

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001295- -00010-0000

Fecha 2010-06-11 17 06 22 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Re: P1.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE MESILATO DE SAQUINAVIR".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 06-001.295.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 5 de Febrero de 2010 y a mi memorial de plazo de 29 de Abril de 2010.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 0466 bajo los acápites de Claridad del Capítulo Reivindicatorio, y Nivel Inventivo me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

En primera instancia, el Señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio señalando que el mismo incluye términos considerados como muy amplios como son "aglutinante", "excipiente", "desintegrante" y "lubricante".

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de manera que este delimite claramente la forma de dosificación farmacéutica objeto de la presente invención.

En relación con estas modificaciones, me permito manifestar que no se constituyen de manera alguna en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están restringiendo los componentes presentes dentro de la mencionada forma de dosificación de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.

De esta forma, dentro de la reivindicación 1 se han definido los componentes presentes dentro de la forma sólida de dosificación farmacéutica oral objeto de la presente solicitud, restringiendo el "aglutinante soluble en agua" a polivinilpirrolidona, según las realizaciones preferidas reveladas en la página 7, líneas 9 y 10 de la descripción de la solicitud, el "desintegrante" a estar seleccionado del grupo que consiste de croscarmelosa sódica y crospovidona, como se muestra en la página 7, líneas 15 a 17 de dicha

descripción, y el "excipiente" a lactosa monohidratada como se enseña en la mencionada página 7, líneas 3 a 5 de la descripción. Así mismo, se han introducido los porcentajes con respecto al peso del núcleo de cada uno de dichos componentes, en concordancia con lo revelado en las páginas 6 y 7 de la descripción de la solicitud.

En consecuencia, la nueva reivindicación 1 se lee como sigue:

"Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado, basado en sal mesilato, del 4% al 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 3 a 10% de lactosa monohidratada, en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica."

Así mismo, acorde con las restricciones realizadas en la reivindicación 1 se han **eliminado** las reivindicaciones 6, 7, 9, 11 a 14, 23, 24, 28 y 29 del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **18** reivindicaciones que corresponden a las reivindicaciones 1 modificada, 2 a 5, 8, 10, 15 a 22, y 25 a 27 actualmente presentadas, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 18 y cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 28 y 29 actualmente presentadas caracterizan la forma farmacéutica por su uso lo cual iría en contravención a lo estipulado dentro de la legislación vigente.

Sobre este particular me permito señalar que, tomando en consideración esta objeción, dichas reivindicaciones **28 y 29** han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Finalmente, el Señor Examinador indica que el término "lubricante" presente en la reivindicación 17 (nueva reivindicación 10) sería muy amplio y podría comprender compuestos que no están revelados en la descripción.

A este respecto me permito señalar que la persona versada en la materia estaría familiarizada con este término y sabría el tipo de lubricantes empleados corrientemente en la formulación de formas de dosificación farmacéutica sólidas, siendo estos en general talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, y polietilenglicol¹.

¹ Gennaro, A Editor "Remington: The Science and practice of Pharmacy" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000. Pág. 861.

Consecuentemente, dicho término sería suficiente para que la persona versada en la materia entendiera el alcance de la invención y pudiera desarrollarla.

Adicionalmente, me permito resaltar que para dicha persona versada en la materia sería igualmente claro que el mencionado lubricante no juega un papel esencial en la forma de dosificación de la invención para que esta brinde las ventajas de solubilidad y mayor cantidad de principio activo con respecto a aquellas existentes en el estado de la técnica. Por lo tanto, una limitación a un solo lubricante sería injusta, toda vez que aún cuando dentro de dicha forma de dosificación de la invención estuviera presente uno u otro de dichos lubricantes comúnmente empleados en el campo técnico de la invención, esta seguiría brindando las mencionadas ventajas.

Esto es de igual forma claro si se observan los ejemplos consignados en las páginas 13 a 20 de la descripción de la solicitud en estudio, en los cuales se emplea tanto talco como estearato de magnesio dentro de la formulación (ver ejemplos 1 y 3).

En vista de todo lo anterior, es evidente que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro al reclamar la forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de la invención, cumpliendo así a cabalidad con lo preceptuado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

El Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **US 6039975(D1)** y **WO 9912527 (D2)**.

En relación con estos documentos, el Señor Examinador asegura que *"una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1, y combinarlas con las enseñanzas de D2, para producir las formulaciones que se reivindican con la expectativa de que también tuvieran altas dosis de saquinavir, mejorando el cumplimiento del paciente"*.

Sobre este particular me permito manifestar que existen diferencias significativas entre lo revelado en los documentos D1 y D2 y la forma de dosificación farmacéutica objeto de la invención, que harían que la persona versada en la materia no pudiera obtener de manera obvia dicha forma de dosificación objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D2 ni por sí mismos ni en su combinación, tal como se muestra a continuación.

4.1. **Documento US 6039975(D1).**

El documento D1 se refiere a un sistema de liberación de medicamentos dirigido a entregar dichos medicamentos en el colon. El sistema es una tableta que comprende 3 partes: 1) un recubrimiento exterior entérico, 2) una membrana interna polimérica

semipermeable que contiene un plastificante y 3) un núcleo central que comprende excipientes de hinchamiento y un ingrediente activo. Esta forma de dosificación libera el medicamento consistentemente en el tiempo gracias a un mecanismo de explosión dependiente del tiempo.

Contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, D1 no sólo se diferencia de la presente solicitud por que esta emplea sal micronizada de saquinavir y una alta concentración de este principio activo (60-80%), sino que existen diferencias significativas que van desde el problema que se soluciona hasta la composición de la forma de dosificación.

En primer lugar, el documento D1 está dirigido a solucionar el problema de tener una forma de dosificación farmacéutica que permita la liberación de medicamentos en el colón, sin presentar una liberación prematura en el tracto gastrointestinal superior, mejorando así la absorción del medicamento y evitando el uso de otro tipo de sistemas imprácticos como las formas de dosificación por enema (columnas 1 y 2, D1).

Por su parte, la presente invención está dirigida a proveer una forma de dosificación farmacéutica de mesilato de saquinavir que contenga una alta cantidad de principio activo y que sin embargo mantenga una muy buena biodisponibilidad y un rápido perfil de disolución.

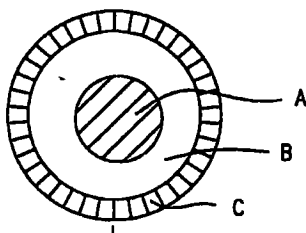
Vale la pena en este punto resaltar que el mesilato de saquinavir es un compuesto muy hidrofóbico y las formas de dosificación sólidas conocidas que contienen 200mg del principio activo brindan un bajo nivel de biodisponibilidad, que se atribuye a la incompleta absorción del saquinavir y a un extensivo metabolismo de primer paso.

De esta forma, **el problema que soluciona D1 es diferente al que plantea la presente solicitud**. Mientras que D1 se enfoca en buscar un sistema que sólo se disuelva en las condiciones ambientales del colón, de forma que los medicamentos se liberen únicamente cuando lleguen a esta parte del sistema digestivo, la solicitud en estudio busca proveer una forma de dosificación oral que contenga una alta cantidad de un compuesto hidrofóbico como es el mesilato de saquinavir, y que aumente la solubilidad de dicho compuesto de manera que se tenga una alta biodisponibilidad.

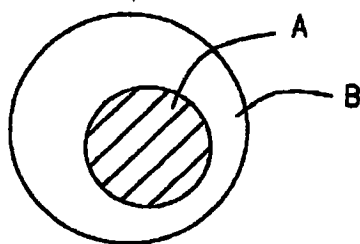
Consecuentemente, la presente solicitud revela *"la formulación de la invención, en forma de dosificación, ya sea de tableta, ya sea de cápsula, presenta un perfil de disolución relativamente rápido y mucho más reproducible que el perfil de la formulación de cápsula habitual en el mercado"* (página 8, líneas 18 a 22, descripción de la solicitud en estudio), mientras que D1 se relaciona con un sistema que combina una aproximación de explosión dependiente del tiempo con un recubrimiento entérico para obtener una liberación precisa y peregible de un medicamento al colon (columna 2, líneas 48 a 51, D1).

Sumado a lo anterior, la composición de las formas de dosificación de D1 y de la presente invención es distinta. Mientras que *"la forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria de la presente invención contiene un núcleo y una porción que envuelve el núcleo"* (página 8, línea 28 a página 9, línea 2 de la presente solicitud); el sistema de liberación revelado en D1 tiene 3 partes principales, y está dirigido a una función totalmente distinta.

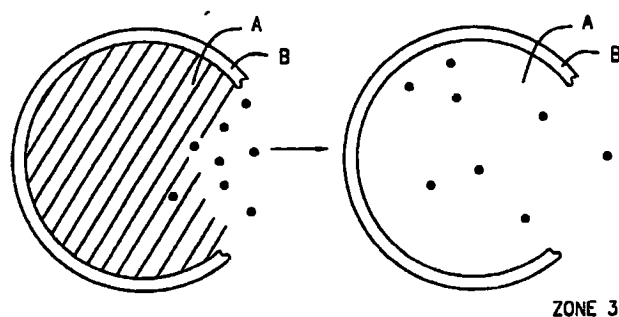
Tal como se discutió anteriormente, el sistema de D1 cuenta con: 1) un recubrimiento exterior entérico, 2) una membrana interna polimérica semipermeable que contiene un plastificante y 3) un núcleo central que comprende agentes de hinchamiento y un ingrediente activo, como se observa en la figura 1 de dicho documento:



En donde A representa el núcleo, B la membrana semipermeable y C el recubrimiento entérico. De esta forma, **la capa más externa del sistema de liberación de D1 se constituye en una membrana entérica resistente al ácido (columna 5, línea 35, D1), la cual no se disuelve en el jugo gástrico estomacal y por lo tanto se mantiene intacta en el estómago y no permite que ninguno de los componentes interiores (como el principio activo) sean liberados en este lugar del organismo.** Posteriormente, cuando el sistema ingresa al intestino delgado, al tener un pH menos ácido (mayor de 5,5) dicho recubrimiento se disuelve dejando expuesta la membrana semipermeable B (columna 6, líneas 23 a 30):



