

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 7
BOGOTA 8, COLO

137
135
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-090492.-00006-0000

Fecha: 2010-05-31 15:41:36 Dep 2020 DIR.NUEVASCR
Fra 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **06090492**
Asunto : Solicitud de patenta para: "**COMPOSICION FARMACEUTICA ESTABLE DE GLIMEPIRIDA CON LIBERACION INMEDIATA Y METFORMINA CON LIBERACION PROLONGADA**".
Solicitante : LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.
Fecha de solicitud : 8 de septiembre de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de conformidad con la sustitución de poder otorgada a mi favor por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al Oficio No. 2982 notificado por fijación en lista del **4 de Marzo de 2010**.

2. Mediante el Oficio No. 2982 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Con respecto a la solicitud:

Su Despacho enuncia:

- "Los términos "biguanida" y "sulfonilurea" de las reivindicaciones 1-3, 9, 11 y 13 son muy amplios y pueden comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción".
- "Los términos "povidona K-90" y "opadry claro YS-1-7006" hacen referencia a una marca comercial, se recomienda cambiarlo por su nombre genérico".

138
136

- "Los términos "alrededor de ", "aproximadamente" no delimitan de manera correcta la materia que se pretende proteger".
- "El termino "según las indicaciones recomendadas que se provean", "con la finalidad de compensar la perdida" y "para dar brillo y buen aspecto" son relativos y le restan claridad al procedimiento reivindicado".

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

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 momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 5 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado nuevamente la redacción del capítulo reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Señor Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- Particularmente, ahora en la reivindicación 1 se especifica que (i) la biguanida se selecciona del grupo que consiste de metformina, fenformina y buformina y (ii) la sulfonilurea se selecciona del grupo que consiste de glimepirida, glipizida, gliburida, glibornurida, glisoxepida, gliclazida, acetohexamida, clopropamida, tolazamida o tolbutamida.
- Adicionalmente, los términos "aproximadamente", "alrededor de", "povidona K-90" y "opadry claro YS-1-7006", objetados por el Señor Examinador, han sido eliminados del nuevo pliego reivindicatorio.
- De la misma manera, las expresiones "según las indicaciones recomendadas que se provean", "con la finalidad de compensar la perdida" y "para dar brillo y buen aspecto", han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, de tal manera que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego es claro, conciso y permite determinar el alcance de la protección reivindicada y compararla frente al estado del arte, de acuerdo con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

139
137

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la prerrogativa otorgada a ese Despacho en el artículo 45 de la Decisión 486 en el sentido de requerir dos o más veces al solicitante para que aclare o complemente su solicitud de patente.

4. Análisis de patentabilidad.

Su Despacho concluye que la novedad de las reivindicaciones 1-3, 5-8, 13 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 4, 9-12 se ven afectadas por el documento WO 2004045622 (D1).

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea poner de presente lo siguiente:

4.1 Novedad.

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486:

*"Artículo 16. - Una invención es nueva cuyo no está 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, por una utilización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".*

Así entonces, para determinar si una invención es novedosa o no, el examinador de patentes debe primero cerciorarse que ésta no se encuentre dentro del estado de la técnica.

El estado de la técnica es el conjunto de conocimientos técnicos dentro del campo de la invención que hayan sido publicados por cualquier medio, antes de la fecha de solicitud de la invención o de la prioridad reivindicada.

Una vez se determina el estado de la técnica, el examinador debe compararlo frente a la invención, elemento por elemento, con el fin de establecer si existe alguna diferencia entre ellos.

La comparación de la invención con el estado de la técnica, de acuerdo con el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención, documento escrito por la Organización Mundial de la Propiedad Industrial (OMPI) para uniformar el estudio de patentes en los países de la Comunidad Andina, debe hacerse de la siguiente forma:

"Se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones.

Si todas las características técnicas de la reivindicación independientemente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas,

40
138

el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva."¹

Así entonces, es claro que para que un documento pueda afectar la novedad de la presente solicitud de patente, dicho documento debe revelar todas las características técnicas reivindicadas en la presente invención. De lo contrario, si se demuestra que existe al menos una (1) característica técnica de la invención que no ha sido divulgada en los documentos citados, la objeción formulada por novedad se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta lo anterior, se expone a continuación el por qué la presente invención posee novedad frente al documento D1, toda vez que se interpretó erróneamente el artículo 16 de la Decisión 486. Veamos:

El documento D1 se refiere a una tableta de administración oral que tiene un sistema de liberación de una droga de manera inmediata, incluyendo glimepirida y de otra droga, incluyendo clorhidrato de metformina, de manera prolongada. La liberación inmediata se logra con partículas del medicamento iguales o menores a 10 micras de diámetro las cuales se aplican en una capa o cobertura de un núcleo donde está el medicamento de liberación prolongada.

