

CAVELIER

ABOGADO

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISK
CARRERA 4 No. 7
BOGOTÁ 8, COLOI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-090492- -00008-0000

Fecha: 2010-10-07 17:26:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

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

Trámite : 002
Evento : 001
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06090492
Asunto : Solicitud de patente para: "Composición
farmacéutica estable de glimepirida con
liberación inmediata y metformina con
liberación prolongada".
Solicitante : LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.
Fecha de solicitud: Septiembre 8 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, me refiero al Oficio No. 8847 notificado por fijación en lista del 15 de Julio de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 8847 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. Nivel inventivo:

Su Despacho concluye que el documento WO 2004045622 (D1) afecta la patentabilidad de la presente solicitud de patente. Su Despacho enuncia:

- "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 se debe demostrar un efecto sorprendente".

Con el fin de demostrar que los argumentos esgrimidos por el Señor Examinador no resultan de recibo en el presente caso toda vez que sus conclusiones no son adecuadas frente a la metodología que debe adelantarse para determinar el nivel inventivo de una solicitud de patente, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

En primer lugar, se debe tener en cuenta que 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).

"El Examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica"¹;

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.

Así entonces, se debe concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, el Señor Examinador debería haber señalado los apartes del documento citado donde se revelan sugerencias y enseñanzas claras que llevarían a un técnico en la materia a obtenerla. Para este fin, el Examinador tiene la carga de demostrar que, de conformidad con dicho documento una persona versada en la materia habría propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención. Es decir, en este caso en particular, el Examinador debería indicar las enseñanzas (partes del texto) reveladas en D1 que en conjunto llevarían a una persona versada en la materia a reemplazar la capa de separación de los núcleos de liberación controlada de HPMC por etilcelulosa, tal como lo hace la presente solicitud de patente, con el fin de obtener una composición adecuada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y que al mismo tiempo sea estable y tenga uniformidad de contenido.

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

¹ IEPI, BID. "MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA". Quito, Ecuador 2004. Página 76.

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.

De otro lado, se debe tener en cuenta que los documentos del estado del arte frente a los cuales se debe efectuar el examen de nivel inventivo son aquellos que dentro del mismo campo técnico estén dirigidos a solucionar el mismo problema. Lo anterior, por cuanto estos son los documentos que se presume debieron ser de conocimiento del inventor para a partir de ellos formular su invención. Así, los documentos relacionados con otro campo técnico o dirigidos a solucionar cualquier otro problema no serían relevantes para estos efectos en la medida que no harían parte del grupo de documentos de los cuales el inventor hubiera podido derivar de manera obvia y evidente su invención.

De conformidad con el anterior artículo y a pesar de que el Examinador no cumplió con la obligación de adelantar la metodología necesaria para demostrar el nivel inventivo de la invención, por nuestra parte procederemos a exponer por qué la presente invención SI posee nivel inventivo frente al documento D1. Veamos:

El objeto de la presente invención es proveer de una tableta que permita 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.

Lo anterior, por cuanto durante la formulación de medicamentos que combinan diferentes sistemas de liberación, uno de los desafíos principales es lograr el control de los perfiles de liberación evitando la interferencia entre los medicamentos, para garantizar así el desempeño de los mismos.

Ahora bien, tanto el documento D1 como la presente solicitud de patente se refieren al mismo campo técnico y a medicamentos del mismo tipo, sin embargo, en ambos documentos se resuelven diferentes problemas técnicos y de maneras distintas, como se muestra a continuación. Adicionalmente, D1 no revela ejemplos específicos de composiciones conteniendo una capa aislante de un polímero hidrofóbico comprendiendo etilcelulosa y por tanto D1 no es una anterioridad válida para el estudio del nivel inventivo. Veamos:

3.1 D1 no es una anterioridad válida para el estudio del nivel inventivo.

La presente solicitud de patente se refiere una formulación que presenta dos fases distintas por cuanto combina dos mecanismos de liberación de medicamentos. La primera fase es para liberación inmediata de la sustancia activa Glimepirida, la cual está situada alrededor del centro de la tableta; y la segunda fase es para un mecanismo de liberación prolongada de la sustancia activa Metformina, la cual está situada en el centro de la tableta.

