

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

400 100  
Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 700 4814  
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.



No. 05-129984- -00008-0000

Fecha: 2009-09-23 16:45:02 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

Trámite : 011  
Evento : 378  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05.129.984  
Asunto : Solicitud de patente para **COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN ENROFLOXACINO Y SABORIZANTES Y/O AROMATIZANTES**  
Solicitante : **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH**  
Clase : A61K 009/020, A61K 031/4709, A61K 9/20, A61P 031/004  
Fecha de Solicitud : 26 de diciembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 5697 notificado por fijación en lista del 15 de Mayo de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 5697 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 13 de Agosto solicité plazo de treinta días para atender el Oficio No. 5697. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3. NIVEL INVENTIVO

Ese Despacho afirma que los documentos D1 (US5808076), D2 (WO200200202), D3 (WO9531963) y D4 (EP1247456) afectan el nivel inventivo de la presente invención, con lo cual estamos en desacuerdo por las siguientes razones:

En primer lugar, queremos reiterar que el documento D1 revela formulaciones orales basadas en embonatos de quinolona; dichos embonatos tienen un cierto efecto para enmascarar el sabor. Esta anterioridad no hace ninguna mención a aromas de carne ni a sabores. De esta forma, el documento D1 intenta resolver un problema completamente diferente, el cual es el

enmascaramiento del sabor con embonatos. Por lo tanto, este documento no le enseña a una persona versada en la materia cómo hacer una tableta saborizada con buenas propiedades mecánicas, que era el problema técnico que pretendía resolver la presente invención. En particular, D1 enseña diferentes formas de administración y no solo tabletas y por lo tanto no presenta de forma específica el rango de concentración de enrofloxacino para las tabletas de acuerdo a lo que se presenta en la solicitud de referencia y tampoco el uso de lactosa o del aroma a carne.

Por otro lado, el documento D2 menciona a los depsipéptidos como los ingredientes activos preferidos y por lo tanto no se centra en el enrofloxacino, el cual es mencionado como uno de varios ingredientes activos nombrados, el rango de concentración para el ingrediente activo es 10 ppm a 25% en peso, preferiblemente 0,1 a 20% en peso. La superposición entre dicho rango y el que se reivindica en la presente solicitud para el enrofloxacino es pequeña, además, es claro que las tabletas de la presente invención tienen un contenido considerablemente más alto del ingrediente activo que las que se presentan en D2. Por otro lado, es importante mencionar que la anterioridad D2 no menciona la lactosa ni sugiere su uso, causando que una persona versada en la materia no pueda suponer una cantidad adecuada de la misma.

De acuerdo a lo anterior, es claro que la celulosa microcristalina no se recomienda de manera especial en D2, sino simplemente es nombrada entre un grupo de agentes que dan forma y consistencia a la mezcla. Además, es relevante anotar que en la presente solicitud se reivindica un rango de concentración de 5 a 10% en peso, lo cual es más específico que el amplio rango que se menciona en D2 de 1 a 20% en peso. En conclusión, el documento D2 no hace mención alguna de la lactosa y tampoco sugiere la selección específica que se hace en la presente invención, lo que impediría a la persona versada en la materia a encontrar la misma solución que plantea mi representada de forma obvia y/o evidente.

Con respecto al documento D3, dicha anterioridad habla sobre tabletas masticables de flubendazol y no hace ninguna mención sobre el enrofloxacino, tal y como lo reitero el examinador. Por lo tanto, el documento no menciona ninguna cantidad adecuada de enrofloxacino. Además, las tabletas que se reivindican en la anterioridad D3 contienen altas cantidades (40 a 70% en peso) de levadura de cerveza, por ejemplo 50% en el ejemplo que cita el examinador en la acción oficial 5697. Dicho ejemplo, menciona una cantidad de aroma de carne de tan solo 0.16% en peso, lo cual es mucho menor al rango dado en el capítulo

reivindicatorio de la presente solicitud (5 a 20% en peso). De la misma forma, la cantidad de celulosa microcristalina (12,5% en peso) se encuentra fuera del rango que se reivindica en la presente invención (5 a 10% en peso). Por último, es de anotar, que el ejemplo que se cita por su Despacho, no menciona la lactosa.