En particular, en este documento solo se ejemplifica el proceso para obtener tabletas que contienen 500 mg de clorhidrato de metformina y 2.10 mg de glimepirida (Ver párrafos 0041,0042).

No obstante, las tabletas divulgadas en D1 no contienen un sello intermedio entre la cubierta del primer fármaco y el segundo fármaco. En efecto, en D1 se describe que las partículas de Glimepirida, previamente dispersas en Polisorbato e hidroximetilcelulosa, son rociadas sobre las tabletas de Metformina HCl, mas sin embargo en ninguna parte a lo largo de la descripción de D1 se menciona algún recubrimiento aislante entre la matriz de Metformina HCl y el recubrimiento de Glimepirida.

Así entonces, debido a que únicamente composiciones específicamente nombradas (con todos los componentes/elementos identificados en el mismo documento de la anterioridad y no simples revelaciones genéricas de estas) pueden afectar la novedad de composiciones reivindicadas en una solicitud presentada posteriormente, es claro que el documento D1 no destruye la novedad de las composiciones farmacéuticas reivindicadas en la presente solicitud toda vez que en dicho documento no se menciona un recubrimiento aislante entre la matriz de Metformina HCl y el recubrimiento de Glimepirida y/o nombra explícitamente las

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Yina, OMPI, 2004, Pág. 66.

41
131

composiciones farmacéuticas acá reivindicadas, es decir, como ejemplos precisos.

4.2 Nivel inventivo.

4.2.1 De acuerdo con los artículos 14 y 18 de la Decisión 486:

"Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."(Subrayas fuera del texto)

"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"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)." (Negrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el carácter vinculante que tienen las interpretaciones prejudiciales del Tribunal para el Consejo de Estado y el hecho de que éste último revisa la legalidad de las decisiones adoptadas por su Despacho, consideramos que dicho Manual si resulta relevante para el estudio del nivel inventivo de la presente invención.

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que

147
140

distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

A este respecto, consideramos pertinente poner de presente la cita del tratadista GOMEZ SEGADE, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999, en relación con el significado que la doctrina y la jurisprudencia le han dado a la característica de nivel inventivo.

"Tal y como lo establece GOMEZ SEGADE (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica.".

Teniendo en cuenta el anterior planteamiento sobre lo que debe considerarse nivel inventivo, podemos concluir que una invención solamente cumplirá con este requisito cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado) y además no evidente para alguien del oficio normalmente versado en la materia.

Es así que el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, ha manifestado en reiterada jurisprudencia los elementos que debe tener en cuenta el examinador de patentes para establecer la existencia o no de NIVEL INVENTIVO en una invención:

"El nivel inventivo se configura con referencia a dos elementos que son:

- a) el estado de la técnica y ,
- b) la persona experta en la técnica en cuestión.

El estado de la técnica es el conjunto de elementos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de

676
141

presentación de la patente",

"El experto en la técnica es una figura ficticia a la que se recurre con el propósito de obtener un parámetro objetivo que permita distinguir la actividad verdaderamente inventiva de la que no es. Se tratará de una persona normalmente versada en el ámbito tecnológico a que se refiere el pretendido invento. Su nivel de conocimientos es más elevado en comparación con el nivel de conocimientos del público en general, pero no excede lo que puede esperarse de una persona debidamente calificada. Se busca la figura de un técnico de conocimientos medios, pero no especializados". (Sentencia del 21 de julio de 2000, proferida en el proceso 39-IP-2000, Magistrado Ponente Rubén HERDOIZA MERA).

Asimismo, es importante resaltar que si bien el resultado y/o los medios reivindicados en la invención objeto de análisis pudieran ya haber sido conocidos (estado de la técnica), la invención no necesariamente carecerá de nivel inventivo.

En efecto, se pone de presente que si al momento de efectuar el examen de nivel inventivo de una invención cualquiera, los medios usados para la producción de dicho resultado son conocidos, este solo hecho no permitirá al examinador concluir que la invención carece de nivel inventivo y que por ende no puede ser objeto de patente de invención.

