a las enseæanzas de la publicación D2 esta Superintendencia ha decidido excluirlo del conjunto de enseæanzas mÆscercanas a la 4hvenci6n debido a que tal y como lo ha venido afirmando el seæormemorialista eI nucleo de la formulación que alli se divulga no se encuentra constituido de un material celuIoiQo, lactosa, dextrosa 0 sucrosa, como se precisa en la clausula 10 del pliego reivjndicatorio de los folios 169 y 170

)_

Argumentos frente a las Øhseæanzasde ’Pulsatil drug release control using hydrogels". "(...) contrario a la invenciOn, D: no se relaciona con microparticulas sino con tabletas; las tabletas no contienen una pelicula do recubrimiento hidrOfl/a y no so relacionan
con un perill do disoluciOn que consiste en la liberaciOn controlada y retardada del ingrediente activo".

"Por to tanto, D3 y la presente invención poseen al menos tres diferencias con respecto a la
composición do los sistemas do!iberación do medicamento ylos peril/es do disolución"

Frente al argumento del seæor solicitante sedebe reiterar que esta Superintendencia
no ha objetado la altura inventiva de la materia reivindicada solamente con base en
las enseæanzasde la publicaciOn "Pulsatil drug release control using hydrogels", de
. ahora en adelante identificada com.oD2, porque de hecho mediante el requerimiento tØcnico notificado mediante oficio No.1 370 de 05/02/2010 se le comunicO al seæor
solicitante que Ia combinacion de las.ensehanzas reveladas por los antecedentes D2
y Dl le permitian a una persona dIQficIo, normalmente versada en la materia
anticipar los elementos tecnicos de las composicipnes reivindicadas Y de esta
manera quedo plasmado en el folio 151 del citadp requerimiento tecnico, por lo que
si bien es cierto que existen diferencia icnicas entre las enseæanzas de la publicaciOn "Pulsatil drug release bontrol using hydroge!s"y las caracteristicas de las composiciones reclamadas, dibhas difer.enciasse encuentran superadas con las enseæanzas que revela la publicaciOn Dl, en la que se menciona que el agente activo perindopril puede ser administrado a partir de sistemas pelletizados compuestos por nücleos de celulosa microcristalina o lactosa y recubiertos por peilculas compuestas por polimeros de ÆcidometacrIlico. Por lo tanto, aün cuando D2 senale que esta tecnologIa se ha aplicado para el recubrimiento de tabletas, Dl claramente establece la posibilidad de reducir Ia escala de medida de los nücleos y lograr granulados recubiertos.

Por otra parte, el seæorsolicitante afirma que en D2 no se establece la posibilidad de que se incorpore un recubrimiento hidrOfilo, sin embargo, este hecho si se precisa en la citada referencia en la que se contempla Ia posibilidad de que el recubrimiento incorpore HPMC, un material celulósicoàmpliamente conocido en el estado del arte por su capacidad altamente hidrofIliça.que Je permite absorber agua del medio e hincharse, para demostrar.este. hecho se remite al seæor solicitante al folio 131 correspondiente a la referencia D2 cJdmri 2

Y frente al perfil de disolucion controIadirerdada e importante senalar que en a publicacion D2 claramentese estbIece ’.,esta clase de sistemas se denominan TIME CLOCKfi precisamente porque permiten liberar una cantidad inicial de forma acelerada gracias al componente hid rófilo HPMC y despuØs de un intervalo permiten liberar la siguiente carga de agente ctivo gracias a la parte de cubierta hidrofóbica compuesta por cera carnauba, cera de abejas y polioxietilensorbitÆnmonooleato.

En consecuencia, de las tres diferencias que cita el seæorsolicitante solo se puede considerar la derivada de que el sistema alil descrito corresponde a una tableta recubierta, sin embargo, esta diferencia se supera en Ia medida que se tienen en

cuenta las enseæanzas deIa publicación Dl. n1a qye se contempla Ia posibilidad de obtener sistemas pelletizados con un p.erfH d dislucion controlado

Argumentos frente a las’ enseæar!zas de "Organic solvent-free polymeric microspheres prepared from aqueQus’,coloidal polymer dispersions by a W/O emulsion technique". ’Contrarlo a la invención, D4: no so relaciona con microparticulas
qua comprenden un nÆcleo sino conmicroesfras; el compuesto hidrOfobo es una fase oleosa externa en donde las microesferas son agitadas; y no so relaciona con un perfil do disoluciOn
que consiste en Ia liberaciOn controlada y retardada del ingrediente actWo, 5mb so/amente con
una diso/uciOn do liberaciOn sostenida’