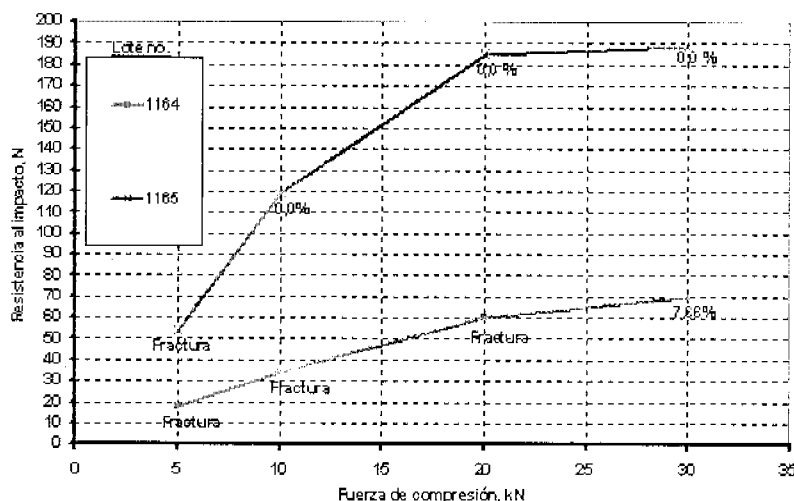
En relación al documento D4, dicho documento no menciona el enrofloxacino. Su Despacho habla sobre la composición del ejemplo 12, el cual no contiene ningún ingrediente activo. Dicho ejemplo, contiene 4,9% en peso de sabor artificial de pollo, el cual se encuentra por debajo del rango que se presenta en la solicitud en referencia. Sin embargo, el ejemplo 12 contiene 69% en peso de lactosa y 25% en peso de celulosa microcristalina, porcentajes que se encuentran muy lejos de los rangos que se reivindican en la presente solicitud.

De acuerdo con lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados anticipa o sugiere la presente invención porque dichos documentos presentan muchas opciones que la persona versada en la materia puede ensayar sin llegar a combinar los elementos específicos de la invención. Además, no lograría combinar dichos elementos, en las mismas cantidades que se presentan en la solicitud de mi representada.

Por lo tanto, con los documentos citados por su Despacho no se podría decir que la solución que plantea mi representada es obvia en vista del arte previo pues no encierran todas y cada una de las características que se reivindican en la solicitud de mi representada.

Además de los anteriores comentarios, presentamos de nuevo la siguiente gráfica y los siguientes datos para una tableta de acuerdo con la presente invención (formulación 1165) en comparación con una tableta estándar (formulación 1164) con el fin de mostrar el efecto inesperado que tiene la invención de mi representada.

Tabletas saborizadas Baytril 150 mg



|                            | 1164<br>(% peso/peso) | 1165<br>(% peso/peso) |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Enrofloxacino              | 20                    | 20                    |
| Lactosa Monohidratada      | ----                  | 35                    |
| Celulosa Microcristalina   | -----                 | 10                    |
| Almidón de maíz            | 52                    | 7                     |
| Povidona 25                | 3                     | 3                     |
| Olor artificial a carne    | 20                    | 20                    |
| Dióxido de Silica Coloidal | 0,5                   | 0,5                   |
| Estereato de Magnesio      | 0,5                   | 0,5                   |

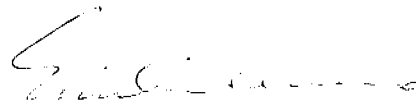
La gráfica anterior, muestra la resistencia al impacto con respecto a la fuerza de compresión. La resistencia a la abrasión (en %) también se incluye en la gráfica. En la tableta 1164 se reemplaza la celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada por almidón de maíz. Las dos tabletas tienen el mismo tamaño y se han preparado de la misma forma. El almidón de maíz es un relleno común en las tabletas. De hecho, tiene la ventaja de actuar como desintegrante. Los resultados muestran que la tableta de acuerdo con la presente invención tiene una resistencia al impacto considerablemente mayor. Sin embargo, para efectos prácticos es importante destacar que esta tableta tiene excelentes resultados en la prueba de resistencia de abrasión (con la excepción de dichas tabletas con baja fuerza de compresión, 5kN). Para las tabletas de prueba de acuerdo con la presente invención, no se detecto ningún tipo de abrasión (0%). Sin embargo, luego de cambiar la celulosa microcristalina y la lactosa con almidón de maíz, los resultados fueron no aceptados en la práctica. Las tabletas hechas con fuerza de compresión de 10 y 20kN se fracturaron en la prueba de abrasión y las tabletas hechas con una fuerza de

30kN tenían una abrasión no aceptable de 7.66% (se requiere una abrasión de menos del 1%). Esto demuestra que al cambiar la lactosa y la celulosa microcristalina con otro componente de relleno, se obtienen unas tabletas con propiedades inaceptables.

