

245

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____



Ref: Expediente No. 05-124.741

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES ESTABLES DE
ATORVASTATINA PREPARADAS POR GRANULACIÓN EN HÚMEDO".

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACIÓN EN LISTA No. 44
DE FECHA 09 DE FEBRERO DE 2007, OFICIO No. 2031

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 doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A.:

1. a- La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas estables que comprenden atorvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, y procesos para la preparación de la misma vía granulación húmeda, donde la composición por granulación húmeda contiene menos del 5% en peso de un aditivo de sal metálica alcalinotérrea y un desintegrante, donde la atorvastatina no corresponde a más del 3% de lactona de atorvastatina, con respecto al total del agente activo. La composición puede contener alternativamente al menos otro ingrediente activo.

2. a- En esta oportunidad me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** en el que desisto de la reivindicación original 13. 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, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado.

3. El Opositor argumenta que los siguientes documentos afectarían la NOVEDAD y el NIVEL INVENTIVO de la presente invención:

No.	Documento
D1	WO02/072073
D2	US 5.686.104
D3	EP 1.226.818
D4	WO01/765566
D5	US 6.242.003
D6	WO99/11259

a- i) El Opositor argumenta que D1 reveló composiciones de atorvastatina cálcica en forma cristalina, amorfa, o una mezcla de ambas. Según el Opositor, 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. Así las cosas, las reivindicaciones 1 y 6 de la presente solicitud carecen de inventivo a la luz de la materia revelada por D1, ya que este documento se refiere a cualquier forma de atorvastatina (cristalina o amorfa).

ii) Con relación a la materia 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

247
3

aceptables. El granulado obtenido es secado usando secadores aceptables y luego re-homogenizado y comprimido en tabletas o relleno en cápsulas.

Según lo anterior, D1 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de la invención reivindicada en la presente solicitud, ya que ésta se refiere explícitamente en la Reivindicación 1 a composiciones que contienen menos del 5% de un agente alcalinizante y no más de 3% de lactona de atorvastatina. En particular, D1 sugiere claramente la necesidad de usar mayores cantidades de un agente alcalinizante, tal como se evidencia en las Tablas 4, 5 y 8, que mencionan agentes alcalinizantes o buffer, para producir formulaciones de atorvastatina adecuadas. Nada en esta referencia apunta hacia la formulación exitosa de composiciones con cantidades menores de estos agentes.

b- i) El Opositor argumenta que D2 enseña que la atorvastatina puede protegerse de la degradación mediante el uso de un aditivo estabilizante correspondiente a una sal metálica alcalinotérrica, cuando la formulación se prepara vía granulación húmeda. Adicionalmente, este aditivo también protege al fármaco de la degradación fotoquímica durante el almacenamiento. De otra parte, el Opositor argumenta que el procedimiento general para preparar las composiciones de la presente invención es el mismo que el revelado en D2. Por lo tanto, la presente invención no sería nueva ni inventiva en vista de D2.

ii) D2 proporciona formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden un inhibidor de HMG-CoA (p.ej. atorvastatina cálcica), con el fin de prevenir su degradación por calor, humedad, bajo pH ambiental, luz (UV) y degradación por interacciones adversas con excipientes comunes. La estabilidad de las composiciones de D2 se logra mediante la adición de un aditivo de sal metálica aceptable, tal 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% a 75%.

Según lo anterior, D2 no afecta la novedad ni el nivel inventivo de la formulación reclamada en la presente solicitud, puesto que esta invención se refiere específicamente a composiciones donde el metal alcalinotérrico está presente específicamente en cantidades menores al 5%, mientras que D2 establece concretamente que dicho aditivo debe usarse de 5 a 75% (columna 3, líneas 44-47). Adicionalmente, D2 enseña cómo el carbonato de calcio es necesario para mantener la estabilidad del ingrediente activo (columnas 13 y 14), enseñanza que no es aplicada en la presente invención.

248
A

c- i) En relación con D3, el Opositor establece que allí se revelaron métodos para preparar sólidos farmacéuticos mediante la formación de un granulado usando un agente volátil y el ingrediente activo. El agente volátil se evapora para formar un segundo granulado que es adecuado para ser comprimido. Por lo tanto, al comparar la presente invención con D3, el Opositor concluye que ambos documentos se refieren a métodos de granulación húmeda que usan atorvastatina y un agente volátil que se remueve por secado del granulado con aire caliente a 60°C; luego el granulado es molido y comprimido.