"Por /0 tanto, los sistemas de Ia presente invenciOn y los do D4 son estructural y funcionalmente diferentes"

Frente a los argumentos del seæor solicitante sedebe seæalar queen la primera columna del citado articulo, correspondientea la introducción, se establece que las microDartIculas pueden ser obtenidas por una gran variedad de tØcnicas y una do las alternativas para Ia obtención de microparticulas tiene que ver con el recubrimiento

de nücleos portadores con materiales hidrosolubles y con polImeros insolubles o no,4car’ir In memo +,snirs tn im i ifili-7n dal Qcærr ce-ifini+onfim nnrn rr’i ihrir
microparticuias ae perinaoprii. ue necno. Se estaoiece que aentro up los poiimeros acuosolubles se encuentran las celulosa tipà"ŒtiI-celulosav acetato butirato de celulosa, los polilactatos y unaLgran väd o.lirneros acrIlicos. Precisamente, este acÆpite esel que se rescata:del citadoartIculo para efectos de la evaluaciôn de la altura inventiva de la solicitud sin qiiŁpor ello se desconozca el aporte quo 01 estudio hace al estado del arte encuahto a las tØcnicas utilizadas para obtener materiales microparticulados.

De hecho, la contribuciôn central do la publicación "Organic solvent-free polymeric microspheres prepared from aqueous coloidal polymer dispersions by a W/O emulsion technique" ahora identificada como D3, se desbribe claramente en su objetivo central, el cual, corresponde a la preparación de micropartIculas de poilmeros acuoinsolubles - hidrôfobos - sin toner que recurrir a solventes orgÆnicos, mØtodo que se denomina emulsificación agua en aceite y recurre a la preparación de dispersiones acuosas coloidales del polIrnero, esto es, una tØcnica alternative a la utilizada el seæorsolicitante. Por ello, dentro’de las variables analizadas en el estudlo se encuentran: i) el tipo de material bleosOqtilizao para preparar las formulaciones de clorhdirato de propanolol,,tales,el.caso dØ: aceite de semilla de algodon, de malz, aceite mineral, aceite de ajonjoll p a.cqite de soya,!i) el volumen del polImero de metacrilato (EUDRAGIT) utilizedo?dØntço.:de4, formulaciôn, y iii) el tipo de dispersion coloidal obtenida con etilcelulosa(A9UAçOATfi o SURELEASE), entre
otros. .:

De esta manera, si bien en elcaso de D3eforrnan microemulsiones de clorhidato de propanolol como nücleos para obtener’ formulaciones microparticuladas recubiertas, mientras quo en el caso de la solicitud se recurre a la fabricaciOn do suspensiones de perindopril en HPMC recubiertas con soluciones de los polImeros y del material hidrôfobo (ver folio 66 de -la descripciôn), las caracterIsticas esenciales del recubrimiento son equiparables, dado quØ se.componen de al menos un polImero hidrôfilo como es el de metacrilato y un material hidrOfobo como los aceites vegetales y este hecho se corrobora cuando en la introducción de la citada publicación se menciona quo si bien los microparticulados se pueden obtener por diferentes tØcnicas se requiere de la combinación de sustancias acuosolubles con polImeros insolubles o ceras (ver folio 136 columna 2 de la introducciOn). Do esta manera, aUn cuando las metodologlas utilizadas para obtener el producto son diferentes, el resultado es semejante’,’ porque, Se fabrican microparticulados de Iiberaciôn modificada por efectos del reóubi*niØnto utilizado, es decir, los mismos

 :

I8-

elementos tØcnicos que definen las composiciones del clÆusula independienI segün los folios 169 y 170.