Con lo anterior, es claro D1, D2, D3 o D4, solos o combinados, no anticipan las enseñanzas de la presente invención, pues como lo hemos visto en algunos casos ni siquiera hacen parte del concepto "estado del arte más cercano" y tampoco muestran la suficiente información o sugerencia de cómo una persona versada en la materia podría deducir de forma obvia la presente solicitud.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Señora Jefe,



**EMILIO FERRERO**  
T.P.A. No. 31.929

COLO-16874-843-015-9  
COLO-14033-841-020-6  
LMA\LMA\ID-158628\WPC16874  
No. M-2009-158628\LMA

Table 10: (continued)

| Responses to flavor choices by 30 dogs in two caprofen tablet preference studies. |                          |                    |            |                            |                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------|----------------------------|-------------------|-----------|
| Flavor                                                                            | %Dogs with 100% Consumed | Consumable Summary | Tablet     | % Dropped of Total Offered | Consumption Order |           |
|                                                                                   |                          | % Consumed         | % Rejected |                            | % Firsts          | % Seconds |
| Artificial Chicken                                                                | 80.0                     | 93.2               | 6.8        | 5.3                        | 45.0              | 48.2      |
| BrewTech Yeast                                                                    | 90.0                     | 97.5               | 2.5        | .8                         | 58.               | 39.0      |
| Vegetarian Beef                                                                   | 83.3                     | 96.0               | 4.0        | 2.5                        | 49.0              | 45.0      |
| Vegetarian Bacon                                                                  | 83.3                     | 94.2               | 5.8        | 4.7                        | 38.0              | 52.0      |

#### EXAMPLE 11

[0104] Tablets were made as described in Example 1 and tested in the Canine Tablet Preference Study as described in Example 9. A comparison of tablet rejections within flavor pairs (when a flavor is rejected in association with presentation of another flavor) is summarized in Table 11. In both studies, the two less liked flavors were equally rejected when offered with the more preferred flavors (Cheese + Cheese and BrewTech Yeast). Rejections of the winning flavors were not different between the two flavor pair presentations. Vegetarian Bacon was more frequently rejected when offered with Vegetarian Beef than when offered with BrewTech Yeast.

Table 11:

| Summary of carprofen tablet flavor rejections by paired flavors in two preference studies |                 |                 |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Paired Flavor                                                                             | Rejected Flavor |                 |                    |
|                                                                                           | Cheese + Cheese | Sirius Stuff    | Artificial Chicken |
| Cheese + Cheese                                                                           |                 | 10              | 10                 |
| Sirius Stuff                                                                              | 2               |                 | 8                  |
| Artificial Chicken                                                                        | 4               | 8               |                    |
|                                                                                           | BrewTech Yeast  | Vegetarian Beef | Vegetarian Bacon   |
| BrewTech Yeast                                                                            |                 | 8               | 8                  |
| Vegetarian Beef                                                                           | 5               |                 | 12                 |
| Vegetarian Bacon                                                                          | 4               | 6               |                    |

#### EXAMPLE 12

[0105] Flavored pillable placebo tablets for palatability testing in cats were manufactured by a conventional direct compression process in which all the ingredients listed in Table 13 with the exception of magnesium stearate were blended for 20 minutes and then passed through a 40 mesh screen. The powders were blended again for an additional 20 minutes followed by the addition of magnesium stearate and a final blending for 3 minutes. The blends were compressed to a total tablet weight of 300 mg on a single station Type "F" Manesty Tablet Press using 11/32" Standard Round Concave (SRC) tooling.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 05 129984  
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K <sup>9</sup>/<sub>20</sub> // A61 K <sup>31</sup>/<sub>4709</sub> // A 61 P <sup>31</sup>/<sub>04</sub>  
Concepto Técnico No. 255

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: 16 a 23
- 1.2. Reivindicaciones: Folio: 24  
Folio: 60 Memorial de 20/04/2009
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP04/006370  
Capítulo II  
Fecha Sol. Internacional: 14/06/2004  
Publicación. Internacional: WO05/000275  
Fecha Pub. Internacional: 06/01/2005  
Fecha Inicio Fase Nacional: 26/01/2006  
Fecha Sol. Nacional: 26/12/2005
- 1.4. Prioridad: DE 10328666.7 de 26/06/2003
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 54 a 60 Memorial de 20/04/2009  
Folios: 100 a 104 Memorial de 23/09/2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

***Comprimidos que contienen enrofloxacin y saborizantes y/o aromatizantes***

Reivindicaciones

**Reivindicación 1:** Comprimidos que contienen:  
20 a 45% en peso de enrofloxacin  
18 a 35% en peso de lactosa  
5 a 10% en peso de celulosa microcristalina  
5 a 20% en peso de aroma de carne

**Reivindicación 2:** Se reivindica el procedimiento para la fabricación de comprimidos según la reivindicación 1 en el que:

- a. se mezclan enrofloxacino, lactosa, eventualmente aroma de carne, así como eventualmente coadyuvantes adicionales
- b. se granula la mezcla con adición de agua o soluciones acuosas de coadyuvantes adicionales
- c. se seca esta mezcla
- d. después del secado se añade celulosa microcristalina y eventualmente coadyuvantes adicionales, así como aroma de carne, siempre que no se haya añadido ya este en la etapa a),
- e. y se comprime a continuación la mezcla dando comprimidos

#### Sustento Descriptivo

La invención se refiere a comprimidos para animales que contienen enrofloxacino así como saborizantes y/o aromatizantes.