Precisamente esto resulta plenamente concordante con la posición reciente de esa misma Corporación, quien en sentencia del 28 de enero de 2010 en el Expediente No. 2004-00401, siendo Consejero ponente el Dr. Marco Antonio Velilla Moreno, señaló:

"[...] si el inventor para la creación en cuestión, extrajo elementos de anterioridades como componentes para su invento, no afectaría negativamente su altura inventiva, en la medida en que ésta se considere en su combinación y no en cada uno de los elementos extraídos para su estructura, tal como acertadamente lo analiza el Tribunal Andino en la interpretación solicitada e este proceso" -se refiere a la sentencia de interpretación prejudicial del Proceso 198-IP-2006 -

De conformidad con lo anterior, se expone a continuación el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente al documento D1, toda vez que la composición farmacéutica acá reivindicada no se deriva de manera obvia o evidente a partir de dicho documento. Veamos:

El objeto de la presente invención es proveer de una tableta que permite un mejor control de la liberación de los fármacos y que al mismo tiempo sea farmacéuticamente estable. Es decir, una tableta en la cual los componentes del núcleo no pasen a la capa externa ni viceversa durante el tiempo de almacenamiento de la tableta.

A este respecto, deseamos poner de presente que el diseño de los componentes de la capa intermedia requiere de un conocimiento especializado y de la realización de una cantidad considerable de experimentos para probar diferentes hipótesis en una diversidad de condiciones ambientales, ya que en el mercado existen numerosos componentes que pueden ser candidatos para aislar de manera adecuada el núcleo y la capa exterior. Una persona versada en el campo técnico de la invención, podría verse motivada a emplear tanto polímeros hidrofílicos como polímeros hidrofóbicos o combinaciones de estos. Sin embargo, existen infinidad de posibilidades debido a la gran diversidad de materiales disponibles en el mercado. Solo por mencionar algunos, entre los hidrofílicos pueden estar los derivados de celulosa como: hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulose, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etc y asimismo, entre los hidrofóbicos pueden estar: el óxido de polietileno, la etilcelulosa, el acetato de celulosa, el acetato butirato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el polialquilo metacrilato, los copolímeros de acrilato o de esteres de metacrilato, ceras, etc.

De modo que, es evidente que la selección de los componentes de cada parte de una tableta con una capa aislante polimérica, no son selecciones al azar sino que implica un profundo conocimiento de sus propiedades y de sus capacidades para que se comporten de la manera esperada o requerida al conformar la tableta.

Parte de las dificultades técnicas que se presentaron durante el desarrollo de la presente invención estuvieron relacionadas con la discrepancia entre las concentraciones de ambos compuestos activos. Sin embargo, a diferencia de la presente solicitud el documento de D1 carece de ejemplos en donde se utilicen cantidades mayores a 500 mg de clorhidrato de metformina.

Además el documento D1 carece de evidencias experimentales relacionadas con el perfil de liberación o de disolución de las tabletas descritas, no muestra evidencias de su estabilidad. Por lo tanto, respetuosamente consideramos que ese Despacho se está basando en un documento que no interfiere con el nivel inventivo ya que la información que aporta D1 es deficiente como para que una persona del campo técnico pudiera considerar obvio o derivable a partir de D1, la composición revelada en la presente solicitud de patente.

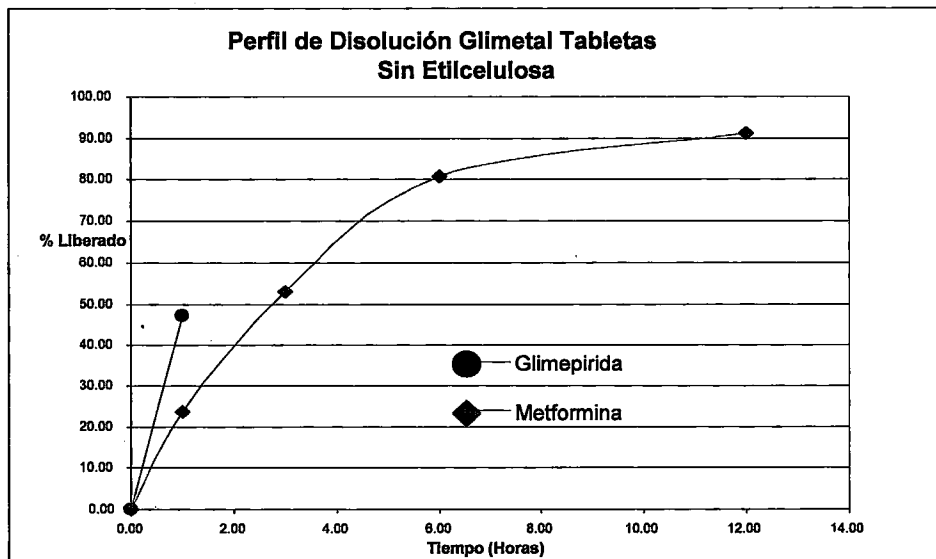
De hecho, es importante resaltar que el recubrimiento ó capa intermedia aislante del núcleo y de la capa superior de glimepirida constituido por un polímero que conforma una película con baja

143

hidrosolubilidad, tal y como la etilcelulosa E 7-7050 Clear, combinado con Opadry (ejemplo YS-1-7006), es un aislante que proporciona características muy distintas en comparación con las tabletas descritas en D1.