Esta membrana semipermeable permite la entrada de agua, pero previene la difusión exterior del medicamento, y contiene una cantidad de plastificante suficiente para permitir un porcentaje de elongación de la membrana entre el 2 y el 3.5% (columna 4, líneas 35 a 50, D1). De esta forma, la membrana B permite que los fluidos intestinales sean absorbidos dentro del núcleo central. Dicho núcleo posee agentes de hinchamiento que retienen el fluido y aumentan su volumen. El hinchamiento del núcleo continúa por 4 a 6 horas de exposición al fluido intestinal, tiempo en el cual el sistema de liberación entra al colon. **Una vez en el colon, como consecuencia del hinchamiento del núcleo la membrana se revienta y expone al núcleo al ambiente del colon. Gracias a los agentes desintegrantes el núcleo libera el principio activo en 1 a 2 horas totalmente dentro del colon ascendente (columna 6, líneas 30 a 40, D1).**

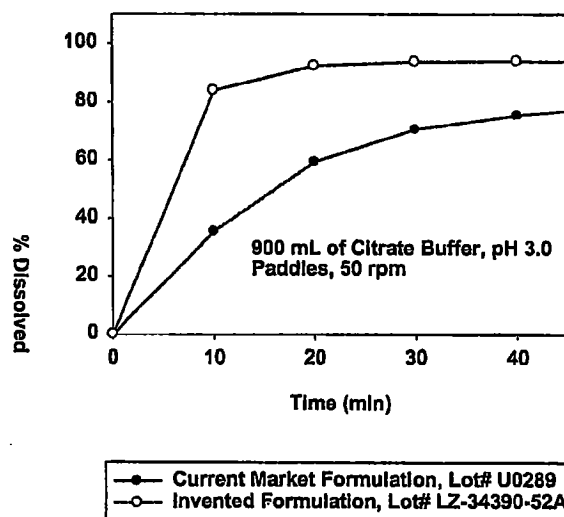


En contraste con lo anterior, la forma de dosificación de la invención está diseñada para permitir la rápida disolución del principio activo una vez entra en contacto con los jugos gástricos: "Si la tableta se expone al jugo gastrointestinal, entonces se desintegra y libera el saquinavir mesilato micronizado para una disolución rápida" (página 7, líneas 25 a 28, descripción de la solicitud).

Es decir, que **contrario al sistema revelado en D1 la forma de dosificación de la presente invención se disuelve en pH ácido.**

Este hecho es comprobado por los ensayos de disolución presentados en la página 21 de la descripción de la solicitud, los cuales muestran que se evaluó la solubilidad de las formas de dosificación obtenidas en una solución tampón de citrato de pH =3,0 a 37°C, los cuales son ilustrados por las figuras 1 a 7 de dicha descripción.

En este sentido, me permito referirme a la figura 3 de la descripción de la solicitud en estudio:



En dicha figura se grafica la disolución de la forma farmacéutica de la invención en comparación con la existente en el mercado. La gráfica muestra cómo luego de 30 minutos en un pH ácido la forma de dosificación de la invención se ha disuelto casi en un 90%, mientras que la forma comercial en este mismo tiempo apenas se ha disuelto aproximadamente un 70%. Este hecho se constituye en una clara ventaja de la forma de dosificación de la invención sobre aquellas existentes en el estado del arte.

Dentro de este marco de ideas, me permito señalar que es claro que el sistema de liberación de D1 difiere significativamente de la forma de dosificación de la presente invención porque dicho sistema:

(A) está diseñado para empezar la disolución a pH superiores a 5, contrario a la presente invención que busca la rápida y reproducible disolución a pH menor, por ejemplo pH=3;

(B) posee una membrana semipermeable que permite la entrada de líquido y evita la salida de sustancias como el principio activo, la cual no está de ninguna manera presente en la forma de dosificación de la presente invención;

(C) libera el medicamento 4 a 6 horas después de haber entrado en contacto con el fluido intestinal, y tarda 1 a 2 horas en liberar todo el principio activo, mientras que la presente invención se disuelve en un 90% en menos de 1 hora en pH ácido;

(D) posee componentes y porcentajes de estos componentes diferentes a los incluidos dentro de la forma de dosificación de la invención, por ejemplo sin emplear lactosa monohidratada dentro del núcleo de la forma farmacéutica, la cual siempre se encuentra en la forma de dosificación de la invención.

Sumado a todo lo anterior, ninguno de los ejemplos específicos de formulaciones revelados en las columnas 7 a 9 de D1 incluye mesilato de saquinavir, y dicho documento solo hace una alusión general a que el sistema allí revelado es adecuado para la liberación en el colon de inhibidores de proteasas, por ejemplo aquellas empleadas para la profilaxis y tratamientos de infecciones virales como el VIH, sin referirse de forma particular a ninguno de dichos inhibidores y mucho menos al saquinavir (columna 6, líneas 54 a 61, D1).

En vista de todo lo anterior, la persona versada en la materia enfrentada al problema de buscar una forma de dosificación farmacéutica que permita un alto contenido de mesilato de saquinavir, pero manteniendo una buena biodisponibilidad del principio activo, no tomaría de ninguna manera como base las enseñanzas de D1, toda vez que este documento busca solucionar un problema diferente.

