

135
391
392

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-053410-00005-0000

Fecha: 2008-07-23 16:24:25 Dep. 2620 NDI CREACIONES
Hoja 11 PATENTE Y II Eje. 379 FASE NACIONAL II
Act 449 RESPUESTA OPOSICION Folios 4

Ref Expediente No. 06-053.410

Solicitud de patente de Invención titulada: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN
MULTIPARTICULADAS DE AZITROMICINA MEJORADAS OBTENIDAS MEDIANTE
PROCEDIMIENTOS DE COAGULACIÓN EN ESTADO FUNDIDO".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

Nuestra Ref.: P2006/000100

**RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACIÓN EN LISTA No. 129 DE
FECHA 25 DE ABRIL DE 2008, OFICIO No. 5464**

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 la doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez, actuando como apoderada de la sociedad PROCAPS S.A.:

1. a- El Opositor establece que las patentes WO03/063833(D1), US5824342 (D2), US4086346 (D3) y US6139872 (D4) afectan la patentabilidad de la presente invención.

El Opositor argumenta que D1 revela procesos para preparar multiparticulados de compuestos de alta o baja solubilidad que incluyen un poloxámero formador de micro-fase lipofílica que comprenden las etapas de: i) formar una mezcla fundida de un ingrediente activo inestable y un portador; ii) tratar dicha mezcla en un atomizador (por ejemplo un disco rotatorio) con el objeto de formar gotitas; iii) enfriar dichas gotas para formar micropartículas. El opositor anota que D1

indica el uso de azitromicina en el anterior procedimiento. Adicionalmente, D1 enseñaría los pasos necesarios, excipientes y dispositivos (ej. aparatos de extrusión) para reducir la degradación de los agentes activos inestables.

De otra parte, el Opositor anota que D2 revela multipartículas que consisten en una suspensión sólida de un sustrato sólido libre de grasa que comprende un ingrediente activo, que no está uniformemente disperso en un vehículo graso sólido (ej. derivado de glicerido), el cual es extruido y posteriormente pasado por un atomizador para formar un multiparticulado. D2 enseña que este proceso es adecuado para procesar agentes sensibles al calor, puesto que el tiempo de calentamiento es reducido.

Así, el Opositor concluye que D1 y D2 destruyen la novedad de la presente invención.

Adicionalmente, el Opositor argumenta que D3 revela procesos para manufacturar materiales multiparticulados de agentes sensibles al calor, tales como fenacetina, donde el proceso comprende la fusión de la fenacetina usando un extrusor de tornillo, atomizar la mezcla extruida y solidificar el mutiparticulado empleando un gas o un líquido. D4 muestra un proceso para formar un multiparticulado que comprende la formación de una mezcla extruida a través de una boquilla para formar partículas, y el enfriamiento de dichas partículas con un líquido tal como nitrógeno.

De acuerdo con lo anterior el Opositor concluye que la presente invención se deriva evidentemente de la combinación de D3 y D4 con D1 y D2.

b- i) En primer lugar, debo aclarar que el objeto de la presente invención es un proceso de fusión-coagulado para la manufactura de multiparticulados de azitromicina, en el cual, los excipientes y condiciones de proceso son seleccionados con el fin específico de reducir la formación de esteres de azitromicina.

El proceso anteriormente mencionado comprende las etapas de: i) formar una mezcla fundida en un extrusor la cual comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable; ii) tratar dicha mezcla en un atomizador (por ejemplo un disco rotatorio) con el objeto de formar gotitas; y iii) coagular dichas gotas para formar multiparticulados.

El proceso reclamado presenta diversas ventajas deseables en el campo de la tecnología farmacéutica, como por ejemplo, la encapsulación total de la azitromicina por el vehículo en multiparticulados, eliminando así el contacto con otros excipientes. Adicionalmente, este proceso proporciona una distribución de tamaño de partícula más constante, puesto que la tensión superficial durante la atomización forma partículas esféricas de tamaño uniforme. Finalmente,

mediante el uso de éste procedimiento se reduce el tiempo en el que el fármaco se encuentra fundido y se disminuye el riesgo de que el multiparticulado se aglomere.