Es importante evitar las interferencias entre ambos medicamentos lo cual puede ocurrir si la tableta no es estable a lo largo del tiempo. Por lo tanto, los inventores de la presente solicitud a través de estudio y experimentación (investigación) observaron si ocurría o no difusión utilizando diferentes capas aislantes (y/o con excipientes) entre ambas fases, de manera que se garantice el desempeño de ambos agentes terapéuticos y su estabilidad en el tiempo.

El examinador encuentra derivable el objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas descritas en D1, por cuanto dicho documento menciona una capa intermedia selladora. Sin embargo, es importante resaltar que esta característica se incluye solo como una opción y no es una característica determinante para el propósito de la invención revelada en D1. En efecto, en D1 no se muestran evidencias experimentales referentes a la estabilidad de las tabletas lo cual representa un vacío que no permite ver las diferencias entre las formulaciones. A este respecto, se aclara a su Despacho que para comprobar si una capa intermedia selladora funciona de la manera deseada para separar y estabilizar las fases, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada.

Frente a estas enseñanzas resulta entonces pertinente establecer cuál es el sustento técnico de las mismas con miras a determinar su relevancia frente a las enseñanzas de la presente invención:

- El documento D1 señala la posibilidad de incluir una capa intermedia selladora entre los núcleos de liberación controlada.

Sin embargo, es claro que el documento D1 no revela:

- Específicamente las cantidades de biguanida, sulfonilurea y etilceluosa en la composición con las cuales se presenta una estabilidad mejorada y contenido uniforme de la tableta.
- No revela específicamente cuál es la mejora lograda con dicha combinación.

Ahora bien, más allá del carácter evidentemente general de las enseñanzas de D1 en relación con composiciones comprendiendo capas

CAVELIER

ABOGADOS

aislantes y de la ausencia de sustentación científica de las mismas, consideramos que la mejor manera para determinar la procedencia del mismo como anterioridad en el presente caso es evaluar si en el caso hipotético de que este documento fuera sometido a estudio de patentabilidad por su Despacho, el mismo podría ser objeto de objeciones y cuáles serían dichas objeciones.

Pues bien, de acuerdo con la práctica de su Despacho es claro que una reivindicación en la cual se pretenda la protección por patente de la composición en forma de tableta de unos compuestos determinados comprendiendo una capa o recubrimiento aislante, de la cual no se presentan datos experimentales y/o ejemplos específicos en el pliego descriptivo, sería objetada por las siguientes razones:

- Falta de claridad, toda vez que la materia que se pretende proteger no se encuentra determinada en la medida que términos tales como "capa aislante" son muy generales. Lo anterior, por cuanto abarca un número indeterminado de posibilidades, lo cual impide al examinador establecer la materia sobre la cual se pretende protección y más aún compararla frente al estado del arte.
- Falta de sustento descriptivo, toda vez que una manifestación general en ese mismo sentido en el capítulo descriptivo no revela las características técnicas de la invención en su totalidad de tal manera que sería imposible para una persona versada en la materia llevarla a cabo. Es decir, que dichas manifestaciones corresponderían más al área de la ciencia ficción que al área de patentes, por cuanto correspondería al Examinador efectuar todas las combinaciones posibles para determinar cuáles sí y cuáles no presentan los efectos deseados.
- Ausencia de nivel inventivo por cuanto la supuesta estabilidad y uniformidad mejorada no se encuentra probada en el expediente y por lo tanto, no resulta claro el avance significativo de la invención frente al estado del arte.

Así entonces, resulta claro que las enseñanzas de D1 citadas por el Señor Examinador, de ninguna manera serían aceptadas por su Despacho para ser objeto del privilegio de patente por cuanto constituirían simple especulación toda vez que no se presentan ejemplos y/o datos experimentales en relación con la estabilidad de composiciones específicas conteniendo:

- 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.

Como SI lo hace la presente solicitud de patente.

CAVELIER

ABOGADOS

Pues bien, respetuosamente solicitamos que se le de a dichas enseñanzas el mismo tratamiento como cuando en el presente caso se parte de las mismas para analizar el nivel inventivo de la presente invención.

Lo anterior es aún más claro si tenemos en cuenta la razón por la cual este tipo de enseñanzas generales no pueden ser objeto de patente de invención y es porque las mismas carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son vagas sino que carecen de sustentación científica alguna. De esta manera, el régimen de patentes evita no solo que se otorgue patente de invención a simples enunciados que pueden llegar a constituir ciencia ficción sino que se tenga en cuenta las mismas para impedir la patentabilidad de creaciones que tengan la entidad de una invención, en la medida que no anticipan científicamente la solución a un problema técnico.