Durante el desarrollo de la invención, se comprobó que en ausencia del aislante ocurre una interferencia y en consecuencia se comienza a liberar la metformina en los primeros minutos en los cuales solo se espera una liberación de la glimepirida. En contraste, con el recubrimiento aislante, la metformina se libera totalmente y seguidamente comienza a liberarse la glimepirida que se encuentra en la matriz. Lo anterior, se encuentra debidamente sustentado en la descripción de la presente solicitud, en la cual se menciona, con respecto a las pruebas de disolución realizadas sin el recubrimiento aislante, que se observan perfiles de liberación de Metformina HCl que se encuentra en el núcleo prácticamente similares a las que se obtienen con el recubrimiento aislante y que contrariamente, en ausencia de dicho aislante, sí se observó afectación en la liberación de Glimepirida, ya que sin este aislante se observa una liberación de 47 a 80%, (ver figura 3 de la descripción originalmente presentada).

Figura 3:



De lo anterior, es claro que la tableta de la presente invención gracias a su recubrimiento aislante de etilcelulosa, evita la difusión de la Glimepirida hacia el núcleo que contiene la Metformina HCl, como se confirma en las pruebas de disolución y de estabilidad realizadas, favoreciendo así que el 100% de Glimepirida contenida se libere con la rapidez deseada.

Así entonces, teniendo en cuenta que las composiciones acá reivindicadas son farmacéuticamente estables y permiten un mejor

246
148

control de la liberación de los fármacos en comparación con composiciones similares conocidas en el estado del arte, es claro que la materia reivindicada en la presente solicitud de patente se debe tener como inventiva, ya que tal y como lo señala el Manual Andino de Patentes una composición tienen nivel inventivo cuando de manera sorprendente presenta un efecto técnico mejorado:

"- presenta un efecto inesperado, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similarmente conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados".

4.2.2 Adicionalmente, mi representada presenta a continuación pruebas adicionales a partir de las cuales se puede observar el desempeño de las tabletas diseñadas de acuerdo con la presente solicitud de patente y que las mismas presentan los efectos deseados.

Específicamente, dichas pruebas demuestran que con las composiciones farmacéuticas acá reivindicadas se logra el control (i) de los perfiles de liberación de los ingredientes activos contenidos en la composición y (ii) la interferencia entre ambos fármacos, garantizando así el buen desempeño de ambos sistemas (liberación inmediata y prolongada). Adicionalmente, demuestran la uniformidad de la aplicación de la Glimepirida, que es un fármaco que se encuentra en una dosis baja.

Histórico de lotes fabricados.

Especificación: Uniformidad de contenido: 85.00-115.00%
Desviación Estándar Relativa (DER): No más de 6.00%

Lote	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
1	97.50	99.80	92.99	100.52	94.18	99.39	98.30	99.43	104.36	97.41
2	96.70	103.00	102.98	92.50	90.19	104.99	99.65	101.85	99.39	99.46
3	96.70	101.30	96.52	94.89	97.17	108.18	98.53	102.09	104.54	100.11
4	98.60	102.40	99.01	100.14	98.51	101.31	93.30	93.26	94.74	96.47
5	96.00	101.90	95.20	95.91	88.94	104.58	93.82	100.94	107.91	96.49
6	103.00	100.90	90.17	93.15	95.30	101.45	96.73	104.32	95.33	100.29
7	99.70	101.90	97.29	97.18	90.11	105.46	103.70	106.13	102.05	93.41

145

8	96.50	103.10	97.46	98.88	95.53	110.47	93.48	106.26	98.01	97.11
9	96.50	102.90	96.32	94.37	95.03	104.04	103.00	107.79	104.34	94.04
10	96.30	104.50	93.40	90.49	95.40	96.83	104.31	100.05	98.71	102.54
Promedio	97.75	102.17	96.13	95.80	94.04	103.67	98.48	102.21	100.94	97.73
DER	2.23	1.29	3.67	3.51	3.41	3.91	4.28	4.15	4.33	2.94