ii) Tanto D3, como D4 y D5 (abajo) no mencionan la forma física de atorvastatina requerida (p.ej. amorfa o cristalina). Adicionalmente, D3 requiere componentes volátiles sólidos que son sublimados del producto final. Los agentes volátiles en D3 corresponden a mentol, camfor, úrea, vainillina, uretano, hexameten tetramina, ácido benzoico, anhídrido ftálico, naftaleno, bicarbonato de amonio, agua sólida, ciclohexano sólido y alcohol terbutílico sólido, agentes que no son considerados en ningún momento por la presente invención. En conclusión, D3 no afecta de ninguna manera ni la novedad ni el nivel inventivo de esta solicitud.

d- i) Respecto a D4, el Opositor argumenta que el Ejemplo 8 de tal referencia (página 24), revela una composición en tableta que contiene atorvastatina, que se prepara por métodos de granulación húmeda mezclando crospovidona y lactosa monohidratada en una solución alcohólica de polisorbato 80, que luego es molida y comprimida para obtener el material de interés.

ii) Las composiciones de D4 requieren un componente polimérico amídico, tal como polivinil pirrolidona y crospovidona, a una concentración de 10-99%, sin incluir otros agentes estabilizantes. Adicionalmente, los ejemplos específicos de D4 sugieren que altas concentraciones de dichos agentes poliméricos son preferibles. Crospovidona al 92.33% en el Ejemplo 1 produjo los mejores resultados, mostrando en otros ejemplos con menor contenido polimérico mayores proporciones de formación del derivado lactona. Nada en D4 enseña o sugiere formulaciones como las de la presente invención.

e- i) El Opositor argumenta que D5 reveló composiciones orales que contienen fluvastatina o algún otro inhibidor de HMG-CoA, como la atorvastatina, que se preparan por métodos de granulación húmeda.

ii) D5 se refiere específicamente a formulaciones de liberación sostenida, en particular conteniendo fluvastatina, mediante la formación de una mezcla matricial de dicho fármaco con el ingrediente polimérico HPMC, e incluyendo un agente colorante en cantidades suficientes para enmascarar cualquier decoloración asociada con la formación de geles de HPMC. En consecuencia, D5 no proporciona ninguna enseñanza relacionada con composiciones sólidas estables de atorvastatina y procesos para la preparación de éstas vía granulación húmeda, donde la composición de granulación húmeda contiene menos del 5% en peso de un aditivo de sal metálica alcalinotérrea con un desintegrante y atorvastatina con no más del 3% de lactona de atorvastatina.

f- i) Finalmente, respecto a D6, el Opositor argumenta que la reivindicación 14, que reclama kits, no es inventiva, ya que dicha referencia reveló combinaciones farmacéuticas y kits de fármacos como el amlodipino y la atorvastatina.

ii) Aunque el documento D6 se refiere a materia cercana a algunas de las modalidades de la presente invención, como las combinaciones de atorvastatina con fármacos alternativos, es claro que dicha referencia no anticipó específicamente o brindó las enseñanzas como para obtener la materia que aquí se reivindica.

Por ejemplo, nada en D6 motivaría a una persona medianamente versada en la materia a usar sales de metales alcalinotérreos en cantidades menores al 5%, y aún menos a obtener composiciones que contienen no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina. En conclusión, es claro que D6 no afecta el nivel inventivo de la presente invención, pues una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido predecir o esperar los resultados ventajosos de las composiciones reivindicadas.

4. En adición a los anteriores argumentos, es importante resaltar que ninguna de las referencias del arte previo citados por el Opositor motivarían a la persona medianamente versada en la materia a presumir la posibilidad de formular composiciones de atorvastatina con buena estabilidad, en particular, sin importar el agente desintegrante seleccionado.

El arte previo no sugiere en ningún momento que al formular atorvastatina usando niveles mínimos de un agente alcalinizante (como el aditivo de sal metálica alcalinotérrea en cantidades menores al 5%) y un proceso de granulación por vía húmeda, solamente algunos agentes desintegrantes proporcionan tabletas con una pureza aceptable. Por ejemplo, D1, D3 y D5 usan

80/6

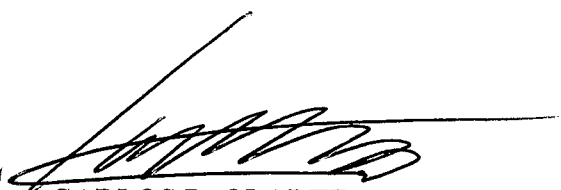
específicamente croscarmelosa en sus composiciones, aunque el uso de croscarmelosa sódica como agente desintegrante es inaceptable en formulaciones que contiene atorvastatin amorfa, al procesarlas vía granulación húmeda. Así entonces, el arte previo citado por el Opositor motivaría a una persona versada en la materia a usar este material sin señal alguna de las desventajas de inestabilidad que causaría.