Para lograr demostrar que la tØcnica empleada en el estudlo divulgado por D3 es eficiente, Chang y colaboradores se pone a la tarea de determinar el contenido en las microesferas de clorhidrato de propanolol (10mg, 150-250pm) por espectrofotometria y la eficiencia de la ehcapsulación, con lo cual, supera los prejuicios tØcnicos asociados a la tØcnica que recurre a la disoluciôn de los polImeros hidrófilos y a las sustancias hidrófobas disueltas en solventes porque en cambio de tener que emulsificar una solución de un polimero organico dentro de una fase oleosa, tØcnica como Ia descrita por el seæOrsolicitante en el folio 66 en la que se utiliza isopropanol, usa una dispersion coloidal polimØrica que contiene el fÆrmaco para obtener las micropartIculas, por to qüe alcanza tamanos micronizados en rangos considerablemente inferiores abs que establece el seæor solicitante en la solicitud (<1200pm).

En consecuencia, con el estudio de D3.s logra comprobar que la aplicaciOn de esta clase de recubrimientos constituyØ parte del acervó tecnolOgico del estado del arte, y existen diferentes metodológias de ’recubrimiento que permiten obtener micropar-ticulados, por 10 que en virtud de las enseæanzas de la publicaciOn es posible inferir los elementos tØcnicos caracterIsticos de la materia reclamada at ser combinados con las enseæanzasde la publicaciôn Dl.

5. Analisis de patentabilidad (articulo 14 D. 486)

5.1 Nivel Inventivo (articulol8 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluO por comparaciOn entre las caracterIsticas esenciales de los microencapsulados definidas en el pliego reivindicatorio ylos elementos esenciales de!ascomposiciones reveladas por el arte previo en los documentos [Dl y D21 o [Dl yD31;

Se reivindican:

MicrocÆpsulas"reserva" parala liber i&r1retardada y controlada de perindopril 0 de sus sales farmacØuticamenje aceptaes destinadas a Ia administraciôn oral, caracterizadas en que Ias’miorocÆpsula’sestÆn:

Constituidas por micropartIculas de perindopril o de una de sus sales farmacØuticamente aceptables recubiertas cada una por al menos una pellcula de revestimiento, siendo constituida esta pelIcula de revestimiento
por una material compuesto el cual incluye:

o Al menos un polimero hidrôfilo A portador de agrupaciones ionizadas con pH neutro, el cual se selecciona entre derivados de celulosa, copolimeros de Æcido metacrilico y de ester de Æcido metacrilico, los copollmerosde Æcidometacrilico y de Østerde Æcido acrIlico, copollmero de Æcido metacrilico y de ester de Æcido metacrIlico y de ester ce Æcido acrIlico y sus mezclas. EspecIficamente, sp seleccionan entre: Copolimeros de Æcido metacrilico y metacrilató de metilo o el CopolImero de Æcido metacrilico y de acriläto de etilo

:’J

- Ia, Al menos un compuesto hidrófobo B que representa una fracción

mÆsica (% peso con respecto a la masa total de las
micropartIculas) inferior o igual 40. El compuesto hidrófobo se
elige entre ceras vegetales, aceites vegetales hidrogenados,
trigliceridos hidrogenados y sus mezclas.

Tienen un diÆmetroinferior a I 200,micrones

La pelicula de revestimiento estÆ constituidaporuna mezcla de polImero hidrófilo A y por el compuesto hidrôfobo B en proporción B/A 0,2 y 4.

El estado del arte previo a Ia Invencuôn presenta los siguientes documentos:

Anterioridad Dl:
La publicación Dl revela microgrÆnulos quecontienen:

Una sustancia activa inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina tal
es el caso de Perindopril.

Los microgranulados presentan una especie de recubrimiento que los hace resistentes at medio gªstrico compuesto principalmente de polImeros de Æcido metacrilico o de metil-metacrilato.

Anterioridad D2:

La publicaciôn D2 revelalostOpicosen ciendas farmacØuticas para Ia fabricación de sistemas de liberaciôn pulsÆtil apartirde hidrogeles. La publicaciOn menciona por ejemplo que para Ia obtencion de microparticulas de liberacion controlada, tipo
tiempo dependiente se utilizan exipientes comb etil-celulosa para preparar las
cÆpsulas degetatina, debido a que esta, sutncia permite dejar libres unos poros de
un tamaæoaproximado de 40im, Tambndica el cuerpo de la capsula se
fabrica con HPMC porque hidrÆtaciôn e hinchamiento de la celulosa induce el
incremento de Ia presión osmôtica 10 que resulta en la explosiOn de la cÆpsula.