Lote	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	94.92	99.58	89.62	92.76	98.71	99.48	88.44	97.00	98.80	95.77
2	95.15	102.54	88.56	89.80	108.26	98.79	94.00	92.05	101.88	98.61
3	98.67	97.62	85.01	100.88	103.14	101.38	97.56	90.44	103.28	96.61
4	98.39	94.85	85.79	99.04	97.86	105.36	95.79	92.57	93.60	96.36
5	98.84	106.43	90.13	103.92	98.45	97.28	98.14	94.77	93.97	100.77
6	89.80	97.37	87.41	100.15	98.38	98.92	95.13	88.61	100.29	102.86
7	98.38	103.69	91.19	97.36	94.41	103.36	89.69	95.47	95.16	99.91
8	102.06	106.39	96.11	96.59	99.35	96.28	92.57	91.48	96.57	97.45
9	96.62	104.73	86.36	94.93	103.92	97.75	94.11	94.75	92.00	93.23
10	96.62	99.55	87.25	97.05	98.97	99.15	89.15	93.02	95.98	97.18
Promedio	96.95	101.28	88.74	97.25	100.15	99.78	93.46	93.02	97.15	97.88
DER	3.36	4.00	3.67	4.21	3.90	2.82	3.68	2.72	3.87	2.82

Las tabletas de la invención tienen características de calidad que se mantienen durante el periodo requerido de estabilidad, lo cual se ha demostrado con extensos estudios. Estos se han realizado con 3 lotes fabricados a escala industrial de acuerdo con los requisitos establecidos en ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2).

A continuación, se presentan los resultados de un lote bajo distintas condiciones.

146

40°C/75% HR.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO			
		INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCIÓN	Tableta oblonga ranurada, con logotipo, recubierta de color rojo.	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
CONTENIDO DE METFORMINA HCL	90.0% - 110.0%	96.30	93.53	94.89	93.31
CONTENIDO DE GLIMEPIRIDA	90.0% - 110.0%	101.20	101.43	98.08	100.28
DISOLUCIÓN DE METFORMINA HCL, CLORHIDRATO DE	15.0- 35.0 % en 1 hora 40.0 - 70.0% en 3 horas 70.0 - 90.0% en 6 horas > 80.0% en 12 horas	29.50 62.00 88.20 103.60	27.90 59.51 85.05 101.07	26.40 58.90 85.30 102.80	25.90 57.10 83.80 106.20
DISOLUCIÓN DE GLIMEPIRIDA	Q= 60% en 60 minutos	93.60	97.27	93.50	93.80
SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de Cianoguanidina	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	No más de 0.1% de otra impureza	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

25°C/60%HR

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO						
		INICIAL	3 MES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
DESCRIPCIÓN	Tableta oblonga ranurada, con logotipo, recubierta de color rojo.	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
CONTENIDO DE METFORMINA HCL	90.0% - 110.0%	96.30	93.50	94.61	96.01	98.42	93.74	95.59

149
147

CONTENIDO DE GLIMEPIRIDA	90.0% - 110.0%	101.20	98.43	100.81	96.48	99.06	104.18	102.30
DISOLUCIÓN DE METFORMINA HCL, CLORHIDRATO DE	15.0- 35.0 % en 1 hora 40.0 - 70.0% en 3 horas 70.0 - 90.0% en 6 horas > 80.0% en 12 horas	29.50 62.00 88.20 103.60	29.70 61.50 86.90 102.50	27.60 58.90 85.10 101.20	24.75 55.66 82.95 101.19	25.17 55.57 81.09 98.20	26.52 56.84 80.93 94.90	24.57 55.91 83.86 101.38
DISOLUCIÓN DE GLIMEPIRIDA	Q= 60% en 60 minutos	93.60	93.91	95.49	93.00	86.97	95.13	95.48
SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de Cianoguanidina No más de 0.1% de otra impureza	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1	<0.02 <0.1

30°C/75%HR

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO						
		INICIAL	3 MES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
DESCRIPCIÓN	Tableta oblonga ranurada, con logotipo, recubierta de color rojo.	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
CONTENIDO DE METFORMINA HCL	90.0% - 110.0%	96.30	94.87	94.14	97.51	99.23	94.21	96.97
CONTENIDO DE GLIMEPIRIDA	90.0% - 110.0%	101.20	102.99	97.23	102.08	100.91	101.40	105.78
DISOLUCIÓN DE METFORMINA HCL, CLORHIDRATO DE	15.0- 35.0 % en 1 hora 40.0 - 70.0% en 3 horas 70.0 - 90.0% en 6 horas > 80.0% en 12 horas	29.50 62.00 88.20 103.60	30.40 62.10 87.20 103.10	30.00 60.80 86.50 105.20	26.47 56.89 83.61 102.47	23.46 53.82 79.04 96.18	26.20 57.40 84.00 102.70	24.13 54.69 82.03 101.52
DISOLUCIÓN DE GLIMEPIRIDA	Q= 60% en 60 minutos	93.60	97.41	96.79	95.26	88.75	96.41	96.15