En efecto, respetuosamente nos permitimos poner de presente que otorgar el carácter de anterioridad a este tipo de enseñanzas impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para una nueva invención al respecto.

Por lo tanto, a pesar de que D1 describa de forma general tabletas con una capa de sellado de núcleos de liberación controlada de manera general, lo importante es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera suficiente para reconocerla como su invención. Esto tiene mucha influencia para decidir el alcance de protección de una invención o el estado de la técnica relevante para determinar la patentabilidad de invenciones posteriores. Si un inventor anterior realmente conduce un experimento sobre su invención y la describe como un ejemplo, su invención pertenecería al alcance del derecho del inventor sea esta buena o mala, y posteriores inventores no podrían tener ningún derecho sobre esta. Sin embargo, si un inventor anterior describió su especificación muy ampliamente y sin experimentos o confirmación real sobre los efectos, el alcance del derecho del inventor anterior debe estar restringido, y también se le debe otorgar una compensación a un investigador posterior que invente nuevos productos o procedimientos frente a la invención anterior para contribuir con el desarrollo de la tecnología.

Así entonces, debido a que D1 únicamente se refiere a composiciones con una capa de sellado de núcleos de liberación controlada de forma general y no divulga ejemplos de trabajo específicos, y la presente solicitud experimenta y confirma que composiciones conteniendo específicamente un núcleo o matriz de liberación prolongada que contiene de 250 a 1,500 mg de una biguanida, una capa o recubrimiento aislante de un polímero hidrofóbico comprende de 5 a 50 mg de etilcelulosa y un recubrimiento de liberación inmediata que contiene de 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea presentan una estabilidad mejorada y uniformidad de contenido, consideramos que la presente invención

tiene nivel inventivo a pesar de las enseñanzas generales reveladas en D1 y que dicho documento no es una anterioridad válida que afecte la patentabilidad de la presente invención.

3.2 D1 no resuelve el problema técnico planteado en la presente solicitud de patente y la composición allí revelada no presenta los efectos deseables de la composición revelada en la presente solicitud.

Como se mencionó anteriormente, el problema técnico de la presente invención es proporcionar una tableta que permita 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. Este problema, es el que soluciona la presente invención toda vez que presenta los efectos deseados.

De modo que, la presente invención está solucionando un problema técnico y por lo tanto las formulaciones y el diseño de su estructura si representan un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una mejora en el producto final. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

En todo caso, mi representada desea poner de presente que al comparar las propiedades de las formulaciones descritas en la presente invención con el estado de la técnica más cercano, en este caso con el producto descrito en D1, se observa lo siguiente:

Al comparar las propiedades de las formulaciones de la presente solicitud con las descritas en D1, se observa con claridad que en la presente solicitud los excipientes son diferentes en sus propiedades fisicoquímicas. La selección de excipientes específicos permite el uso de menos peso, permitiendo así obtener tabletas de menor tamaño manteniendo el desempeño deseado. En contraste con las formulaciones descritas en los ejemplos 1, 2 y 3 en D1, que contienen 500 mg de Metformina HCl, las tabletas que se obtienen pesan entre 1080 a 1090 mg, por lo que se puede deducir que para tabletas con 1000 mg de Metformina el peso de la formulación final podría llegar a ser de por lo menos 2000 mg, ya que incluiría la proporción de excipientes necesarios para los 500 mg de Metformina adicionales, y podemos inferir que esta tableta tendría un tamaño que excede el límite del volumen farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, en la presente solicitud, las tabletas obtenidas mediante el proceso que en ella se describe tiene una formulación cuyo peso final está dentro del rango de 1200 a 1500 mg y el tamaño de la tableta obtenida es de 23 X 8.5 mm, el cual es adecuado para ser tragada.