. V dentro de las aplicaciones de este sistemase encuentra el disenado y desarrollado por Pozzi y colaboradores denominado sistema de liberaciOn a tiempo (TIME
CLOCKfi system for oral dosage) que permite efectuar una primera Iiberaciôn
acelerada y una liberaciôn completa en un intervalo predeterminado. El nücleo
contenla salbutamol y como agentes excipientes inclulan PVP, lactosa, almidOn de
maIz y estearato de magneslo. Los nücleos presentan un recubrimiento fabricado a
partir de una dispersion hidrofObica de una cØra carnauba, cera de abejas, polioxietilensorbitÆn monooleato e hidroxipropilmetilcelulosa. El test in vivo de IiberaciOn permitiO demostrar que la desintegraciOn fue modulada por la peilcula de recubrimiento.

Anterioridad D3:

La publicaciOn D3 presenta una meodologIa para la fabricaciOn de microesferas recubiertas con polImeros, para tal efecto recurre - a la utilizaciOn de polimeros hidrosolubles y polImeros insolubles o ceras. Los polimeros solubles disponibles para tal efecto son etil-celulosa, acetato;butir.ato de celulosa y varios polImeros de Æcido acrIlicoya que permiten microarticuIas de liberaciOn sostenida.

Los fÆrmacos hidrosolubles pueden ser encapsulados por separaciOn de la fase organica o evaporaciOn de los solventes no acuosos, dado que los fÆrmacos

utilizados son insolubles en solventes organicos o en los aceites usados.

Para ello se puede utilizar.elmØtodo de ØmIlsificaciOn agua en aceite mediante la formaciOn de dispersiones acuosasdepolImeros coloidales o como alternativa la emulsificaciôn de las soluciones del olimero orgÆnicoen una fase oleosa

Los materiales utilizados para obtener Ia miroparticulas son dispersiones de etilcelulosa, dispersiones de polti1artIät y meti1metacrilato, dispersiones de polietilacrflato-metil metacrilto, bibruro dtmetilarnonioetil metacrilato, aceite de semilla de algodon, aceite de sØsamo, aceite de semilla de soya, aceite mineral.

Para Ia fabricaciôn de las microesferas se prepararon las dispersiones coloidales del poilmero y se emulsificô la fase externa con aceite de semilla de algodon. Luego se calentô y agitô la mezcla en baæo de agua hasta una temperatura de 600 por 30minutos para lograr evaporar el agua e inducir la fusion de las particulas coloidales del poilmero a to largo de la superflcie de las microesferas. Luego se enfrIa la suspensiOn de las micropartIculas en aceite a temperatura ambiente y las microesferas se recolectan por filtraciOn.

Tabla 1. ComparaciOn

Materia Relvindicada ..:’DI D2
(PulsatiI drug release

D3

(Organic solvent-free CiÆusula I US.,267990 control using hydrogels) polymeric microspheres)
Microcapsulas reserva para Composiciones $istemas de iiberaciôn Microesferas de iiberación
Iiberaciôn controlada farmacØuticas pul$til (TIME CLOCK) de extendida
retardada de perindopril para albutanol que usan
administraciôn oral41ØjOge1e61’y que se
caracterizadas porque estas jrrtar e forma de
microcÆpsulas estÆn tqleta caractenzadas
p&quecomprenden:
1) Constituidas por Pellets que contienen un NUcleos de lactosa, PVP, Microparticulas de propanotol
microparticulas de perindopril principio activo inhibidor almidôn de maIz HCI recubiertas con:
recubiertas con una pelicula de de la enzima convertidora, estearato de magnesio
revestimiento constituida por: de arigiotensina como recubierto con:
Perindopril al me.nos un
excipiente e incluye un
recubrimiento constituido
por:

a) Un polimero hidrófilo Polimero de Æcido Dispersiones de HPMC Polietilacrilato
portador de agrupaciones metacrilico, metil metilmetacrilato o
ionizadas con pH neutro metacrilato, HPMC, entre Polietilacrilato- metilmetacrilato-
otros. trimetilamonloetil metacrilato
(ClÆusula 2: Elegido entre:
derivados de celulosa,
copolimeros de Æcido
metacrilico de ester de Æcido
metacrilico, copolimeros de
Æcido metacrilico de ester de
ªcido acrilico sus mezclas)
b) Un compuesto hidrôfobo B Y.de sustancias Aceite de semillas de algodon o
con fraccion masica inferior o hidrofobas como Cera Aceite de ajonjolr o
igual a 40 carnaubÆ,óera de abejas Aceite de soya o
yXonoOleato de sorbitÆn. Aceite mineral o
(ClÆusula 4: Elegido entre
ceras vegetales aceites
vegetales hidrogenados, ..
trigliceridos hidrogenados y sus
mezclas)
2)Di6metro inferior a 1200pm 150 -250pm