40
148

SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de Cianoguanidina	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	No más de 0.1% de otra impureza	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

4.2.3 Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que las enseñanzas de la anterioridad citada por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseña las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada, y/o que las mismas serían farmacéuticamente estables y permitirían un mejor control de la liberación de los fármacos, es claro que a partir de dicho documento no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la composición acá reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte, que en el presente es D1.

En efecto, debido a que el documento citado por el Señor Examinador, no sugiere ni enseña las características técnicas esenciales de las composiciones acá reivindicadas, se considera que la individualización de sus elementos y proporciones de los mismos en la composición solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, esto es, partiendo de la solución dada al problema técnico que la misma pretendía resolver. Sin embargo, como es bien sabido, el análisis ex post facto se encuentra proscrito por el método problema-solución, por cuanto en todos los casos llevaría infundadamente a la conclusión que las invenciones sometidas a estudio carecen de nivel inventivo.

Así entonces, no se considera que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención pudiera resultar obvia o se derive de manera evidente a partir del documento citado por su Despacho y por tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

5. Visto lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta los argumentos arriba mencionados y también los resultados de prueba que obran en el expediente de la referencia, de tal forma que al efectuar un examen de patentabilidad riguroso y de conformidad con las disposiciones del Manual para el Examen de Solicitudes de patente, se advierta la novedad y no-obviedad de la materia reivindicada en la presente solicitud. Lo anterior, por cuanto tal como se demostró anteriormente, no puede concluirse que antes de la fecha de prioridad reivindicada en la solicitud, una persona versada en la materia habría propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los efectos/resultados obtenidos por dicha invención, a partir del documento D1.

CAVELIER

ABOGADOS

17
149

6. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones.
- Sustitución del poder otorgada a mi favor por el doctor Emilio FERRERO.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. N° 35.456.344

T.P.A. No. 23.555

COLO-11348-264-001-7
COLO-11349-801-001-7
MGM\MGM\ID-171915\WPC11349
No. M-2010-171915\MGM

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V. Sociedad constituida y existente bajo las leyes de México. Dirección: Amores No. 1304, Colonia del Valle 03100, México D.F., México Domicilio: Colonia del Valle, México D.F., México Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>06.090.492</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por ☐ Poderes, si fuere el caso ☒ Copia auténtica de la Sustitución del poder otorgada por el Doctor Emilio Ferrero a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite de la presente solicitud.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: *Luz Clemencia De Páez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

MGM

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

152

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.**

Poder conferido el : 13/07/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



REIVINDICACIONES.

1. Una composición farmacéutica estable en forma de tableta caracterizada por que comprende:
- a) un núcleo o matriz de liberación prolongada que contiene de 250 a 1,500 mg de una biguanida;
 - b) una capa o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico comprende de 5 a 50 mg de etilcelulosa,
 - c) y un recubrimiento de liberación inmediata que contiene de 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea, en donde dicha biguanida puede ser cualquiera del grupo seleccionado de la metformina, la fenformina y la buformina, en donde dicha sulfonilurea puede cualquiera del grupo que comprende la glimepirida, glipizida o gliburida, glibornurida, glisoxepida, gliclazida, acetohexamida, clopropamida, tolazamida o tolbutamida.
2. La composición farmacéutica de la cláusula 1, caracterizada porque cuando la sulfonilurea es metformina, ésta se encuentra en una cantidad de 250 a 1,000 mg.
3. La composición farmacéutica de la cláusula 1 ó 2, caracterizada porque cuando la sulfonilurea es glimepirida, ésta se encuentra en una cantidad de 0.2 a 10.0 mg.
4. La composición farmacéutica estable en forma de tableta de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada por que comprende:
- a) un núcleo o matriz de liberación prolongada que contiene de 250 a 1,500 mg de una biguanida; de 10 a 100 mg de celulosa microcristalina; de 30 a 150 mg de 1-Ethenyl-2-pyrrolidinone; de 150 a 500 mg de hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M; de 1 a 50 mg de dióxido de silicio coloidal y de 5 a 50 mg de estearato de magnesio.
 - b) una capa o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico comprende de 5 a 50 mg de etilcelulosa, y contiene además de 0.2 a 10 mg de Opadry claro YS 1-7006.
 - c) y un recubrimiento de liberación inmediata que contiene de 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea, de 0.2 a 5 mg de laurilsulfato de sodio; de 0.2 a 5 mg de dióxido de silicio coloidal; de 2 a 20 mg de opadry; de 2 a 5 mg de simeticona; de 10 a 75 mg de opadry de color; y un recubrimiento opcional para brillo que contiene de 0.2 a 15 mg de opadry claro y de 0.1 a 5 mg de agua purificada.
5. Un proceso para obtener la composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en los pasos de:
- a) mezclar el de Clorhidrato de Metformina, Celulosa microcristalina PH 101, Polividona K 90 y Dióxido de