Teniendo en cuenta que la administración de comprimidos a animales es problemática, ya que estos no tienen ningún atractivo para los animales y generalmente son aceptados sólo forzosamente. Habitualmente los comprimidos deben empaquetarse en pienso para ser administrados y por ello no siempre se garantiza que el fármaco pueda administrarse completamente y por tanto en la dosificación correcta. También el perfil de liberación del fármaco puede cambiar.

Existe por tanto la necesidad de desarrollar comprimidos con buena palatabilidad y propiedades mecánicas aceptables.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K <sup>9</sup>/<sub>20</sub> //  
<sup>31</sup>/<sub>4709</sub>** 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: 26/06/2003, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

| Nº | Documento | Título                                                        | Fecha de Publicación |
|----|-----------|---------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1 | WO9531963 | "Chewable flubendazole tablets for companion animals"         | 30/11/1995           |
| D2 | EP1247456 | "Palatable pharmaceutical compositions for companion animals" | 09/10/2002           |

Anterioridades D1 y D2 en los folios 64 a 72

### **4. Respuesta a los argumentos del solicitante:**

Mediante memorial de fecha 23/09/2009 el señor solicitante señala lo siguiente:

- **Fundamentos con respecto a D3, ahora D1:** *"Dicha anterioridad habla sobre tabletas masticables de flubendazol y no hace ninguna mención sobre el enrofloxacino".*

*"Además, las tabletas que se reivindican en la anterioridad D3 contienen altas cantidades (40 a 70% en peso) de levadura de cerveza, por ejemplo 50% en el ejemplo que cita el examinador en la acción oficial 5697. Dicho ejemplo, menciona una cantidad de aroma de carne de tan sólo 0,16% en peso, lo cual es mucho menor al rango dado en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud (5 a 20% en peso). De la misma forma, la cantidad de celulosa microcristalina (12,5% en peso) se encuentra fuera del rango que se reivindica en la presente invención (5 a 10% en peso).*

Frente a los argumentos del señor solicitante es preciso indicar que si bien dicha anterioridad (WO95/31963) no señala que el agente activo formulado corresponda a Enrofloxacino, dicho antecedente si tiene como objetivo presentar formulaciones con palatabilidad mejorada para animales, por lo que marca el camino para resolver uno de los problemas técnicos formulados por el señor solicitante en la memoria descriptiva de la solicitud, cual es la administración de comprimidos a animales mediante la adición de aromas y/o saborizantes adecuados. En razón a este hecho, para esta Superintendencia es claro que el concepto de mezclar un agente saborizante con celulosa microcristalina para buscar el mismo efecto técnico aunque aplicado a un agente activo diferente, no comporta una verdadera actividad inventiva, toda vez que tanto Enrofloxacino como Flubendazol presentan las mismas limitaciones técnicas para su administración en animales.

Ahora bien, en el caso del agente aromatizante si bien en el antecedente se indica que se trata de levadura de cerveza y en la solicitud objeto de estudio se indica que se trata de aroma de carne, esta situación constituye simplemente el uso de equivalentes técnicos para conseguir el mismo efecto farmacotécnico, es decir, aportar un aroma y saborizante para superar la dificultad de la administración del fármaco derivada de su baja palatabilidad.

En cuanto al porcentaje de aromatizante adicionado a la formulación y la cantidad de celulosa microcristalina que para el caso de la cláusula 7 del antecedente corresponde a 50% y 12,50% respectivamente frente a la cantidad señalada por la solicitud para la composición de materia a la que se adiciona entre 5 y 10% de celulosa microcristalina y entre 5 y 20% de aroma de carne, esta Superintendencia se permite señalar que no existe relación de causalidad entre las diferencias cuantitativas indicadas por el señor solicitante y el efecto inesperado, toda vez que de acuerdo con las pruebas aportadas mediante memorial de fecha 20/04/2009 el efecto técnico se deriva de la selección de excipientes, en particular de la incorporación de un mayor porcentaje de celulosa microcristalina y de lactosa en el ejemplo 1165 por almidón de maíz dentro de las tabletas que en el caso del ejemplo 1164 no presentaban la misma resistencia al impacto. Así las cosas, la modificación en las proporciones de celulosa microcristalina y lactosa adicionadas a las tabletas reveladas por el antecedente no constituyen una diferencia significativa con respecto a las características de la materia reivindicada.

