

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-143299- -00007-0000

Fecha: 2014-04-14 16:57:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.143.299**
Asunto : Solicitud de patente para: **"FORMULACIONES
FARMACÉUTICAS SÓLIDAS DE RAMIPRIL Y BESILATO
DE AMLODIPINO Y SU PREPARACIÓN**
Solicitante : SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Fecha de solicitud : 23 de Agosto de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **285** notificado por fijación en lista el 21 de Enero de 2014.

2. Mediante oficio No. **285** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 14 en vista de los documentos D1: US20080096863 y D2: WO2005120502.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido modificada mediante la especificación de que los excipientes farmacéuticamente aceptable son seleccionados del grupo que consiste de diluyentes, desintegrante, antiadherente, aglutinantes, lubricante y sus mezclas y en donde el pH de la mezcla de excipientes, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3, preferiblemente 6,2 (el soporte se encuentra en la página 10 y en la reivindicación 6 original).
- Las reivindicaciones 2, 3, 6 y 10 han sido eliminadas.
- Se ha añadido una nueva reivindicación 7, la cual se encuentra soportada en la descripción y los ejemplos 1 a 3 de la presente invención.
- Se ha modificado el pliego reivindicatorio de manera que las dependencias se ajustan al nuevo pliego.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida.”

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

A pesar de que no fue elevada una objeción por novedad, con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud, respetuosamente nos permitimos indicar las razones por las cuales los mencionados documentos tampoco afectan este requisito:

A este respecto, atentamente ponemos de presente que el documento D1 divulga una composición que comprende un inhibidor ACE, tal como ramipril, un bloqueador del canal de calcio, tal como besilato de amlodipino, uno o más agentes basificantes y opcionalmente excipientes. Los agentes basificantes son introducidos en la composición de D1 para hacer la composición estable y su característica induce a un pH de la composición que es mayor a 6. En consecuencia, los dos principios activos ya no requieren ser separados físicamente con el fin de evitar la degradación. Dos modalidades son divulgadas para la composición de D1:

- Ambos principios activos son granulados junto con excipientes, dichos gránulos son opcionalmente mezclados con excipientes y la mezcla se rellena en cápsulas, o
- El besilato de amlodipino se granula con excipientes, los gránulos resultantes se recubren con ramipril, dichos gránulos son opcionalmente mezclados con excipientes y la mezcla se rellena en cápsulas.

La presente reivindicación 1, tal como ha sido modificada, divulga una composición farmacéutica oral de dosis fija sólida estable que comprende ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ramipril en forma de gránulos con recubrimiento está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato, de amlodipino, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados del grupo que consiste de diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en donde el pH de la mezcla de excipiente, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3, preferiblemente 6,2.

La modalidad de D1 en donde los gránulos de besilato de amlodipino son recubiertos con ramipril no puede ser considerado el mismo de la composición de la nueva reivindicación 1. De hecho, en D1 el besilato de amlodipino se encuentra en el interior del gránulo, mientras que en la presente invención el ramipril es el que se encuentra en el interior de los gránulos. Además, en D1 el segundo ingrediente activo, ramipril, es parte del recubrimiento del gránulo y por lo tanto, también es comprimida in dicho gránulo, mientras que en la presente invención, el segundo ingrediente activo, besilato de amlodipino, es extragranular, es decir, no es comprimido en el gránulo. **Como tal, la presente reivindicación 1 es nueva en vista del documento D1.**

Por otro lado, la presente reivindicación 8, tal como ha sido modificada, divulga un proceso que comprende los siguientes pasos:

Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- 1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos;
- 2) secar los gránulos;
- 3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables;
- 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);
- 5) lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
- 6) Comprimir la mezcla en comprimidos

en donde el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en las etapas 1) y 3) del procedimiento se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en el que el pH de la mezcla de excipientes, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

Como se explica anteriormente, D1 no divulga un proceso que forma gránulos de ramipril que son mezclados con una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino. Además, D1 no divulga que la mezcla de excipientes usados en los gránulos y en la matriz extragranular tiene un pH específico seleccionado en el rango muy estrecho de 6,1 a 6,3. **Como tal, la presente reivindicación 8 es nueva en vista de D1.**

En consecuencia, el documento D1 no anticipa como un todo las características técnicas esenciales de la composición y del método objetos de protección tal como se encuentra reivindicado en el nuevo pliego reivindicatorio.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la invención de la presente solicitud de patente es novedosa sobre el documento del estado de la técnica D1 citado por el Examinador.