Adicionalmente, la composición farmacéutica reclamada en la solicitud, presenta las diferencias descritas en la siguiente tabla comparativa con respecto a D1:

	D1: TREHAN et. al. WO 2004/045622.	Solicitud de patente Colombiana No. 06090492
PROBLEMA QUE ABORDA LA INVENCION	Incorporar un polímero para liberación controlada adecuado para un agente terapéutico altamente soluble para aprevenir una liberación exacerbada de dicho medicamento (incluyendo la Metformina).	Incorporar una capa intermedia aislante para evitar la difusión de la Glimepirida hacia el centro de la tableta, subsecuentemente evitando su retención, permitiendo un 100% de liberación inmediata
CENTRO Ó NÚCLEO (liberación prolongada)	• Biguanida (Metformina) (hidrofílica) • Polímeros hidrofóbicos (se mencionan como una posibilidad, no se ejemplifican) • Polímeros hidrofílicos (se ejemplifican) (Polímero de control de liberación Hidroxipropilmetil-celulosa E5) Celulosa Microcristalina - o Carboximetilcelulosa de Sodio - o Estearato de Magnesio El centro puede ser hidrosoluble o hidroinsoluble , pp.4, 7, 10	• Metformina 50-70% • Polímeros hidrofílicos (Hidroxipropilmetil-celulosa K-100M = Hipromelosa 2208 K-100 CR) - o Celulosa Microcristalina PH101 (solvente) - o Polividona K90 (aglutinante) - o Silicio Coloidal silicon (deslizante) - o Estearato de Magnesio (lubricant)
CAPA AISLANTE INTERMEDIA	• Polímeros hidrofílicos entre las dos capas (p. 10). Hidroxipropilmetil-celulosa E5 (hidrofílica) - o Polietilenglicol 4000 (hidrofílico) - o Dióxido de titanio - o Talco - o Agua (Opcional, p. 10)	• Polímeros hidrofóbicos (Etilcelulosa E7-7050 Clear (polímero de liberación) • Polímero hidrofílico • Opadry clear YS-1-7006). 0.6-1%
COBERTURA EXTERNA (immediate release)	• Sulfonilurea (Glimepirida) (hidrofóbica). • Polímero de liberación controlada - o Hidroxipropilmetil-celulosa E5 (hidrofílica) • Surfactantes hidrofílicos e hidrofóbicos - o Glicéridos Caprilcaporil y Macrogol (surfactantes no-iónicos, ejemplos 1, 2) - o Cloruro de metileno (solvente, ejemplo 3) - o Polietilen-glicol 4000 - o Talco, Dióxido de titanio (lubricante, deslizante) - o Water	• Glimepiride - o Sodium laurel sulphate (surfactant) - o Colloidal silicon dioxide (whitening) - o Opadry clear YS-1-7006 (Hydrophilic cover polymer) - o Simethicone USP (surfactant) - o Opadry (pink, orange, yellow, etc. cover polymer) Ambos Opadry contienen hipromelosa y polietilenglicol que actúan conjuntamente con los surfactants, permitiendo la disolución de la Glimepirida en esta fase.
Dosis Glimepirida (sulfonilurea)/ Metformina (biguanida)	Solo se mencionan • Rango de peso: 10, 1:25 • 40-75% en peso de Biguanida, (500-2550 mg de metformina)	Se mencionan y se ejemplifican o se han experimentado. • Glimepirida/Metformina, mg: 4/500, 4/1000, 2/500, 2/1000 , 2-4/850, 2-4/1000

	Ejemplificados 1.2/500 , 2.4/500 mg	
Metformina HCL	Se mencionan como liberación de Biguanidas	Se menciona
Liberación	At least 75% is released over 4-36 or 8-24 hrs, pp. 9, 10, 11, 12.	80% within 8 hrs. p. 7
Ó Disolución	Se ejemplifica (table 1,p.19) Liberación 1hr 28% 4hr 64% 8hr 91% 12hrs 100%	Se ejemplifica (table II, p. 21 and Figure 2) Disolución 1hr 15-35% 3hr 40-70% 6hr 70-90% 12hr > 80.0%
Glimepirida	Se menciona Liberación de sulfonilurea	Se menciona
Liberación	80% dentro de una hora después de la administración p. 11 92% dentro de 15 hrs; tabla 2, p. 20	100% dentro de los primeros 60 minutos, P. 6
Ó Disolución		Experimentado 98.00% dentro de los primeros 60 minutos, Figura 2. - Sin capa aislante intermedia, la solubilidad de Glimepirida obtenida en menos del 55% del total. (p. 15, figura 3). - Con una capa asilante hidrofílica la solubilidad de Glimepirida obtenida en un 65% del total. - Con una capa asilante de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos la solubilidad de Glimepirida obtenida en un 85-96% del total. La prueba de estabilidad durante un periodo de 24 meses: (tabla II p. 21, y tablas A, B y C, que se incluyen más adelante) - Contenido: estable Disolución: 95-100%
Peso de la tableta	Ejemplificado - Con Metformina 500 mg 1080-190 mg Estimada - Con Metformina 1000 mg: 2000 mg	Experimentado - Con Metformina 850 mg 1262-1326 mg (commercialized) - Con Metformina 1000 mg 1500-1554 mg
Pruebas de estabilidad	-No muestran datos-	Vea la Tabla II (p.21 en la descripción), hasta 6 meses, y vea las tablas A, B y C que se incluyen mas adelante.
Uniformidad de contenido	-No muestran datos-	Vea la tabla I que aquí se incluyen