- **Fundamentos con respecto a D4, ahora D2:** *"(...) dicho documento no menciona enrofloxacino. Su despacho habla sobre la composición del ejemplo 12, el cual no contienen ningún ingrediente activo. Dicho ejemplo, contiene 4,9% en peso de sabor artificial de pollo, el cual se encuentra por debajo del rango que se presenta en la solicitud en referencia. Sin embargo, el ejemplo 12 contiene 69% en peso de lactosa y 25% en peso de celulosa microcristalina, porcentajes que se encuentran muy lejos de los rangos que se reivindican en la presente solicitud".*

Al respecto es preciso señalar que las diferencias en proporciones no constituyen evidencia técnica de un efecto inesperado, porque de hecho ninguno de los ejemplos

que acompañan la memoria descriptiva de la solicitud demuestran algún tipo de superioridad técnica derivada de la incorporación de un porcentaje mayor en alguno de los excipientes, en particular en el caso del agente saborizante.

Sin embargo, una lectura cuidadosa del antecedente permite evidenciar que existen formulaciones a las que se adiciona levadura de cerveza como agente saborizante en una proporción del 15%, es decir, dentro del rango establecido por el señor solicitante para el aroma de carne, sin que por ello se disminuyera la aceptación de las tabletas por los animales sobre los que se efectuaron pruebas (ver folios 68 y 69 correspondientes al antecedente **D2**). Y dado que tampoco existe evidencia técnica o una relación de causalidad entre la diferencia técnica indicada por el señor solicitante y el efecto técnico derivado de la incorporación de un aromatizante de carne o de pollo e incluso de levadura de cerveza, para esta Dependencia es clara la obviedad de la materia reivindicada en virtud de las enseñanzas del antecedente EP1247456.

Ahora bien, la lactosa es un diluyente farmacéuticamente aceptable cuya función dentro de una formulación se deriva de su capacidad para solubilizar en el medio y de su sabor agradable. En consecuencia, la adición de un mayor porcentaje de lactosa en el caso de las formulaciones del antecedente estriba precisamente en garantizar una mayor velocidad de disolución y su combinación con la celulosa microcristalina asegura una doble funcionalidad técnica como diluyente/desintegrante de las tabletas con el fin de mejorar el comportamiento de los polvos en los procesos de mojado-granulación y en la etapa de compresión.

Y si bien en el antecedente se aclara que las formulaciones allí reveladas han sido objeto de compresión directa mientras que en el caso de la formulación reivindicada en el folio 60 se aclara que el proceso para obtener las tabletas es el de compresión por vía húmeda, para una persona versada en ciencias farmacéuticas es claro que resulta más ventajoso un proceso de compresión directa, toda vez que en este último no se agrega agua a la mezcla de polvos, situación ésta que garantiza la estabilidad química y física de los principios activos formulados.

En consecuencia, aún cuando existen diferencias cuantitativas en la adición de los excipientes, dichas diferencias con respecto al estado del arte no son evidencia de un salto cualitativo en la regla técnica, toda vez que la técnica revelada por el antecedente resulta superior y ventajosa frente a las características de la materia reivindicada.

- Fundamentos con respecto a la combinación de documentos: *"(...) es claro que ninguno de los documentos citados anticipa o sugiere la presente invención porque dichos documentos presentan muchas opciones que la persona versada en la materia puede ensayar sin llegar a combinar los elementos específicos de la invención".*

En cuanto al argumento del señor solicitante esta Superintendencia se encuentra en desacuerdo en la medida que la combinación de excipientes técnicos había sido anticipada por los antecedentes técnicos, en particular, la publicación **D2** presenta un estudio detallado sobre la posibilidad de combinar los excipientes: celulosa microcristalina y lactosa junto a un saborizante para administración en animales. Y si a este hecho se suman las enseñanzas de la publicación **D1** en la que claramente se muestra la posibilidad de combinar un agente antiparasitario con celulosa microcristalina y un agente saborizante, es evidente que una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas contaba con la información suficiente para inferir razonablemente en torno a cuáles deben ser los elementos característicos de un sistema de entrega farmacéutico saborizado, que además exhiban buenas propiedades mecánicas durante el proceso de compresión, tal y como se entiende a partir de la lectura del ejemplo 12 de la publicación **D2** (ver folios 68 y 72).