3.3 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos

atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, es muy importante poner de presente que las diferencias entre la presente reivindicación 1 y el documento D1 son las siguientes:

- La composición de la presente invención comprende gránulos de ramipril y una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino, mientras que la composición de D1 comprende gránulos de besilato de amlodipino que son recubiertos con ramipril;
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados del grupo que consiste de diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas;
- El pH de la mezcla de excipiente, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3, preferiblemente 6,2.

El efecto técnico de estas diferencias es que la composición de la presente invención es muy estable. De hecho, la composición de la presente invención comprende muy pocas impurezas, tales como Impureza D y Ramipril DKP, incluso después de 6 meses a 40°C y 75% de humedad relativa.

El problema técnico resuelto por la invención es el suministro de una composición que comprende besilato de amlodipino y ramipril que es estable en el tiempo y fácil de fabricar.

En la lectura de D1, una persona del oficio normalmente versada en la materia no es incitada a granular ramipril por separado y agregar besilato de amlodipino de manera extragranular ya que el documento D1 divulga específicamente que los dos principios activos no son separados físicamente el uno del otro, pues es el caso en la presente invención. Lo que es más, una persona versada en el oficio estaría fuertemente disuadido de seleccionar el pH de la mezcla de excipiente, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, en el rango muy estrecho de 6,1 a 6,3, ya que D1 no menciona ningún pH para la mezcla de excipientes. Por el contrario, D1 agrega agentes basificantes con el fin de obtener una composición estable que tiene un pH mayor a 6.

Adicionalmente, es importante resaltar que el documento D2 no es capaz de subsanar las deficiencias del documento D1. De hecho, ninguno de estos documentos divulga una composición que comprende tanto besilato de amlodipino como ramipril.

Como tal, estos documentos no son capaces de proporcionar soluciones para evitar la degradación de una composición que comprende ambos principios activos. Lo que es más, ninguno de estos documentos divulga el uso de una mezcla de excipientes en el mismo rango muy estrecho de 6,1 a 6,3 cuando es dispersado en 50 ml de agua purificada.

Como tal, la materia de la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes 2 a 7 son inventivas en vista de la combinación de los documentos D1 y D2.

Por otro lado, resulta también muy importante señalar que las diferencias entre la presente reivindicación 8 y D1 son las siguientes:

- El proceso de la presente invención forma gránulos de ramipril que son mezclados con una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino, mientras que el proceso de D1 forma gránulos de besilato de amlodipino que son recubiertos con ramipril;
- La mezcla de excipientes usados en los gránulos y en la matriz extragranular de la presente invención tiene un pH específico seleccionado de un rango muy estrecho de 6,1 a 6,3, mientras que D1 no divulga ningún pH para sus excipientes.

Así entonces, el efecto técnico de estas diferencias es que el proceso de la presente invención permite la preparación de composiciones muy estables. De hecho, tal como se muestra en los Ejemplos 1, 2 y 3 de la presente solicitud, una composición hecha de acuerdo a la invención con una mezcla de excipientes que tiene un pH de 6,1 a 6,3, preferiblemente 6,2 (Ejemplo 1), comprende mucho menos impurezas después del almacenamiento, que las composiciones con una mezcla de excipientes que tiene un pH por fuera del rango reivindicado, tal como 6,4 (Ejemplo 2) o 6,7 (Ejemplo 3). Como tal, la selección del rango muy estrecho de pH para los excipientes es crucial en la obtención de una composición estable mediante la creación del pH deseado en el microambiente alrededor de los principios activos.

Por lo tanto, el problema técnico resuelto por la invención es el suministro de un proceso para preparar una composición que comprende besilato de amlodipino y ramipril que es estable en el tiempo y fácil para fabricar.

Al realizar la lectura del documento D1, una persona del oficio normalmente versada en la materia no estaría incitada a granular ramipril separadamente y añadir besilato de amlodipino de manera extragranular ya que D1 divulga específicamente que los dos principios activos no son separados físicamente el uno del otro, pues es el caso de la presente invención. Lo que es más, una persona versada en la materia no estaría incitada a seleccionar un pH específico para la mezcla de excipientes en el rango muy estrecho de 6,1 a 6,3 ya que D1 no menciona ningún pH para la mezcla de excipientes. Por el contrario, D1 agrega agentes basificante con el fin de obtener una composición estable que tiene un pH mayor a 6.