De lo anterior, es claro que las enseñanzas de D1 no llevan a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención ya que no enseña o sugiere las características técnicas esenciales relacionadas con la misma tal como acá es reivindicada, y además las composiciones reivindicadas presentan un efecto técnico mejorado (estabilidad y uniformidad de contenido como se demostrará más adelante), es claro que a partir de dicho documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente el compuesto 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.

A continuación se presentan resultados sobre los estudios de estabilidad realizados para demostrar que el producto mantiene sus características iniciales. Los estudios 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). Para efectos de este documento se presentan los resultados de un lote a cada condición del estudio (diferentes condiciones de temperatura y de humedad relativa):

- 40°C/75% HR.

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	TIEMPO			
		INICIAL	1 MES	3 MESES	6 MESES
DESCRIPCION	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
DISOLUCION 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
DISOLUCION DE GLIMEPIRIDA	Q= 60% en 60 minutos	93.60	97.27	93.50	93.80
SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de Cianocuanidina	<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 ~~rectangular~~ , 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
CONTENIDO DE GLIPIPIRIDA	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 58.57 81.09 98.20	26.52 56.84 80.93 94.90	24.57 55.91 83.86 101.38
DISOLUCIÓN DE GLIPIPIRIDA	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 ~~Clenbuterol~~	<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

30°C/75%HR

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO						
		INICIAL	3 MES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
DESCRIPCIÓN	Tableta oblonga ~~rectangular~~ , 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 GLIPIPIRIDA	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 GLIPIPIRIDA	Q= 60% en 60 minutos	93.60	97.41	96.79	95.26	88.75	96.41	96.15
SUSTANCIAS RELACIONADAS	No más de 0.02% de ~~Clenbuterol~~	<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

Otro reto durante el desarrollo de las tabletas de la invención ha sido garantizar su uniformidad de contenido, lo anterior para asegurar que cada tableta contenga la cantidad del medicamento precisa y con variaciones mínimas aceptables. Esta es una característica importante para medicamentos que se requieren estén presentes en dosis bajas, como es el caso de la Glimepirida en las tabletas de la invención. Para demostrar la uniformidad de contenido se presenta a continuación la Tabla I, a partir de la cual se puede observar que la uniformidad de contenido lograda durante el desarrollo de la tableta de la invención fue de 85.00-115.00% con una desviación estándar relativa (DER) no menor a 6.00%; la Tabla I incluye el resultado de 20 lotes, 10 tabletas para cada uno:

Tabla I Uniformidad de contenido: 85.00-115.00% DER no más del 6.00%										
Batch	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	104.59	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
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

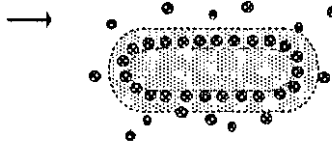
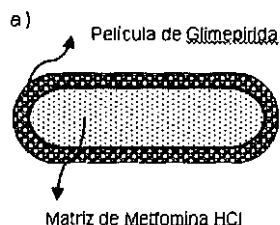
Lote	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	94.92	99.58	89.62	92.76	98.71	99.48	88.44	97.00	98.80	95.77
2	95.15	102.54	88.56	89.80	108.26	98.79	94.00	92.05	101.88	98.61
3	98.67	97.62	85.01	100.88	103.14	101.38	97.56	90.44	103.28	96.61
4	98.39	94.85	85.79	99.04	97.86	105.36	95.79	92.57	93.60	96.36
5	98.84	106.43	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