De otra parte, aún cuando dicha persona versada en la materia partiera de las enseñanzas de D1 no obtendría una forma de dosificación que incluyera 60 a 80% de mesilato de saquinavir, 4 a 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona y 3 a 10% de lactosa monohidratada, como la que es objeto de la presente invención.

Como consecuencia de lo anterior, es evidente que el citado documento D1 no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4.2. Documento WO 9912527 (D2).

Por su parte, el documento D2 se refiere a formas de dosificación las cuales incluyen un sistema osmótico, y comprenden en general una composición administrable de forma oral que incluye una dosis de un medicamento y un portador polimérico; una membrana que rodea la composición terapéutica, la cual consiste en un polímero permeable al paso de un fluido, un plastificante, un surfactante y un aglutinante; y una salida en la membrana que permite la liberación del medicamento en una velocidad de liberación sostenida por un periodo extendido de tiempo (ver reivindicación 1, página 37, líneas 3 a 10 D2).

Al igual que en el caso anterior, el citado documento D2 difiere significativamente de la presente invención desde el problema al cual están dirigidos hasta las características técnicas del sistema revelado.

En primer lugar, el documento D2 pretende resolver los problemas que se presentan en los sistemas de liberación existentes en el estado del arte, los cuales no liberan toda la dosis de medicamento requerida, por lo que en muchos casos se emplea en sobre dosis para cubrir la deficiencia de liberación. Sin embargo, dichas sobre dosis pueden acarrear una descarga súbita del principio activo que conlleve a una sobre medicación y efectos colaterales indeseados (páginas 2 y 3 de D2).

Por su parte, como se discutió en el numeral anterior de este mismo escrito, la presente invención está dirigida a resolver el problema de tener una forma de dosificación oral de mesilato de saquinavir, la cual posea un alto contenido de principio activo pero mantenga su biodisponibilidad, dada la alta hidrofobicidad del saquinavir.

Consecuentemente, el documento D2 está enfocado en resolver un problema completamente distinto al solucionado por la solicitud en estudio.

Ahora bien la forma de solucionar dicho problema es también diferente. El documento D2 (ver figura siguiente) emplea una membrana semipermeable (12), que posee una salida (13) y que rodea la formulación del principio activo (15), la cual a su vez comprende un portador osmopolimérico (16) y un aglutinante cohesivo (17).

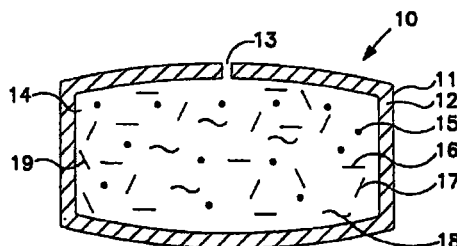


FIG. 2

Adicionalmente, el sistema revelado en D2 busca liberar de manera controlada y sostenida el medicamento por un periodo de tiempo prolongado, tal como es claro de la figura 7 de dicho documento, donde una dosis de 30 mg es liberada en un periodo de 24 horas:

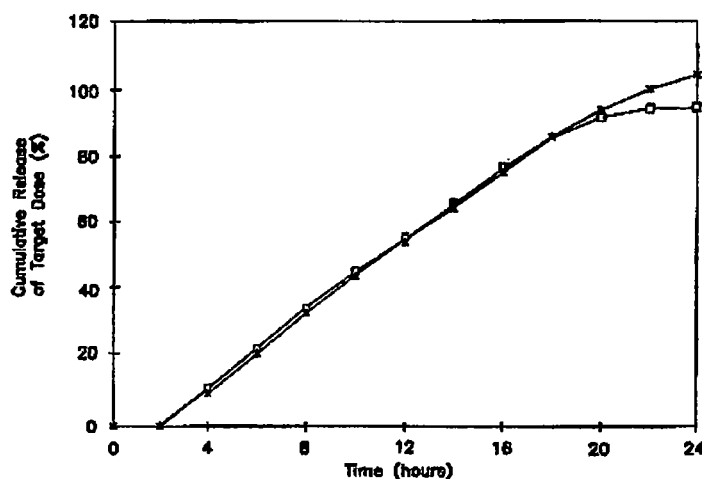


FIG. 7

Por su parte, la presente invención busca una forma de dosificación que se disuelva lo más rápido posible permitiendo una mejor biodisponibilidad del principio activo, sin emplear de ninguna manera una membrana polimérica o un portador osmopolimérico.

Dicha disolución rápida y reproducible de la forma de dosificación oral de la invención fue demostrada a través de los ya mencionados ensayos de solubilidad ilustrados en las figuras 1 a 7 de la descripción de la solicitud.

Así, tal como se observa en la figura 2 de dicha descripción, la forma de dosificación farmacéutica no pretende liberar de manera sostenida el principio activo por un periodo prolongado de tiempo, sino que en aproximadamente 40 minutos el 90% de la forma de dosificación ha sido disuelta.

Por otro lado, el Señor Examinador señala que D2 revela núcleos con altas dosis de principio activo (650 mg), mencionando de forma específica el saquinavir o sus sales en forma micronizada y otros auxiliares farmacéuticos, lo que conduciría de forma evidente a la presente invención.