154

Silicio coloidal, durante 180 segundos en el equipo de corte a 200 rpm y a 600 rpm en alto corte;

b) adicionar a la mezcla seca de la fase líquida (agua purificada) realizada a razón de 5 a 20 ml/seg;

c) llevar a cabo la granulación durante aproximadamente 7 minutos en condiciones estándar para el equipo tanto en mezclador principal como en mezclador de alto corte, la adición de un 20-60% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M se lleva a cabo a la mitad de esta etapa de aproximadamente 7 minutos, manteniendo un balance térmico de alrededor de 30° C;

d) el material granulado se somete a la etapa final de secado que se lleva a cabo en el mismo equipo de corte, durante 60 minutos aproximadamente con un balance térmico entre 50° y 70° C la tapa y en condiciones de presión de alrededor de 50 mbar, con inyección de gas nitrógeno al sistema y aplicación de microondas, según las indicaciones recomendadas que se provean en el equipo de corte utilizado;

e) una vez obtenido un granulado con un rango de humedad de entre 1.0-3.0 en otro mezclador convencional se incorpora a la mezcla anterior entre el 40 a 80% de la Hidroxipropilmetilcelulosa K-100 M restante durante 3 a 20 minutos entre 5 a 20 rpm;

f) adicionar el Estearato de magnesio como agente lubricante del polvo, durante 5 a 10 minutos con 10 a 20 rpm, dependiendo de las condiciones recomendadas para el equipo mezclador;

g) conformar el núcleo de la tableta con liberación prolongada por compresión con punzones bicóncavos cilíndricos o tipo capleta, ranurados o sin ranura en equipo tableteadora ya sea de baja o alta velocidad;

h) llevar a cabo el recubrimiento aislante del núcleo según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS primero dispersando la solución acuosa que contiene Opadry claro YS-1-7006 y luego dispersando la solución acuosa de Etilcelulosa E-7-7050 Clear;

i) llevar a cabo el recubrimiento con activo de liberación inmediata según lo indicado en el Sistema Integral de Recubrimiento GS mediante la dispersión de la mezcla que contiene Glimepirida micronizada, Laurilsulfato de sodio, Dióxido de Silicio coloidal, Opadry claro YS-1-7006 y Simeticona USP considerando la concentración final más un 20% de exceso de Glimepirida

157 155

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Luz Clemencia de Páez
Apoderada

ASUNTO	Radicación	06 90492
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	08847
	Folios	004

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional
Fecha de Presentación Internal.

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

- | | | |
|------|----------------------------|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios 15 – 37 |
| 1.2. | <u>Rta Solicitante:</u> | Folios 137 - 151 |
| 1.3. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 155 - 156 |
| 1.4. | <u>Oposicion:</u> | Presentada por Gynopharm: Folios 89 - 119 |
| 1.5. | <u>Rta a la oposición:</u> | Folios 123 - 129 |
| 1.6. | <u>Prioridad:</u> | Presentada en México, el 08.09.05, bajo el número PA/a/2005/009633 |

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Composición Farmacéutica estable de glimepirida con liberación inmediata y metformina con liberación prolongada".

Según las reivindicaciones 1-5 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene una biguanida, especialmente metformina, una capa de recubrimiento de un polímero hidrofóbico, y un recubrimiento que contiene una sulfonilurea de liberación inmediata, de preferencia glimepirida, así como su procedimiento de fabricación.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de más composiciones adecuadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones de la presente solicitud que son adecuadas en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/64

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

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

La oposición presentada por Gynopharm se fundamenta en que la solicitud carece de novedad y nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos US 2003147952 (D1) y US 6303146 (D2), ya que D1 se refiere a tabletas con un núcleo de liberación prolongada con una cubierta de liberación inmediata; y D2 se relaciona con la combinación de metformina y glibenclamida.

