

241

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 05-124314

Solicitud de patente titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE ATORVASTATINA"

Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No. 338
DE FECHA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2006, OFICIO No. 11076

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el Sr. Jose Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A.:

1. a- En primer lugar, deseo aclarar que la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica fabricada mediante un procedimiento de granulación en seco, que contiene atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Igualmente a composición farmacéuticas preparadas por granulación seca que contienen atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con al menos un principio activo suplementario, así como a métodos para preparar dichas formulaciones.

El objetivo principal de la presente invención es el de suministrar nuevas composiciones de atorvastatina, con una formulación lo más simple posible, que tenga una buena uniformidad de potencia entre dosis, tasas de disolución y biodisponibilidad. Adicionalmente, estas composiciones presentan tiempos de expiración que son comercialmente viables y beneficiosos. De otra parte, la presente invención proporciona formulaciones y procesos de granulación de atorvastatina por vía seca, en donde la segregación del fármaco se minimiza y resulta aceptable para la producción de unidades comerciales de dosificación, donde el fármaco no se expone a

solventes y donde se requiere una mínima adición de sales de metales alcalinos, dado que las sales de metales alcalinoterreos pueden en ciertas ocasiones afectar la biodisponibilidad de la atorvastatina.

b- En Segundo lugar, subrayo el hecho que el 11 de agosto de 2006 presenté un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones en el que se realizaron las siguientes modificaciones:

- En la Reivindicación 1 se adicionó la definición de los diluentes de la composición. Esta adición encuentra soporte en la página 18 líneas 22 a 25 a la página 19, líneas 1 a 11.
- En la Reivindicación 2 se corrigió el término “sal de metal alcalinotérreo” y se reemplaza por el de “sal metálica alcalinotérrea”.
- En la Reivindicación 5 se reemplazó el término “comprimido” por el término “tableta”.
- Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 8 y 9.
- Las nuevas Reivindicaciones 8 a 13 corresponden a las antiguas reivindicaciones 10 a 15.

c- En esta oportunidad me permito presentar nuevamente un Capítulo Reivindicatorio Modificado en el que se han adicionado en el paso a) de la reivindicación 10, la lista de diluyentes preferidos de las formulaciones de la presente invención. Para tal fin, anexo el recibo que cubre la tasa de modificación.

Valga anotar que dicha modificación en ningún momento corresponde a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, pues ésta encuentra soporte en la página 18 líneas 22 a 25 a la página 19, líneas 1 a 11 de la descripción.

2. a- El Oponente argumenta que el documento WO02/072073 (D1) reveló formulaciones de atorvastatina cálcica en forma cristalina, amorfa, o una mezcla de ambas (página 3). Según el Oponente, D1 además describe que la solubilidad de la atorvastatina cálcica puede ser mejorada, ya sea que ésta se encuentre en su forma cristalina o en su configuración amorfa (página 6). Así las cosas, las reivindicaciones 1 y 6 de la presente solicitud carecen de novedad y nivel inventivo a la luz de la materia revelada por D1, ya que este documento se

refiere a cualquier forma de atorvastatina (cristalina o amorfa). Adicionalmente, el proceso de preparación de formulaciones sólidas del documento D1 (página 12) es el mismo que aplica la presente solicitud, y por lo tanto, éste carece de novedad.

b- Con relación a la material contenida en D1, me permito precisar que D1 se refiere a formulaciones que contienen atorvastatina cálcica que contienen una sustancia alcalinizante o un buffer que mejora la biodisponibilidad de la atorvastatina por incremento de su solubilidad y su tasa de disolución en soluciones acuosas. Según esta referencia, las formulaciones de atorvastatina cálcica reveladas deben tener un pH igual o mayor al pK_a+1 de la atorvastatina cálcica para mejorar su solubilidad y su tasa de disolución en soluciones acuosas. Los agentes preferidos para ajustar el pH de las formulaciones propuestas en D1 se seleccionan del grupo consistente en óxidos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular MgO; buffers de fosfatos alcalinos, en particular Na_3PO_4 y Na_2HPO_4 ; y aminas orgánicas, en particular tris (hidroximetil) metilamina, en cantidades de 0.2 a 2.0 mmol, y más preferiblemente entre 0.4 a 1.2 mmol. Adicionalmente, D1 describe que el método de fabricación aplicado para la preparación de las formulaciones utiliza técnicas de granulación en seco o utiliza solventes aceptables. El granulado obtenido es secado usando secadores aceptables y luego re-homogenizado y comprimido en tabletas o relleno en cápsulas.