Sobre este particular, me permito llamar la atención a ese despacho al hecho que la forma de dosificación de la presente invención no sólo incluye dosis altas de principio activo, sino que este se encuentra en un alto porcentaje dentro de la formulación. Es decir, **no es el valor numérico de la cantidad de saquinavir la característica fundamental de la invención, sino que este constituye entre el 60 y el 80% en peso del núcleo de la forma de dosificación.**

Contrario a esto, las formulaciones reveladas en D2 no indican específicamente hasta que porcentaje máximo de principio activo contienen los núcleos, y los ejemplos específicos revelados en las páginas 24 a 35 de dicho documento muestran composiciones principalmente de nifedipina en la cuales el principio activo constituye el 20,15% en peso del núcleo central (ver ejemplos 1, 3 y 4 de D2).

Sumado a lo anterior, **ninguno de los mencionados ejemplos específicos de D2 incluye el mesilato de saquinavir** sino que estos se relacionan con compuestos variados que van desde bloqueadores del canal de calcio (nifedipina) hasta hipercolestéricos como la pravastatina, pasando por antimigrañosos como sumatriptan.

En relación con lo anterior, me permito señalar que la única mención que hace el documento D2 del saquinavir es dentro de una lista de 54 posibles medicamentos (página 13, líneas 1 a 11, D2) los cuales incluyen principios activos con diversas aplicaciones que van desde hipertensivos (captopril) hasta agonistas del receptor de dopamina para el tratamiento del mal de Parkinson (pergolida).

Como consecuencia de lo anterior, el documento D2 no se refiere de ninguna manera al posible problema de la baja solubilidad del saquinavir, ni a que una forma de dosificación oral que contenga específicamente 60 a 80% de mesilato de saquinavir, 4 a 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona y 3 a 10% de lactosa monohidratada, como la que es objeto de la presente invención, proporcionaría una alta biodisponibilidad y brindaría la posibilidad de suministrar altas dosis del principio activo.

Por lo tanto, es evidente que la persona versada en la materia no podría obtener el objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de D2 y por lo tanto dicho documento no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

4.3. Combinación de D1 y D2.

Como se discutió anteriormente en este mismo memorial, el Señor Examinador señala que la persona versada en la materia combinaría de manera evidente las enseñanzas de D1 y D2 y obtendría de dicha combinación la forma de dosificación oral objeto de la presente solicitud.

A este respecto me permito señalar que las diferencias existentes entre la materia revelada en los documentos D1 y D2 y la presente invención hacen que dicha persona versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de dichos documentos, no pudiera obtener de ninguna manera el objeto de la solicitud en estudio.

En primer lugar los dos documentos citados están enfocados a problemas distintos entre sí y diferentes al que resuelve la presente invención.

Como se discutió anteriormente, la solicitud en estudio provee una forma de dosificación oral de saquinavir que posee una alta cantidad de principio activo y al mismo tiempo brinda una alta biodisponibilidad de este. Este hecho se constituye en un gran aporte dentro del campo técnico de la invención toda vez que el saquinavir es una molécula muy hidrofóbica, clasificada como una molécula clase 4 en la Clasificación Biofarmacéutica (BCS), la cual tiene baja solubilidad y baja permeabilidad:

	High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	CLASS 1 High Solubility Extensive metabolism (Rapid dissolution and $\geq$ 70% metabolism for Biowaiver)	CLASS 2 Low solubility Extensive metabolism
Poor metabolism	CLASS 3 High solubility Poor metabolism	CLASS 4 Low solubility Poor metabolism

Por lo tanto, se constituye en todo un desafío para el científico farmacéutico crear una forma de dosificación sólida que brinde suficiente absorción del medicamento para alcanzar niveles eficaces en sangre. Este reto es particularmente difícil cuando se requiere una alta dosis de una molécula como el saquinavir y el total de excipientes debe permanecer tan bajo como sea posible para que el tamaño de las tabletas no impida el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

En este sentido, la presente invención resuelve este reto a través de la forma de dosificación oral objeto de la invención, la cual emplea el medicamento micronizado con una alta carga por tableta y mantiene simultáneamente buenas propiedades de disolución, permitiendo al medicamento alcanzar niveles eficientes en los pacientes. Así, la forma de dosificación de la presente invención provee mesilato de saquinavir micronizado en alta dosis con un perfil de disolución rápido y altamente reproducible, que soluciona los problemas del arte previo, ya que evita la aglomeración del medicamento micronizado y permite tener un núcleo central con más del 60% en peso de principio activo.

Como se discutió anteriormente, dicha forma de dosificación oral de la presente invención está constituida específicamente por 60 a 80% de mesilato de saquinavir, 4 a 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa

sódica y crospovidona y 3 a 10% de lactosa monohidratada, como es claro a partir de la reivindicación 1 modificada, y pose un perfil de disolución rápido y reproducible a pH ácido (pH= 3,0), el cual se ilustra en la figuras 1 a 7 de la descripción de la solicitud.