ii) Ahora bien, en relación con la objeción de novedad propuesta por el Opositor, debo anotar que D1 se refiere a una dispersión amorfa para aumentar la biodisponibilidad de fármacos con baja solubilidad (azitromicina no es un fármaco poco soluble). La Reivindicación 1 se refiere a un proceso para hacer un multiparticulado que proporciona azitromicina embebida en una matriz para generar una formulación de liberación controlada. D1, por su parte, no incluye una mezcla fundida que comprenda azitromicina. Adicionalmente es importante resaltar que el proceso de la presente invención no genera una dispersión amorfa. De acuerdo con lo anterior la presente invención es nueva en relación con lo divulgado en D1.

iii) D2 se refiere a un proceso "flash flow" que es diferente a una mezcla fundida. D2 describe una suspensión sólida de un sustrato sólido en una grasa sólida (ver columna 1, líneas 11-15). En D2, el proceso flash flow es usado para obtener un "soloide", es decir, el material no es fundido para obtener una mezcla líquida, tal como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención. Esto se evidencia además en el hecho que D2 describe que su proceso se lleva a cabo por debajo del punto de fusión del material (ver columna 3, línea 44), mientras que contrariamente, para formar una mezcla fundida se requiere una temperatura superior al punto de fusión del vehículo (página 12, líneas 20 y 21 de la Descripción). Además, D2 distingue específicamente su proceso de un proceso de fusión-coagulación y anota de manera específica que dicho proceso supera los problemas asociados a procesos de fusión-congelamiento (ver columna 2, líneas 3-4 y columna 3, líneas 11-14). Por lo tanto, queda completamente claro que éstos son procesos diferentes y en ese sentido, la Reivindicación 1 es nueva en relación con lo divulgado en D2.

iv) En cuanto a D3, este documentó se refiere específicamente a fenacetina. Dicho documento revela la fusión de fenacetina por sí misma en un proceso de granulación (formando partículas más grandes) y no revela una mezcla fundida de azitromicina y una matriz vehículo (ej, una sal farmacéuticamente aceptable en la Reivindicación 1). El proceso de D3 es muy diferente al divulgado en la presente solicitud, pues su propósito es generar granulados (partículas grandes), mientras que el proceso reivindicado crea un multiparticulado de liberación controlada. De acuerdo con esto, la Reivindicación 1 es nueva en relación con lo divulgado en D3.

102
394
395

v) De manera similar a D3, D4 se refiere a un granulado. Sin embargo, D4 hace referencia a un granulado de vitaminas y no enseña el uso de azitromicina junto con un vehículo en un proceso con el reclamado en la Reivindicación 1.

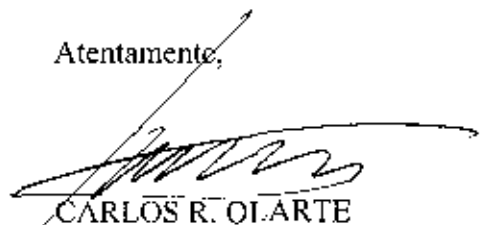
Por lo anterior, queda claro que ninguno de las referencias citadas anticipa la presente invención y por lo tanto la misma es nueva en relación con el estado del arte citado por el Opositor.

vi) En respuesta a la objeción de falta de nivel inventivo interpuesta por el Opositor, me permito reiterar que los procesos divulgados en los documentos citados son muy diferentes del proceso reivindicado en la presente invención. Esto se evidencia en cómo los objetivos de cada una de las referencias citadas son muy diferentes al propósito de la presente invención. En vista de las diferencias sustanciales entre cada uno de los documentos citados y el proceso específico objeto de la presente invención, es claro que no existe sugerencia en el estado del arte citado que pudiera conducir a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar justamente el proceso de la presente invención.

Adicionalmente, del estudio cuidadoso de cada una de las referencias citadas por el Opositor se encuentra que ninguna de ellas revela o siquiera sugiere un proceso para formular la azitromicina en forma de multiparticulado mediante: a) la formación una mezcla fundida en un extrusor la cual comprende azitromicina y un vehículo farmacéuticamente aceptable; b) el tratamiento de dicha mezcla en un atomizador (por ejemplo un disco rotatorio) con el objeto de formar gotitas; y c) la coagulación de dichas gotas para formar multiparticulados de azitromicina que comprenden entre 20-75% de azitromicina y 25-80% del vehículo. Adicionalmente, nada en el arte previo citado por el Opositor sugiere que el vehículo usado en la formulación de multiparticulados que contienen azitromicina no debe contener ácido y/o sustituyentes tipo éster (carboxílico, sulfónico, fosfórico o sus ésteres).

2. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Opositor han sido desvirtuadas y por consiguiente, solicito respetuosamente que se proceda a efectuar el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado

CARLOS R. OLARTE

Apoderado

ASUNTO	Radicación	06 - 53410
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	399 265

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB2004/003839		
Fecha de Presentación Interna.	2004/11/22		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 93 a 197 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 198 a 201 como se radicó inicialmente

Oposiciones: Folios 256 a 265

Nombre(s) del opositor(es): PROCAPS S.A.

Prioridad: Fecha: 2003/12/04, país: US, número: 60/527,244

Respuesta del solicitante: Folios: 391 a 394

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Formas de dosificación multiparticuladas de azitromicina mejoradas obtenidas mediante procedimientos de coagulación en estado fundido. Número de folio: 1

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de procesos de coagulación fundida para la formación de multipartículas de azitromicina (9a-aza-

9a -metil-9-deoxo-9a – homoeritromicin A), sin los efectos adversos de la administración oral a altas dosis

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un extruder como método efectivo para preparar la azitromicina fundida, el material hidrofóbico y el surfactante, donde los excipientes y las condiciones del proceso se han escogido de tal forma que se reduzca la formación de esteres de eritromicina, lo cual resulta en un alto grado de pureza en la forma de dosificación multiparticulada

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 9/16

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Una vez revisado el capítulo reivindicatorio esta dependencia encuentra:

- Reivindicación 2: Reivindicación independiente que solamente se diferencia de la 1 porque la concentración de esteres de azitromizina es menos del 1%, lo cual intenta definir la solicitud como un resultado a esperar. Por lo tanto se recomienda eliminarla del capítulo reivindicatorio a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho

4. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

Después de la lectura de los argumentos presentados por parte de la oposición así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada se fundamenta en que el documento **WO03063833 (D1)** enseña un proceso para preparar multipartículas de un fármaco (azitromicina pag 38 ln 8) con alta y baja solubilidad, con concentración de un polímero tal como un poloxámero y un material formador de microbase lipofílico (derivado de glicérido) que comprende los pasos de formar una mezcla fundida con un fármaco inestable y un portador (pag 21-22) , entregando a medios de atomización (disco rotativo pag 23) para conformar gotas de dicha mezcla y enfriar para conformar micropartículas, enseña (pag 21 –22, 27) el orden para reducir la degradación, los excipientes, los diseños de extrusión y que por lo tanto la solicitud no es novedosa; y que el documento **US5824342 (D2)** enseña (columna 8, 17 – 19) multipartículas que consisten en una suspensión sólida de un sustrato sólido no graso que comprende un ingrediente activo, donde el sustrato no graso y el activo están dispersos no uniformemente en un portador sólido no graso el cual puede ser un derivado glicérido, donde la mezcla fue extruida (col 18), procesada a través de un atomizador para obtener multipartículas de grasa solidificada a temperatura ambiente. Enseña que dichos procesos son admisibles para sustancias sensibles al calor (col 3). Enseña que para evitar largas exposiciones a excesiva temperatura la velocidad del proceso se incrementa para acelerar el ingreso a la extrusión (col 18) y que por lo tanto la solicitud no es novedosa; y que los documentos **US4086346 (D3)** enseña (col 4 – 5) un método de manufactura multipartículas térmicamente sensibles, que comprende fundir la fenacetina con un extrusor, atomizar, solidificar las micropartículas con un gas o líquido y **US6139872 (D4)** enseña (col 8 – 9, ej 6 y reivindicaciones) un proceso de extrusión para micropartículas que comprende formar una mezcla, atomizarla, enfriar las partículas y por lo tanto al combinar los dos últimos documentos con

D1 y D2 es posible deducir el proceso reivindicado y, por ende, la solicitud pretendida carece de nivel inventivo.