Según lo anterior, evidentemente D1 no afecta la novedad de la invención reivindicada en la presente solicitud, ya que la formulación descrita en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado radicado con mi memorial del 11 de agosto de 2006, se refiere a diluentes específicos que no fueron utilizados ni sugeridos por D1 con el fin de formular una composición de atorvastatina por vía seca. Adicionalmente, Encontrar la formulación precisa, combinación de excipientes que puedan ser procesados por granulación vía seca, no puede ser considerado obvio, dado que en el arte previo no hay indicación alguna que guíe a una persona medianamente versada en la materia a proponer específicamente dicha formulación con el fin concreto de obtener las características esperadas de solubilidad y estabilidad que ostenta la presente invención. De otra parte, D1 usa sales de metales alcalinotérreos en cantidades mayores al 5% (ver por ejemplo las formulaciones de la Tabla 1 y Ejemplos 1-2, donde el MgO se usa en una proporción del 8%) mientras que la presente invención específicamente determina que esta sal está presente en cantidades menores al 5%.

Finalmente, es importante resaltar que la presente invención proporciona composiciones de atorvastatina de alta pureza y estabilidad, con el propósito de alcanzar tiempos de expiración

244

comercialmente viables. Así entonces, las unidades de dosificación preparadas con la formulación de la presente invención, siguiendo la técnica de granulado en seco especificada, contienen no más de aproximadamente el 2% de impurezas relacionadas con el principio activo o su degradación; más preferiblemente, contienen menos del 1% y aún más preferiblemente, menos del 0.7%, aún cuando se almacenan a 40°C y 75% de humedad relativa por 4 semanas. Las características anteriores de ninguna manera fueron anticipadas o siquiera sugeridas por D1, y por lo tanto resultan inesperadas y sorprendidas para cualquier persona medianamente versada en la materia.

En relación a el proceso de la reivindicación 10 de la presente solicitud, este no se ve afectado por las divulgaciones hechas por D1, ya que como se indicó anteriormente, nada en el arte previo anticipa o siquiera sugiere los diluyentes aplicados en las formulaciones reivindicadas, que ahora se incluyen en el paso a) de la mencionada reivindicación. De otra parte, la presente invención se limita a la preparación de formulaciones por granulación vía seca, mientras que D1 igualmente refiere el uso de solventes y la aplicación de técnicas de secado para obtener el granulado. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a aplicar solventes y técnicas de granulación por vía húmeda y no exclusivamente por vía seca como ocurre en la presente solicitud.

3. a- El Oponente argumenta que el documento US5.686.104 (D2) enseña que la degradación de la atorvastatina puede evitarse mediante el uso de un aditivo estabilizante que corresponde a una sal de un metal alcalino, cuando la formulación se prepara usando métodos de granulación por vía húmeda. Adicionalmente, este aditivo protege también al fármaco de la degradación fotoquímica durante el almacenamiento. Por lo tanto, el Oponente concluye que la presente invención no es inventiva en vista de las divulgaciones hechas por D2.

Adicionalmente, el Oponente anota que cualquier persona medianamente versada en la materia sabe que los métodos de granulación por vía seca, usando compresión directa, son preferibles sobre la granulación húmeda, ya que los métodos secos resultan más económicos y permiten trabajar con fármacos sensibles al calor y el agua (ver por ejemplo, Fauli et. al., Galenic Pharmacy, 1993). Así entonces, el método de preparación reivindicado también resulta obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia.

b- D2 proporciona formulaciones sólidas estables que contienen un inhibidor de HMG-CoA (p.ej. atorvastatina cálcica) en las que se controla la degradación del fármaco por

245

calos, humedad, bajo pH ambiental, luz UV e interacciones adversas mediante el uso de ciertos excipientes y por la adición de al menos un aditivo de sal metálica farmacéuticamente aceptable, tales como carbonato de calcio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio o hidróxido de aluminio magnesio, en una cantidad preferida de 5% al 75%. Adicionalmente, el proceso de preparación aplicado en D2 corresponde a métodos de granulación por vía húmeda (columna 11, líneas 20-46).

Según lo anterior, es claro que D2 no afecta ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud, pues la invención aquí reivindicada se refiere a composiciones en las que la sal de metal alcalinotérreo se encuentra en proporciones menores que el 5%, mientras que D2 establece que la cantidad aceptable de del aditivo de sal metálica es de 5% al 75% (columna 3, líneas 44-47).

Adicionalmente, las composiciones de la presente solicitud están proyectadas para ser procesadas exclusivamente mediante técnicas de granulación seca, lo que no es siquiera sugerido por D2, donde todas la formulaciones se trabajan por vía húmeda. De nuevo, encontrar la formulación correcta, que pueda ser procesada para obtener ciertas características específicas, no puede considerarse obvio, aún menos a la luz de las enseñanzas de D2, ya que esta referencia no motiva a una persona medianamente versada en la materia a obtener resultados positivos utilizando por ejemplo técnicas de granulación seca.