De otra parte, como se analizó en el numeral 4.1 del presente escrito, el documento D1 está dirigido a un sistema de liberación de medicamentos en el colon, el cual emplea tres secciones, un recubrimiento entérico externo, insoluble en pH ácido, una membrana semipermeable que permite la entrada del fluido intestinal, una vez el recubrimiento entérico ha sido disuelto, y un núcleo central que posee agentes de hinchamiento que retienen el fluido intestinal aumentando su tamaño y haciendo posteriormente que la membrana semipermeable se reviente liberando el medicamento (4 a 6 horas después de que el recubrimiento entérico se ha disuelto), el cual tarda de entre 1 y 2 horas en ser disuelto completamente.

Por su parte, el documento D2 revela un sistema de liberación osmótica de medicamentos que emplea una membrana semipermeable y una salida dentro de dicha membrana para permitir la liberación controlada y sostenida del medicamento por un largo periodo de tiempo.

Consecuentemente, dado que D1 y D2 resuelven problemas diferentes al solucionado por la presente invención, la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer formas de dosificación sólida de saquinavir con alto contenido de principio activo y alta biodisponibilidad, ni siquiera tomaría como punto de partida las enseñanzas de D1 o D2 toda vez que estos documentos son totalmente silenciosos respecto a este problema y a una posible manera de solucionarlo (D1 busca liberar medicamentos en el colon -es decir a pH ligeramente ácido y después de más de 4 horas de la ingesta de la forma de dosificación-, y D2 proporciona una liberación controlada y sostenida del medicamento por un periodo prolongado de tiempo).

Ahora bien, aún si la persona versada en la materia combinara las enseñanzas de estos dos documentos **de ninguna manera podría obtener la presente invención.**

En este sentido, me permito resaltar que, tanto D1 como D2, emplean una membrana semipermeable polimérica que recubre el núcleo central del medicamento y que permite la entrada de fluido pero no la salida del principio activo. Por lo tanto, al combinar las enseñanzas de estos dos documentos dicha persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para no emplear dicha membrana polimérica, toda vez que la consideraría como indispensable en la presentación del medicamento al organismo.

Contrario a esto, la presente invención revela una forma de dosificación oral que no posee de ninguna manera una membrana polimérica, y el único recubrimiento que ha sido considerado (el cual es completamente opcional como es claro a partir del capítulo reivindicatorio) es un recubrimiento tipo película acuoso el cual está constituido por materiales solubles en ácido o dispersables en medio acuoso como son hidroxipropilcelulosa, talco, dióxido de titanio y amarillo y rojo de óxido de hierro (página 16, líneas 10 a 21, descripción de la presente solicitud).

Sumado a lo anterior, ninguno de los documentos D1 y D2 enseña un núcleo central con específicamente los mismos componentes y en las mismas proporciones que los empleados en la forma de dosificación de la presente invención y mucho menos una formulación en la cual el principio activo esté presente en una concentración superior al 60% en peso del núcleo central (los ejemplos 1 a 3 de D1 poseen un porcentaje de principio activo de 40 y 42% y los de D2 de 20.15%).

De esta manera, aún cuando D1 y D2 mencionan de forma general algunos de los componentes de la forma de dosificación oral objeto de la presente solicitud, ninguno de ellos indica o sugiere que si se tiene específicamente más de 60% de mesilato de saquinavir, con ciertas cantidades de un aglutinante, un desintegrante y un portador particulares se tendría un perfil de disolución rápida y reproducible del medicamento, permitiendo así una alta biodisponibilidad y una dosis superior en una sola toma.

Dentro de este marco de ideas me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Consecuentemente, dado que a partir de los documentos D1 y D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" una forma de dosificación oral que comprenda específicamente del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado, del 4% al 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante farmacéuticamente aceptable seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 3 a 10% de lactosa monohidratada, ni mucho menos a partir de estos documentos se tiene "certeza clara y manifiesta" de que dicha forma de dosificación proporcionaría un perfil de disolución del medicamento rápido y reproducible y con esto una mayor biodisponibilidad, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden afectar de ninguna manera el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. **CONCLUSIÓN.**

Finalmente, me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, este es totalmente claro al reclamar la forma de dosificación oral objeto de la presente solicitud.

Por su parte, el análisis expuesto en el presente memorial con respecto a los documentos D1 y D2 estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no obtendría de manera obvia dicha forma de dosificación de la invención a partir de sus enseñanzas, toda vez que dichos documentos están dirigidos a solucionar problemas diferentes; ambos incluyen una membrana semipermeable en los sistemas allí revelados, la cual no está de ninguna manera presente en la forma de dosificación de la invención; y ninguno de ellos se refiere específicamente a una composición que comprenda mesilato de saquinavir en una concentración mayor al 60% en peso del núcleo y mucho menos con específicamente los componentes y en las proporciones incluidas dentro de dicha forma de dosificación de la presente solicitud.