En consecuencia, existía evidencia técnica suficiente que aproximaba a una persona conocedora de la materia a resolver el problema técnico de la administración de comprimidos saborizados y que cumplieran con los requisitos de calidad en cuanto a resistencia a la abrasión, de la misma forma como lo presenta el señor solicitante, toda vez que las publicaciones del estado del arte **D1** y **D2** señalan cuáles son los elementos técnicos que al ser combinados en proporciones cercanas a las reivindicadas es posible someterlos a la operación de compresión directa y además resultan agradables y palatables para los animales a los que se administran formulaciones con agentes activos cuyo sabor y aroma resulta desagradable.

- Fundamentos con respecto a las pruebas de resistencia al impacto aportadas para las tabletas objeto de análisis: “(...) Los resultados muestran que la tableta tiene excelentes resultados en la prueba de resistencia de abrasión (con la excepción de dichas tabletas con baja fuerza de compresión, 5kN). Para las tabletas de prueba de acuerdo con la presente invención, no se detectó ningún tipo de abrasión (0%). Sin embargo, luego de cambiar la celulosa microcristalina y la lactosa con almidón de maíz los resultados fueron no aceptados en la práctica. Las tabletas hechas con fuerza de compresión de 10 y 20kN se fracturaron en la prueba de abrasión y las tabletas hechas con una fuerza de 30kN tenían una abrasión no aceptable de 7.66% (se requiere una abrasión de menos del 1%). Esto demuestra que al cambiar la lactosa y la celulosa microcristalina con otro componente de relleno, se obtienen unas tabletas con propiedades inaceptables”.

Frente a los resultados que aporta el señor solicitante esta Dependencia se permite señalar que en efecto se consiguen mejores resultados en cuanto resistencia a la abrasión y compresión con las tabletas del ejemplo 1165 en las que se reduce la proporción de maíz y cuya composición es la siguiente:

| Ingrediente                 | 1165<br>(% en peso) |
|-----------------------------|---------------------|
| Enrofloxacino               | 20                  |
| Lactosa                     | 35                  |
| Celulosa microcristalina    | 10                  |
| Almidón de maíz             | 7                   |
| Povidona 25                 | 3                   |
| Olor artificial de carne    | 20                  |
| Dióxido de silicio coloidal | 0.5                 |
| Estearato de magnesio       | 0.5                 |

Sin embargo, un análisis comparativo entre la formulación del ejemplo 1165 y las reveladas en las publicaciones del estado del arte permite evidenciar lo siguiente:

| Antecedente D1<br>(WO95/31963) | (%)  | Antecedente D2<br>(EP1247456) | (%) |
|--------------------------------|------|-------------------------------|-----|
| Flubendazol                    | 22   | -                             |     |
| Sorbitol cristalino            | 11   | Lactosa                       |     |
| Celulosa microcristalina       | 12.5 | Celulosa microcristalina      | 25  |
| HPMC 2910 15cps                | 2.5  |                               |     |
| Aroma de carne                 | 0.16 | Aroma de pollo                | 5   |
| Levadura de cerveza            | 50.4 |                               |     |
| Dióxido de silicio coloidal    | 1    |                               |     |
| Estearato de magnesio          | 0.5  | Estearato de magnesio         | 1   |

La adición de povidona 25 busca garantizar la hidratación de la mezcla de polvos, tal y como en el caso de HPMC usado en la formulación que se publica en **D1** y tanto sorbitol como lactosa son azúcares solubles que garantizan la liberación del agente.

Así las cosas, existe una clara evidencia en el estado de arte de la manera como se resuelven los problemas técnicos de palatabilidad y resistencia mecánica a la

abrasión y lo que queda plasmado es el uso de equivalentes técnicos conocidos, como claramente se demuestra a partir de las enseñanzas de **D1** y **D2**, para conseguir el mismo efecto técnico, por lo que para esta Superintendencia la materia reivindicada carece de altura inventiva.

## **5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)**

### **5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)**

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de las composiciones reivindicadas y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

- **En el folio 60 de la solicitud se reivindican composiciones que contienen:**

20 a 45% en peso de enrofloxacino  
18 a 35% en peso de lactosa  
5 a 10% en peso de celulosa microcristalina  
5 a 20% en peso de aroma de carne

Y el procedimiento para la fabricación de comprimidos, en el que:

- a. se mezclan enrofloxacino, lactosa, eventualmente aroma de carne, así como eventualmente coadyuvantes adicionales
- b. se granula la mezcla con adición de agua o soluciones acuosas de coadyuvantes adicionales
- c. se seca esta mezcla
- d. después del secado se añade celulosa microcristalina y eventualmente coadyuvantes adicionales, así como aroma de carne, siempre que no se haya añadido ya este en la etapa a),
- e. y se comprime a continuación la mezcla dando comprimidos

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

#### **Anterioridad D1:**

La publicación hace referencia a composiciones que comprenden el agente activo flubendazol y que presentan agradable palatabilidad para los animales, aún cuando se trata de una sustancia con actividad antiparasitaria y particularmente antihelmíntica.