AnÆlisis deDiferencias tØcnicas:

Al realizar Ia valoraciOn de la altura inventiva de la materia reclamada se tuvieron en

cuenta las diferencias con respecto al arte mÆs cercano a la invenciOn y que se

encuentra reportado en las publicaciones Pt yD2.

Respecto de Ia publicación Dl esta Dependci ericuentra que la materia revelada por el documento corresponde a microgrnutados de perindopril con recubrimiento hidrofilico de tipo copolImero de Æcido metacrilico.Y entre su contenido y la materia reivindicada existen dos diferencias tØcnicØsa saber: la primera relacionada con la utilización exciusiva de un agente de relleno convencional como lactosa o celulosa, el cual, si bien forma parte de las caracterIsticas de las formulaciones reivindicadas, en ellas no se encuentra combinado con un aceite vegetal y como parte esencial del recubrimiento sino coma agente de relleno de los nücleos y Ia segunda, la falta de informaciOn respecto del tamaæo delos pellets de perindopril desarrollados por los investigadores Fischer y colaboradores. Se debe destacar que si bien en dicha formulaciOn se encuentran tres clases de pellets, para efectos de la presente comparaciôn se tiene en cuenta solo Ia composiciOn cuali-cuantitativa de los nUcleos con recubrimiento.

Con respecto a D2 la diferencia estriba en que alli no se revelan composiciones microparticuladas de perindopril sino tabletas que presentan como agente activo salbutamol, aUn cuando si presentanrecubrimiento compuesto por dispersiones de HPMC y ceras, es decir, de un po1imro hicirofplico y una sustancia hidrofobica

Con respecto a D3 Ia diferencia estriba que:ias microesferas de liberaciOn extendida alli reveladas contieneri el prinp cttvo propanolol clorhidrato ysi bien se fabrican par medio de tØcnicas dialmilØs consiguen recubrir con polImeros hidrOfilos y ceras composiciones que presentan en su nücleo microesferas de un agente activo, es decir, sus enseæanzasforman parte de un campo tØcnico cercano al de la materia reclamada.

Del problema tØcnico obietivo y del efecto inesperado:

El problema tØcnico objetivo subyacente a la invenciOn estriba en la necesidad de formular composiciones microparticuladas que permitan conservar los niveles plasmaticos de perindopril por periodos prolongados y de esta manera, evitar fluctuaciones de la tension arterial.

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud existla la necesidad de diseæar una forma de administración que permitier retardar o garantizar con certeza la Iiberación del principio activo mediante un doble mecanismo: tiempo dependiente y pH dependiente para un principio activo antihipertensor de tipo inhibidor de Ia enzima de conversiOn de la angiotensina, por lo 46eeI seæorsolicitante propone combinar efectivamente polimeros hidrOfilos e hidrôfoos.n Ia pellcula de recubrimiento, con elfin de conseguir un periodo dQ.tatencia apr dniadamente 3 horas en el que se [ogre liberar en menor porcentje Øiabr ctiió cauŁadelpH cuyos niveles gastricos oscilan entre I y 2 y al momento de alcanzar un pH de 6,8 en el intestino liberar en forma prolongada el fÆrmaco por un espacio de 5 horas (ver ejemplos de formulaciones y figuras I a 5 folios 66 a 69y 73 a 75).