En consecuencia, la materia de la reivindicación 8 y las reivindicaciones dependientes 9 a 11 son inventivas en vista del documento D1.

Así entonces, es claro que la materia de invención revelada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva frente a las enseñanzas los documentos D1 y D2 citados toda vez que dichos documentos no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica así como tampoco sugieren los pasos y condiciones del procedimiento para la preparación de la composición farmacéutica y en consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado relacionado con el suministro de una composición que comprende besilato de amlodipino y ramipril que es estable en el tiempo y fácil de fabricar, y adicionalmente el suministro de un proceso para preparar una composición que comprende besilato de amlodipino y ramipril que es estable en el tiempo y fácil para fabricar, tal como lo hace la presente solicitud. Lo anterior, es aún más evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho para el Examen de nivel inventivo: *"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica"*.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, los documentos D1 y D2 no resultan anterioridades válidas capaces de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

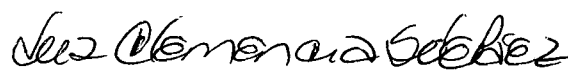
4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 285, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones

Señor Director,



LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-15743-0264-001-7

COLO-15743-0841-001-9

 SGD\SGD\ID-263781\WPC15743

No. M-2014-263781\SGD

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida oral de dosis fija que comprende Ramipril, besilato de amlodipino y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ramipril en forma de gránulos está embebido en una matriz extragranular que comprende besilato de amlodipino, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados del grupo que consiste de diluyente, disgregante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en donde el pH de la mezcla de excipiente, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3, preferiblemente 6,2.

2. La composición según la reivindicación 1 en donde Ramipril representa entre 2,0% y 20% en peso de la composición total, preferiblemente 2,5% o 10% en peso de la composición total.

3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde el besilato de amlodipino representa entre 5% y 10% en peso de la composición total y preferiblemente 7,0%.

4. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la cantidad de ramipril está comprendida entre 2,5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 2,5mg o 10mg.

5. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la cantidad de besilato de amlodipino está comprendida entre 5mg y 10mg del peso total del comprimido, preferiblemente 7mg.

6. La composición sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma de un comprimido en donde el peso total del comprimido está entre 80mg y 100mg, preferiblemente 100mg.

7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados de hidroxí

propil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio.

8. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica oral estable que comprende Ramipril y besilato de amlodipino, en donde el procedimiento comprende las etapas de:

- 1) granular el Ramipril y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, con una disolución acuosa que contiene un aglutinante para formar gránulos;
 - 2) secar los gránulos;
 - 3) mezclar separadamente el besilato de amlodipino con excipientes farmacéuticamente aceptables;
 - 4) mezclar los gránulos de Ramipril de la etapa ii con la mezcla de besilato de amlodipino de la etapa iii);
 - 5) lubricar la mezcla de la etapa iv); opcionalmente después una etapa de pre-lubricación; y
 - 6) Comprimir la mezcla en comprimidos
- en donde el grupo de excipientes farmacéuticamente aceptables usados en las etapas 1) y 3) del procedimiento se seleccionan del grupo que consiste en diluyente, desintegrante, antiadherente, aglutinante, lubricante y sus mezclas y en el que el pH de la mezcla de excipientes, después de la dispersión en 50 ml de agua purificada, es de 6,1 a 6,3 preferiblemente 6,2.

9. El procedimiento de la reivindicación 8 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de hidroxipropil metil celulosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearilfumarato de sodio.

10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9 que además comprende la etapa de recubrir el comprimido y envasarlo en un paquete blister dúplex adecuado.

11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 que comprende la etapa de

- 1) añadir Ramipril como gránulos de Hidroxipropil metil celulosa;

- 1a) Co-tamizar los gránulos de Ramipril con media porción de almidón pregelatinizado;
- 2) Co-tamizar el Besilato de Amlodipino con media porción de celulosa microcristalina;
- 3) Mezclar el material de la etapa 3 con los materiales de la etapa 2 & mezclar durante 20 min en un mezclador hasta alcanzar homogeneidad;
- 3a) Co-tamizar las porciones remanentes de celulosa microcristalina & almidón pregelatinizado a través de una malla # 40;
- 3b) Mezclar la etapa 4 y 5 durante 15 minutos a 18 RPM en un mezclador adecuado;
- 4) Lubricar la mezcla de la etapa 6 usando estearilfumarato de sodio;
- 5) Comprimir la mezcla en comprimidos usando punzones adecuados en una prensa de comprimidos.