El agente mejorador de la palatabilidad es levadura de cerveza y la composición contiene agentes de relleno, aglutinantes, agentes generadores de flavor y agentes humectantes.

En especial, la publicación presenta una composición de materia que contiene los siguientes elementos característicos:

|                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| Flubendazol                 | 22.0%        |
| Levadura de cerveza         | 50.04%       |
| Dióxido de silicio coloidal | 1.0%         |
| Hipromelosa 2910 15cps      | 2.50% (HPMC) |
| Lauril sulfato de sodio     | 0.30%        |
| Sorbitol cristalino         | 11.0%        |

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Aroma de carne           | 0.16%  |
| Estearato de magnesio    | 0.50%  |
| Celulosa microcristalina | 12.50% |

**Anterioridad D2:**

La publicación hace referencia a una composición farmacéutica para administración oral en animales que contiene cantidades específicas de agentes activos acompañadas de sustancias que mejoran la palatabilidad de la formulación y diluyentes de uso farmacéutico.

El agente mejorador de la palatabilidad es levadura y se encuentra en una proporción entre 2 y 25%.

La publicación presenta en su ejemplo 12 la composición típica de una formulación para gatos que presenta los siguientes elementos característicos:

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Placebo                           |       |
| Aroma de levadura de cerveza (AC) | 7.5   |
| Lactosa                           | 207.0 |
| Celulosa microcristalina          | 75.0  |
| Sabor artificial de pollo         | 15.0  |
| Estearato de magnesio             | 3.0   |

Dicha composición se presenta en sistema sólido tipo tableta obtenida por compresión directa (ver folio 72 líneas 47 y 48).

**Comparación técnica:**

**Tabla I. Comparación técnica entre los elementos de la materia reivindicada y los antecedentes más cercanos**

| Materia Reivindicada     | Antecedente D1<br>(WO95/31963) | Antecedente D2<br>(EP1247456) |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Comprimido para animales | Composición sólida masticable  | Tableta                       |
| Enrofloxacin             | Flubendazol                    | Placebo                       |
| Lactosa                  |                                | Lactosa                       |
| Celulosa microcristalina | Celulosa microcristalina       | Celulosa microcristalina      |
| Aroma de carne           | Aroma de carne                 | Aroma de pollo                |

**Diferencias Técnicas**

De esta manera, fue posible identificar en qué consisten las diferencias técnicas entre la materia reivindicada y el estado del arte:

Con respecto al antecedente **D1** la diferencia estriba en que la composición masticable de esta publicación no contiene el mismo agente activo que la composición de materia reivindicada y obvia la adición de lactosa a la formulación.

Y sobre el contenido de la publicación **D2** es posible identificar que la única diferencia entre ellos estriba en que la tableta revelada en esta publicación no incluye un agente activo en particular sino que presenta la formulación de soporte más idónea para administrar un agente activo indistintamente de sus características químicas y funcionales. Por lo demás, es posible afirmar que la formulación revelada por este antecedente contiene todos los elementos fundamentales del vehículo que

reclama el señor solicitante, a saber: lactosa, celulosa microcristalina y aroma de pollo para fabricar tabletas por el método de compresión directa.

### **Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:**

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, con el diseño de las formulaciones se logra fabricar una composición antibiótica para animales que presenta un grado superior de palatabilidad con respecto a las formulaciones de enrofloxacino existentes en el estado de la técnica.

De esta manera, el problema técnico objetivo consiste en diseñar una alternativa para formular en el mismo sistema de entrega farmacéutico un agente con actividad antibiótica como enrofloxacino pero que a la vez logre buena palatabilidad y propiedades mecánicas aceptables en cuanto a la facilidad para comprimir y resistencia a la abrasión.

Al respecto es preciso señalar que mediante memorial de fecha 20/04/2009 el señor solicitante ha argumentado que el problema técnico no consiste exclusivamente en mejorar la palatabilidad de la formulación medicamentosa sino en obtener tabletas con propiedades mecánicas deseables, ya que el aroma de carne presenta ciertas particularidades que no resultan favorables al momento de elaborar la tableta (ver folio 55 del memorial de respuesta).