Al respecto es preciso seæatarquØ el Øfecto tØcnico asociado a la combinaciôn de un pollmero hid rOfilo A y al menos un compuesto hid rófobo By que tiene que ver con la liberaciOn tiempo dependiente y pH dependiente del principio activo se deriva de manera evidente a partir de las enseæanzas delestado del arte revelado en las publicaciones Dl y D3, toda vez que la publicaciOn Dl plantea que a partir del recubrimiento con pollmeros de ÆcidometacrIlico es posible retardar la IiberaciOn del agente activo par efecto de la influencia de los jugos intestinales y la publicaciOn D3 seæalaque es posible obtener una liberaciónsostenida del principio activo por mÆs

L1:

de 6 horas para el caso de las micrbŁsferas recubiertas con polietilacrilato-metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonio.etil-metacrilato y aceite de semillas de algodOn tat y como 10 evidencia la figura 6 para micropartIculas cuyo tamaæooscila
entre 150 y 250pm; razôn por la cual, at anatizar este resultado con el obtenido para
la formulación 5 de la solicitud (ver figura yformulaciOn 5 folio 69 y folio 75 de Ia memoria descriptiva) se hace evidente que el sistema de Iiberaciôn revelado en D3 constituye una evidencia clara sobre la posibilidad de mantener una IiberaciOn de tan solo el 40% del principio activo durante las tres primeras horas y tan solo del 90% de la fOrmula hasta la hora 6 por efecto del recubrimiento utilizado.

En consecuencia, el estado del arte anticipO el efecto tØcnico derivado de la combinaciOn de polImeros hidrOfilos y sustancias hidrOfobas dentro de Ia cubierta de una composiciOn farmacØutica y la garantia de una liberaciOn pulsÆtil del agente activo, es decir, una liberaciôn inicial que sº retarda en el tiempo y que luego se completa de manera controlada porefecto de Ia permanencia en el medio de la formulaciôn. Y si bien es cierto este documento.(D3) presenta un sistema para la liberaciOn de propanolol clorhidrato, al combinarsus enseæanzas con las del documento Dl en el que se pres?nta usisterna.para Ia liberaciOn de perindopril pelletizado, es posible derivar sccaracterlsticas tØcnicas esenciales de la materia reivindicada que ahora se aplican at casô en concreto de perindopril.

Por otra parte, el documento D2 senala que el uso de hidrogeles permite diseæar sistemas de liberaciOn pulsÆtil, esto es, tiempo dependientes que garantizan Ia entrega del fÆrmacopar periodos prolongados. AdemÆs, en la publicación D2 se indica claramente que debido a Ia combinaciOn de las caracterIsticas de lipofilicidad de los nUcleos en asociaciOn con las caracterIsticas de la pelIcula de recubrimiento es que se consiguen sistemas de liberaciOn pH dependientes. Y aCm cuando el documento presenta un sistema tipo tableta con recubrimiento para el fÆrmaco salbutamol, alit se trazan las estrategias farmacotØcnicas bÆsicaspara conseguir una desintegraciOn modulada par efecto de la composiciOn de la pelicula de recubrimiento, por lo que al combinar sus enseæanzascon las del documento Dl, en ci que se revelan pelletizados de perindopril, es posible inferir razonablemente que una persona versada en ciencias farmacØuticas se encontraba en capacidad de ilegar a una soluciOn como la que aporta el solicitante con elfin de conseguir un sistema de IiberaciOn que combihŁlaliberaciónretardada con la posibilidad de permanecer por periodos prolongados, en el.ijracto gastrointestinal debido a la composición de Ia pelicula de regubrimp.

As!, una persona conocedora de [a’materiahabrIa reconocido coma obvio que si se busca un sistema dual: pH dependiente ’ con capacidad para permanecer por periodos prolongados en el tracto gastrointestinal lo que debe iograr es combinar efectivamente las propiedades: i) hidrôfilas de los poilmeros derivados del âcido metacrIlico y ii) la lipofilicidad que presentan las ceras y los aceites vegetates, tat y como to senalan claramente y de manera independiente cualquiera de las publicaciones D2 a D3, y su aplicaóiOn al caso en concreto de perindopril no evidencia un salto cualitativo en la regla tØcnica debido a que entre las diferencias halladas con cada publicaciOn y el efecto tØcnico asociado no media relaciOn de causalidad alguna, par el contrario, el perfil de IiberaciOn alcanzado corresponde a un resultado esperado.

En consecuencia, esta Superintendencia considera que la materia reivindicada carece de altura inventiva y par Ic tahto no, cumple las disposiciones normativas seæaladas par elartIculo 18 del brdnarniento comunitario andino sobre propiedad industrial.

6. Conclusion:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda Negar [as reivindicaciones: 1 a 12 (folios: 169 y 170)

Bogota, D.C., 14/09/2010

CONCEPTO TECNICO No. 3279 EXANIINADOR TECNICO
Codigo No. 202044

E

W-