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición que las composiciones reivindicadas son nuevas, ya que las tabletas reveladas en D1 no contienen un sello intermedio entre la cubierta y el núcleo, y que dicha enseñanza tampoco se encuentra en D2, haciendo que las composiciones de la presente solicitud cumplan con los requisitos de patentabilidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, en las oposiciones no se demuestran que los documentos D1-D2 revelan exactamente la misma materia reivindicada, ni enseñan la capa aislante reivindicada

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que, efectivamente, los documentos adjuntados en la oposición no revelan de manera exacta la materia reivindicada ni sugieren la capa de separación que se reivindica.

En conclusión, la oposición presentada no es fundada y no se tendrá en cuenta para el análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 08.09.05, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2004045622	"Formas de dosificación farmacéutica de combinaciones de biguanida-sulfonilurea""	03.06.04

4.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación WO 2004045622 revela composiciones para administración oral que comprenden una biguanida y una sulfonilurea, en su ejemplo uno se ven composiciones que comprenden:
 - Un núcleo de liberación prolongada que contiene metformina
 - Una capa aislante de una celulosa
 - Un recubrimiento de liberación inmediata que contiene glimepirida

De igual manera, revela un procedimiento para la obtención de dichas formas farmacéuticas que comprende:

- Obtener el núcleo de metformina mediante la mezcla de los ingredientes secos y posterior granulación con agua, para luego, para luego mezclar con HPMC y estearato de magnesio y obtener las tabletas
- Cubrir las tabletas obtenidas en el paso anterior con los materiales de sellado disueltos en agua
- Se dispersa la glimepirida y los otros ingredientes para recubrir la formulación obtenida en el paso anterior

La diferencia con las composiciones de las reivindicaciones 1-5, es la presencia de la etilcelulosa en la capa de separación.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar formas sólidas que comprenden un núcleo de biguanida, una capa de separación y una capa de sulfonilurea, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona con conocimientos medios en formulación tomaría las enseñanzas de D1 y procedería a optimizar las formulaciones allí enseñadas, cambiando el tipo de celulosa (D1 sugiere la etilcelulosa) en la capa aislante y ajustando la cantidad de auxiliares para llegar a las composiciones que se pretenden proteger

Finalmente, no se demuestra un efecto sorprendente o mejorado de las composiciones que se reivindican en comparación con lo conocido en el estado de la técnica

Como respuesta a los argumentos del solicitante, vale la pena aclarar que si bien las composiciones son novedosas gracias a la presencia de la etilcelulosa en la capa de sellado del núcleo, D1 también enseña una capa de sellado de los núcleos de liberación controlada que para este caso es de HPMC, es decir una celulosa; por lo tanto, una persona versada en la materia cambiaría de manera obvia HPMC por etilcelulosa en la capa de sellado y llegar a las composiciones que se reivindican.

Si bien el solicitante dice y presenta datos en donde asegura que las tabletas son un avance respecto a las tabletas sin la capa aislante, no demuestra que

tienen esa ventaja de liberación respecto a D1, que es el estado de la técnica y las composiciones más cercanas y con las cuales se debe demostrar el efecto mejorado de las composiciones que se desean proteger, teniendo en cuenta que D1, en su tabla 2, ya demuestra que el porcentaje liberado de metformina es 100 en 12 horas, así como el porcentaje liberado de glimepirida es mayor al 90% dentro de los primeros 15 minutos.

Finalmente, respecto a los datos de uniformidad de contenido y estabilidad presentados por el solicitante, si bien son importantes para demostrar que las composiciones son aptas para su consumo y almacenamiento, no demuestran que presentan ventajas con respecto a D1 que son las composiciones con las cuales de debe demostrar un efecto sorprendente

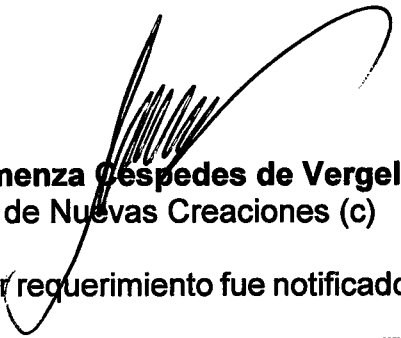
5. Conclusión:

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

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 2004045622	1-5	Nivel Inventivo

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 sesenta 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 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 15 JUL. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2232	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---