Adicionalmente, la presente invención supera un prejuicio técnico planteado por D2, ya que aunque es bien conocido que las sales metálicas alcalinotérreas pueden en ciertas ocasiones afectar la biodisponibilidad, la presente solicitud usa este tipo de aditivos, pero en cantidades menores al 5%, con lo que aún resultan útiles como agentes estabilizantes.

Para terminar, las formas de dosificación de la presente invención contienen no más de 3% de impurezas totales o productos de degradación, lo que de ninguna manera hubiera podido ser predicho a partir del arte previo citado por el examinador.

5. Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra 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

25/7

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(en respuesta a oposiciones)

- 1.- Una composición farmacéutica de atorvastatina granulada en húmedo con menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de un aditivo constituido por una sal de metal alcalino- térreo, que comprende:
- 5
- (a) atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - (b) un desintegrante o una combinación de desintegrantes, en donde dicha composición farmacéutica de granulada en húmedo, contiene no más de aproximadamente 3% de lactona de atorvastatina basado en la relación del área del pico de lactona comparada con
- 10 las áreas integradas de todos los picos relacionados con el fármaco empleando HPLC.
- 2.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 1, en donde dicha composición incluye menos de aproximadamente 0,5% en peso de Tween 80.
- 15
- 3.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 2, en donde dicha atorvastatina es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas desordenada y cristalina de atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 4.- Una forma de dosificación unitaria preparada a partir de la composición farmacéutica granulada en húmedo de la reivindicación 1.
- 20
- 5.- La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 4, en donde dicha forma de dosificación unitaria es un comprimido o una cápsula.
- 25
- 6.- La forma de dosificación unitaria de la reivindicación 1, en donde dicho desintegrante o combinación de desintegrantes está presente en una proporción entre aproximadamente 1 y 10% (en peso/peso) de dicha composición.
- 30
- 7.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho desintegrante o combinación de desintegrantes se selecciona del

252
8

grupo que consiste en almidón-glicolato de sodio, almidón, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de magnesio y aluminio y polacrilina potasio.

- 5 8.- La composición farmacéutica granulada en húmedo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición también contiene al menos un fármaco activo además de la atorvastatina.
- 10 9.- Un método para preparar una composición de atorvastatina granulada en húmedo, que comprende:
 - (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con almidón-glicolato de sodio, almidón, alginato de sodio, celulosa en polvo, hidroxipropil-celulosa, silicato de aluminio y magnesio o polacrilina potasio o sus combinaciones, y opcionalmente otros excipientes;
 - 15 (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
 - (c) opcionalmente, moler o tamizar dichos gránulos húmedos;
 - (d) secar dichos gránulos;
 - (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
 - 20 (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes; y
 - (g) opcionalmente, conformar la composición en formas de dosis unitaria.
- 25 10.- Un método para preparar una composición de atorvastatina, granulada en húmedo, que comprende:
 - (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con un diluyente con menos de 2% en peso de un desintegrante;
 - (b) añadir suficiente agua, isopropanol, etanol, o una de sus mezclas a la mezcla de atorvastatina de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos;
 - (c) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
 - 30 (d) secar dichos gránulos;

153
X

- (e) opcionalmente moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- (f) mezclar en un desintegrante y opcionalmente otros expedientes; y
- (g) opcionalmente conformar la composición en formas de dosificación unitaria.

5 11.- Un método de preparar una composición de atorvastatina, granulada en húme-
do, que comprende:

- (a) combinar atorvastatina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más excipientes;
- 10 (b) añadir, bajo cizallamiento, un cantidad suficiente de una solución de una base volátil disuelta en agua, isopropanol o etanol o una de sus mezclas, para generar gránulos ;
- (c) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos húmedos;
- (d) secar dichos gránulos;
- (e) opcionalmente, moler, triturar o tamizar dichos gránulos;
- 15 (f) opcionalmente, mezclar en otros excipientes según sea necesario para obtener la composición final; y
- (g) opcionalmente, conformar dicha composición en formas de dosificación unitaria.

20 12.- Un método de preparar una forma de dosificación unitaria que contiene atorvastatina y al menos otro fármaco activo, en donde la composición preparada de acuerdo con el método de las reivindicaciones 9, 10 u 11 se combina con al menos otro fármaco activo y opcionalmente excipientes adicionales.

25 13.- El kit para conseguir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 1,

254
10

preparada en forma de una forma de dosificación unitaria a partir de dicha composición y un envase para contener dicha forma de dosificación.

- 5 14.- El kit de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende una forma de atorvastatina que es al menos algo desordenada o una mezcla de las formas cristalina y desordenada de atorvastatina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

255
11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-124741- -00005-0000

Fecha: 2007-05-07 14:53:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 33,010
FECHA : ABRIL 24 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52331038	23/04/2007	6,666,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SÓN: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____