3. a- Adicionalmente, el Oponente anota que las reivindicaciones 8, 9, 11 y 13 (nuevo capítulo reivindicatorio), que se refieren a composiciones que contienen un segundo fármaco correspondiente a torcetrapib o amlodipino, carecen de novedad y nivel inventivo en vista de las divulgaciones del documento WO99/11259 (D3), que reveló combinaciones de dichos fármacos.

b- Aunque el documento D3 se refiere a materia cercana a algunas de las modalidades de la presente invención, como las combinaciones de atorvastatina con fármacos alternativos como torcetrapib o amlodipino, es claro que dicha referencia no anticipó específicamente o brindó las enseñanzas como para obtener la materia que aquí se reivindica.

Nada en D3 refiere por ejemplo los diluentes específicos que describe la presente invención con el fin de formular una composición de atorvastatina por vía seca en la que eventualmente se pueden asociar fármacos adicionales, pero siempre guardando las mismas características técnicas, no derivables de manera evidente a partir de D3. Nada en D3 motivaría a una persona medianamente versada en la materia a usar sales de metales alcalinotérreos en cantidades

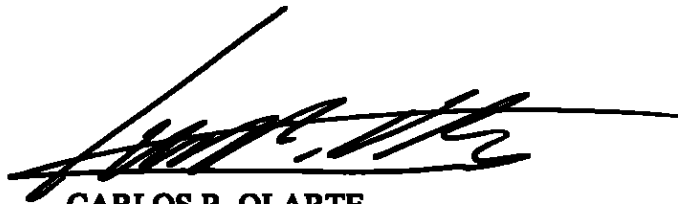
6
246

menores al 5%, y aún menos a obtener composiciones que contienen no más de aproximadamente del 0.7% al 2% de impurezas relacionadas con atorvastatina o sus productos de degradación. En conclusión, es claro que D3 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de las reivindicaciones 8, 9 11 y 13 de la presente solicitud, pues, en primer lugar, la materia reivindicada es completamente diferente y las características técnicas no fueron anticipadas por dicha anterioridad, y de otra parte, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido predecir o esperar los resultados ventajosos de solubilidad y estabilidad mejoradas de las composiciones reivindicadas a partir de la materia revelada en D3.

4. Valga anotar que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, allegado junto con mi memorial del 11 de agosto de 2006, así como en el Capítulo Reivindicatorio Adjunto al presente memorial, se eliminaron las reivindicaciones originales que hacían referencia a métodos de tratamiento, por lo tanto, la presente solicitud cumple a cabalidad con lo dispuesto por el artículo 20 de la Decisión 486.

5. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio
- Recibo de pago

247

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una composición farmacéutica granulada en seco que comprende atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un diluyente,
5 donde el diluyente comprende más de 50% p/p de celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, xilitol o fosfato de calcio dibásico.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición contiene menos de aproximadamente el 5% (p/p) de un aditivo
10 de una sal metálica alcalinotérrea.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición granulada en seco, después de almacenarla a 40° C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene más de aproximadamente el 2% de
15 impurezas totales y/o productos de degradación basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el fármaco.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la composición se usa en la formación de una forma de dosificación unitaria
20 sólida.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la forma de dosificación unitaria se selecciona entre el grupo compuesto por una tableta y una capsula.

25

248

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la atorvastatina contiene al menos una forma de atorvastatina parcial o completamente desordenada o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la forma de dosificación unitaria, después del almacenamiento a 40°C y al 75% de humedad relativa durante 4 semanas, no contiene más de aproximadamente un 1% de impurezas y/o productos de degradación totales basándose en el área porcentual de los picos de HPLC relacionados con el fármaco.

10

8. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 4 en la que dicha forma de dosificación contiene también al menos un fármaco activo además de atorvastatina.

15 9. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 8 en la que dicho fármaco activo además de la atorvastatina incluye torcetrapib o amlodipina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 10. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica granulada en seco de atorvastatina que comprende:

a) combinar atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y uno o más excipientes adecuados para usar en una etapa de granulación en seco, donde al menos un excipiente es un diluyente seleccionado entre celulosa microcristalina, lactosa, sucrosa, xilitol o fosfato de calcio dibásico;

25 b) mezclar la mezcla conjuntamente en un mezclador;

c) comprimir la mezcla;

d) triturar, moler o tamizar el material comprimido;

e) opcionalmente añadir excipientes adicionales y mezclar la combinación para formar la composición.

5 11. El procedimiento de preparación de una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina y al menos otro fármaco activo donde la composición preparada de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 10 se combina con al menos otro fármaco activo y opcionalmente con excipientes adicionales.

10 12. El uso de una composición de la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de hipercolesterolemia y/o hiperlipidemia, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna (BPH) y enfermedad de Alzheimer.

15 13. Un kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de atorvastatina granulada en seco o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una forma de dosificación unitaria, y un envase para contener dicha forma de dosificación.