De acuerdo con el contenido de las publicaciones técnicas y en particular de las enseñanzas que revela el antecedente **D2** es claro que tanto la compresión directa de formulaciones tipo tableta que contengan lactosa, celulosa microcristalina y aroma de carne forma parte de las enseñanzas técnicas que revela el estado de la técnica, con el fin de formular cualquier agente farmacológicamente activo.

Así, un conocedor de la materia se encontraba en capacidad de derivar a partir de las enseñanzas reveladas por el documento **D2** en conjunto con la publicación **D1** los elementos característicos de las composiciones reclamadas, ya que en ellos se demuestra claramente la posibilidad de fabricar formulaciones farmacéuticas que contengan lactosa, celulosa microcristalina y aroma de carne simultáneamente, como puede entenderse de la lectura del documento **D2**. Y si a este hecho se suma que la publicación **D1** ya señalaba la posibilidad de formular composiciones de un antihelmíntico como flubendazol en un vehículo formado por celulosa microcristalina y un azúcar como sorbitol, es evidente que el estado del arte trazaba el camino para proveer una formulación que presentara palatabilidad mejorada y propiedades mecánicas importantes, como es el caso de la resistencia a la abrasión.

Adicional a este hecho, el problema técnico de comprimir formulaciones que incluyeran celulosa microcristalina, lactosa y un flavor o aromatizante ya había sido resuelto por los investigadores *Kasrain y Thombre* (documento **D2**), quienes hacia el año 2002, es decir, un año antes de la presentación de la solicitud en estudio, habían previsto la aplicación de la técnica de compresión directa para formulaciones sólidas tipo tableta que incluyeran los adyuvantes de formulación arriba mencionados, técnica que resulta diametralmente más eficiente, toda vez que reduce los problemas de estabilidad asociados a la incorporación de medios acuosos que en la mayoría de los casos inducen la descomposición de los agentes activos.

Y aún cuando en ninguna de las publicaciones **D1** y **D2** se indique que los sistemas se han elaborado para administrar Enrofloxacino, una persona versada en ciencias farmacéuticas entendería que la materia reivindicada constituye una clara aplicación

de medios técnicos conocidos a un nuevo agente activo, con el fin de conseguir el efecto técnico que se reporta para las formulaciones de flubendazol de **D1** y para los sistemas que revela **D2**.

Así un experto medio en la materia sobre la base de los conocimientos recogidos en **D2** y **D1** habría resuelto el problema técnico objetivo derivado de la necesidad de formular sustancias farmacológicamente activas con flavor o aromas atrayentes, tal y como se interpreta a partir del contenido de la memoria descriptiva de la solicitud, o bien la necesidad de formular sólidos fácilmente comprimibles con una cantidad considerable de un agente saborizante, tal y como lo ha indicado el señor solicitante mediante los memoriales de respuesta de 20/04/2009 y 13/08/2009.

Adicionalmente, la formulación revelada en el antecedente **D2** reemplaza la adición de almidón de maíz por lactosa y celulosa microcristalina, y no es ajena a la posibilidad de agregar cualquier agente aromatizante, bien sea aroma de carne, aroma de pollo, aroma de queso o aroma de levadura de cerveza, entre otros flavor y aromatizantes, tal y como se deduce de la interpretación técnica de la información que revela la tabla 7a del antecedente **D4** – ver folio 71 -. En consecuencia, independientemente de las características de los aromas utilizados, existía en el estado de la técnica la enseñanza clara y evidente sobre la posibilidad de mezclar lactosa y celulosa microcristalina como soporte para la administración de cualquier agente activo.

En consecuencia, no existe efecto inesperado alguno derivado de la posibilidad de comprimir lactosa, celulosa microcristalina, agentes aromatizantes y sustancias activas porque el estado del arte ya trazaba el camino para lograr mezclas estables y comprimibles.

Y como se ha venido señalado el procedimiento para la fabricación de las composiciones se basa en el conocimiento general que un experto medio en la materia aplica siempre en la fabricación de composiciones medicamentosas, ya que sólo se define en términos de las operaciones unitarias básicas para la obtención de comprimidos como: mezcla, granulación, secado y comprensión; razón por la cual, esta Superintendencia reitera que el contenido y alcance de la materia reivindicada en la cláusula 2 carece de altura inventiva.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo continúa afectando el requisito de altura inventiva de la materia reclamada y por ende, se incumplen las disposiciones normativas del artículo 18 de la Decisión 486.

**6. Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 y 2 (folio: 60)

Bogotá, D.C., 09/02/2010

|                          |                                         |
|--------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO No. 255 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código No. 202044 |
|--------------------------|-----------------------------------------|