Consecuentemente, dicho análisis ha demostrado de forma irrefutable que la presente solicitud conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar:

(1) Copia de las páginas **22 a 25** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **18** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

(2) Copia de la portada y la página 861 del libro Gennaro, A Editor "*Remington: The Science and practice of Pharmacy*" 20th edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000, referenciado en el texto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

245

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

19 MAYO 2010
Bogotá D.C.

ALICIA LLOREDA RICAURTE PRESENTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación farmacéutica oral unitaria sólida de saquinavir mesilato que contiene del 60% al 80% de saquinavir mesilato micronizado, basado en sal mesilato, del 4% al 8% de polivinilpirrolidona, 4 a 10% de un desintegrante seleccionado de croscarmelosa sódica y crospovidona, y de 3 a 10% de lactosa monohidratada, en la que cada porcentaje se refiere al peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica.

2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que el saquinavir mesilato constituye del 70% al 75% del peso del núcleo de la forma de dosificación farmacéutica.

3. La forma de dosificación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica esta presente en una cantidad de 200 mg a 700 mg, calculada como saquinavir base libre.

4. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 3, en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica está presente en una cantidad de 250 mg a 700 mg, calculada como saquinavir base libre.

5. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 4, en la que el saquinavir mesilato en la forma de dosificación farmacéutica esta presente en una cantidad de 500 mg, calculada como saquinavir base libre.

6. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 5, en la que la lactosa monohidratada tiene un tamaño de partícula de 30 micras a 200 micras.

7. La forma de dosificación según la reivindicación 6, en la que la lactosa monohidratada tiene un tamaño de partícula de 100 micras a 150 micras.

8. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 7, que contiene además celulosa microcristalina.

9. La forma de dosificación según la reivindicación 8, en la que la celulosa microcristalina esta presente en una cantidad comprendida entre el 5% y el 20% del peso del núcleo.

10. La forma de dosificación según la reivindicación 1 a 9 en la que la forma de dosificación contiene además un lubricante.

11. La forma de dosificación según la reivindicación 10, en la que el lubricante es el estearato magnésico.

12. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que el núcleo de la forma de dosificación farmacéutica consiste en una mezcla de un granulado y un extra-granulado, en la que dicho granulado contiene el saquinavir mesilato micronizado, el aglutinante, el excipiente y el desintegrante y el extra-granulado contiene un desintegrante, en la que la proporción entre el desintegrante del granulado y el desintegrante del extra-granulado se sitúa entre 3:1 y 1:1.

13. La forma de dosificación según la reivindicación 12, que contiene además un lubricante, que se incorpora al extra-granulado del núcleo.

14. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 13, que se elige entre el grupo formado por una tableta, una cápsula y un capuchón.

15. La forma de dosificación según las reivindicaciones 1 a 14, que tiene un peso comprendido entre 400 mg y 1,5 g.

16. La forma de dosificación farmacéutica oral sólida unitaria según las reivindicaciones 1 a 15, en la que el saquinavir mesilato está en forma cristalina.

17. Un proceso para fabricar una forma de dosificación farmacéutica sólida oral según las reivindicaciones 1 a 16, que consiste en micro-granular una mezcla de saquinavir mesilato micronizado, un aglutinante soluble en agua farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un desintegrante farmacéuticamente activo y después en moler.

18. Un proceso según la reivindicación 17, que consiste en las etapas siguientes:

- a) Se mezcla el saquinavir mesilato micronizado en una cantidad de 200 mg a 800 mg (calculado como base libre) por dosis unitaria con un excipiente hidrófilo y un desintegrante en un granulador de alto cizallamiento,
- b) Se pulveriza o se añade lentamente una solución acuosa del aglutinante a la mezcla pulverulenta de la etapa (a) al tiempo que se mezcla para lograr el punto final óptimo del granulado,
- c) se desapelmaza el granulado húmedo de la etapa (b) para lograr un granulado uniforme,
- d) se seca el granulado húmedo de la etapa (c) en una estufa de aire forzado entre 40° y 50°C o en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 50° a 60°C hasta que la humedad residual del granulado se sitúe dentro del intervalo del 1,5 al 2%,
- e) se muele el granulado seco de la etapa (d),

that water alone can be used as the granulating solution. The same amount of binder in solution will be more effective than if it were dispersed in a dry form and moistened with the solvent. By the latter procedure, the binding agent is not as effective in reaching and wetting each of the particles within the mass of powders. Each of the particles in a powder blend has a coating of adsorbed air on its surface, and it is this film that must be penetrated before the powders can be wetted by the binder solution. After wetting, a certain period of time is necessary to dissolve the binder completely and make it completely available for use. Since powders differ with respect to the ease with which they can be wetted and their rate of solubilization, it is preferable to incorporate the binding agent in solution. By this technique it often is possible to gain effective binding with a lower concentration of binder.

The direct-compression method for preparing tablets (see page 869) requires a material that is not only free-flowing but also sufficiently cohesive to act as a binder. This use has been described for a number of materials including microcrystalline cellulose, microcrystalline dextrose, amylose, and polyvinylpyrrolidone. It has been postulated that microcrystalline cellulose is a special form of cellulose fibril in which the individual crystallites are held together largely by hydrogen bonding. The disintegration of tablets containing the cellulose occurs by breaking the intercrystallite bonds by the disintegrating medium.