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones que el proceso reclamado presenta diversas ventajas deseables en el campo de la tecnología farmacéutica como por ejemplo, la encapsulación total de la azitromicina por el vehículo en multiparticulados, eliminando así el contacto con otros excipientes, proporciona una distribución de tamaño de partícula más constante puesto que la tensión superficial durante la atomización forma partículas de tamaño uniforme, reduciendo así el tiempo en que el fármaco se encuentra fundido y se disminuye el riesgo de que el multiparticulado se aglomere.

D1 no enseña una mezcla fundida que comprenda azitromicina y el proceso de la presente invención no genera una dispersión amorfa por lo tanto la solicitud es nueva.

D2 se refiere a un proceso flash flor que es diferente a una mezcla fundida. Describe una suspensión sólida de un sustrato sólido en una grasa sólida (cl 1 ln 11-15). El material en D2 no es fundido para obtener una mezcla líquida tal como la presente invención. Su proceso se lleva a cabo por debajo del punto de fusión del material (col 3 ln 44). Distingue su proceso de un proceso de fusión – coagulación y anota de manera específica que dicho proceso supera los problemas asociados a procesos de fusión congelamiento (col 2 ln 3-4 y cl 3 ln 11-14). Por lo tanto la invención es nueva.

D3 se refiere a la fusión de la fenacetina por si misma en un proceso de granulación (partículas mas grandes) y no revela una mezcla fundida de azitromicina y una matriz vehículo (ej una sal farmacéuticamente aceptable), su propósito es generar granulados (partículas grandes) y no un multiparticulado de liberación controlada, por lo tanto la invención es nueva.

D4 hace referencia a un granulado de vitaminas por lo tanto la invención es nueva.

Con respecto a la objeción por falta de nivel inventivo reitera el solicitante que los procesos reivindicados son muy diferentes ya que los objetivos de cada una de las referencias citadas son muy diferentes al propósito de la presente invención. Por lo tanto es claro que no existe sugerencia que pudiera conducir a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar el proceso reivindicado.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones se demuestra que anterior a la fecha de prioridad reivindicada, el estado de la técnica muestra de manera clara la previa existencia de los elementos que conforman el proceso reivindicado, es decir, Formar una mezcla en un extrusor en estado fundido, Azitromicina como ingrediente activo y vehículo aceptable, Medio de atomización para formar gotas, Coagular para formar multiparticulados. Por lo tanto se puede concluir que la solicitud carece de novedad con respecto a D1.

En conclusión, los documentos D1 a D4 presentados en la oposición son relevantes y se tendrán en cuenta para la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2003/12/04

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO03063833	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF AMORPHOUS DISPERSIONS OF DRUGS AND LIPOPHILIC MICROPHASE - FORMING MATERIALS	2003/08/07

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Reivindicación 1: Procedimiento para formar multiparticulados que comprende:

- formar en un extrusor una mezcla en estado fundido que comprende azitromicina y un vehículo aceptable
- suministrar dicha mezcla en estado fundido a un medio de atomización para formar gotas a partir de dicha mezcla
- coagular dichas gotas para formar multiparticulados.

D₁ enseña (ver folio 274) enseña un proceso para preparar multipartículas de un fármaco (azitromicina pag 38 ln 8) con alta y baja solubilidad, con concentración de un polímero tal como un poloxámero y un material formador de microbase lipofílico (derivado de glicérido) que comprende los pasos de formar una mezcla fundida con un fármaco inestable y un portador (pag 21-22), entregando a medios de atomización (disco rotativo pag 23) para conformar gotas de dicha mezcla y enfriar para conformar micropartículas, enseña también (pag 21-22, 27) el orden para reducir la degradación, los excipientes, los diseños de extrusión

- Los elementos característicos del proceso de la reivindicación 1, habían sido divulgados previamente en el Estado de la Técnica según la tabla siguiente:

TABLA 1	
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁
Formar una mezcla en un extrusor en estado fundido	SI pag 21 - 22, 13, 16, 27 Reiv 3 y 14
Azitromicina como Ingrediente activo y vehículo aceptable	SI pag 38 ln 8

Medio de atomización para formar gotas	SI pag 23 ln 14
Coagular para formar multiparticulados	SI pag 23 ln 14

De manera que el objeto de esta solicitud, tal como aparece en las reivindicaciones 1 - 16, no es nuevo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 03/063833	1-16	NOVEDAD

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
26 FEB. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 423	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--