STARCH PASTE—Corn starch is used widely as a binder. The concentration may vary from 10 to 20%. It usually is prepared as it is to be used, by dispersing corn starch in sufficient cold purified water to make a 5 to 10% w/w suspension and warming in a water bath with continuous stirring until a translucent paste forms. It has been observed that during paste formation, not all of the starch is hydrolyzed. Starch paste then is not only useful as a binder, but also as a method to incorporate some disintegrant inside the granules.

GELATIN SOLUTION—Gelatin generally is used as a 10 to 20% solution; gelatin solutions should be prepared freshly as needed and used while warm or they will solidify. The gelatin is added to cold purified water and allowed to stand until it is hydrated. It then is warmed in a water bath to dissolve the gelatin, and the solution is made up to the final volume on a weight basis to give the concentration desired.

CELLULOSIC SOLUTIONS—Various cellulose derivatives have been used as binders in solution form. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) has been used widely in this regard. Typical of a number of cellulose derivatives, HPMC is more soluble in cold water than hot. It also is more dispersible in hot water than cold. Hence, to obtain a good, smooth gel that is free from lumps or fishy eyes, it is necessary to add the HPMC in hot, almost boiling water and, under agitation, cool the mixture down as quickly as possible, as low as possible. Other water-soluble cellulose derivatives such as hydroxyethylcellulose (HEC) and hydroxypropylcellulose (HPC) have been used successfully in solution as binders.

Not all cellulose derivatives are soluble in water. Ethylcellulose can be used effectively when dissolved in alcohol or as a dry binder that then is wetted with alcohol. It is used as a binder for materials that are moisture-sensitive.

POLYVINYLPIRROLIDONE—PVP can be used as an aqueous or alcoholic solution, and this versatility has increased its popularity. Concentrations range from 2% and vary considerably.

It will be noted that binder solutions usually are made up to weight rather than volume. This is to enable the formulator to determine the weight of the solids that have been added to the tablet granulation in the binding solution. This becomes part of the total weight of the granulation and must be taken into consideration in determining the weight of the compressed tablet, which will contain the stated amount of the therapeutic agent.

As can be seen by the list of binders in this chapter, most modern binders used in solution are polymeric. Because of this, the flow or spreadability of these solutions becomes important

when selecting the appropriate granulating equipment. The rheology of polymeric solutions is a fascinating subject in and of itself and should be considered for these materials.

Lubricants

Lubricants have a number of functions in tablet manufacture. They prevent adhesion of the tablet material to the surface of the dies and punches, reduce interparticle friction, facilitate the ejection of the tablets from the die cavity, and may improve the rate of flow of the tablet granulation. Commonly used lubricants include talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils, and polyethylene glycol (PEG). Most lubricants, with the exception of talc, are used in concentrations below 1%. When used alone, talc may require concentrations as high as 5%. Lubricants are in most cases hydrophobic materials. Poor selection or excessive amounts can result in *waterproofing* the tablets, resulting in poor tablet disintegration and/or delayed dissolution of the drug substance.

The addition of the proper lubricant is highly desirable if the material to be tableted tends to stick to the punches and dies. Immediately after compression, most tablets have the tendency to expand and will bind and stick to the side of the die. The choice of the proper lubricant will overcome this effectively.

The method of adding a lubricant to a granulation is important if the material is to perform its function satisfactorily. The lubricant should be divided finely by passing it through a 60- to 100-mesh nylon cloth onto the granulation. In production this is called *bolting* the lubricant. After adding the lubricant, the granulation is tumbled or mixed gently to distribute the lubricant without coating the particles too well or breaking them down to finer particles. Some research has concluded that the order of mixing of lubricants and other excipients can have a profound effect on the performance of the final dosage form. Thus, attention to the mixing process itself is just as important as the selection of lubricant materials.

These process variables can be seen in the prolonged blending of a lubricant in a granulation. Overblending materially can affect the hardness, disintegration time, and dissolution performance of the resultant tablets.

The quantity of lubricant varies, being as low as 0.1% and, in some cases, as high as 5%. Lubricants have been added to the granulating agents in the form of suspensions or emulsions. This technique serves to reduce the number of operational procedures and thus reduce the processing time.

In selecting a lubricant, proper attention must be given to its compatibility with the drug agent. Perhaps the most widely investigated drug is acetylsalicylic acid. Different talcs varied significantly the stability of aspirin. Talc with a high calcium content and a high loss on ignition was associated with increased aspirin decomposition. From a stability standpoint, the relative acceptability of tablet lubricants for combination with aspirin was found to decrease in the following order: hydrogenated vegetable oil, stearic acid, talc, and aluminum stearate.

The primary problem in the preparation of a water-soluble tablet is the selection of a satisfactory lubricant. Soluble lubricants reported to be effective include sodium benzoate, a mixture of sodium benzoate and sodium acetate, sodium chloride, leucine, and Carbowax 4000. However, it has been suggested that formulations used to prepare water-soluble tablets may represent a number of compromises between compression efficiency and water solubility. While magnesium stearate is one of the most widely used lubricants, its hydrophobic properties can retard disintegration and dissolution. To overcome these waterproofing characteristics, sodium lauryl sulfate sometimes is included. One compound found to have the lubricating properties of magnesium stearate without its disadvantages is magnesium lauryl sulfate. Its safety for use in pharmaceuticals has not been established.