Con el fin de realizar un análisis mas profundo referente al uso de la formulación para la capa ó película intermedia entre los dos fármacos (fases) descrita en la presente solicitud, se realizaron más experimentos antes de obtener la formulación final y se encontró que

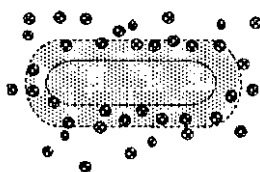
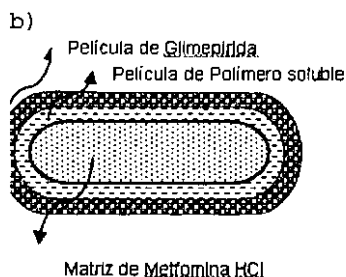
cuando la película aislante no existe debido a la baja solubilidad de la Glimepirida se presenta un fenómeno de difusión del fármaco hacia la matriz de liberación prolongada y la migración del fármaco impide su disolución. De modo que, la ausencia de la película aislante da como resultado una baja Disolución de la Glimepirida, no más de 55% (figura No. 1 a); con una película aislante a base de un polímero hidrofílico (como lo sugiere D1), no es posible garantizar la disolución de la Glimepirida, ya que solo se obtiene un 65% de fármaco disuelto, esto debido a que es un polímero hidrosoluble, el cual prácticamente al contacto con el agua se disuelve y pierde su función protector y de esta manera no impide la difusión de la Glimepirida sin disolver hacia la matriz de liberación prolongada (figura No.1 b)).

La composición de la película aislante con dos polímeros con solubilidades diferentes permite la liberación del fármaco inicialmente ubicada en la película de recubrimiento y una vez completado este proceso inicia la liberación de la Metformina ubicada en el núcleo de liberación prolongada, es decir, la película aislante es parcialmente insoluble en agua debido a las características que le confiere el polímero de etilcelulosa, debido a esta propiedad se garantiza la integridad de la película aislante durante la liberación del fármaco de liberación inmediata. Teniendo como premisa ajustar la proporción de polímeros para lograr el nivel de liberación requerido, en una primera evaluación se mejoró la disolución de la Glimepirida al 85%, al final se realizaron los ajustes necesarios para obtener la proporción óptima de los polímeros que proporcionó un 96% de disolución de la glimepirida (figura No.1 c).

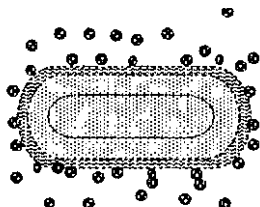
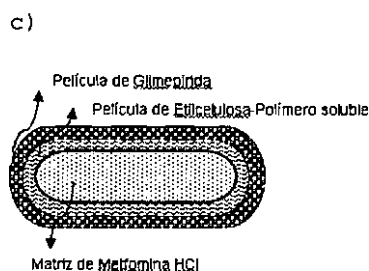
Figura No. 1; a) Tableta de Metformina recubierta con Glimepirida; b) Tableta de Metformina HCl recubierta con un polímero hidrosoluble mas el recubrimiento con Glimepirida; c) Tableta de Metformina HCl recubierta con la combinación etilcelulosa-polímero hidrosoluble mas el recubrimiento con Glimepirida:



1. La tableta se hidrata y aumenta de tamaño.
2. La matriz de liberación prolongada atrapa las partículas de glimepirida que inicialmente se localizaban sobre la superficie de la tableta.
3. Como resultado se obtiene una baja disolución de Glimepirida.



1. La tableta se hidrata y aumenta de tamaño.
2. Se disuelve la película del polímero soluble.
3. La matriz de liberación prolongada atrapa las partículas de glimepirida que inicialmente se localizaban sobre la superficie de la película del polímero soluble.
4. Como resultado se obtiene una baja disolución de Glimepirida.



1. La tableta se hidrata y aumenta de tamaño.
2. Se mantiene una película semipermeable.
3. La matriz de liberación prolongada libera adecuadamente la Metformina HCl.
4. Como resultado se obtiene una disolución adecuada de Glimepirida.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente deseamos poner de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador en relación con el hecho que una persona versada en la materia cambiaría de manera obvia la HPMC por la etilcelulosa, toda vez que esto es una deducción de lo que aparentemente puede ocurrir y es una deducción simplista del fenómeno. Las personas versadas en la materia al diseñar este tipo de composiciones farmacéuticas, se enfrentan a resolver problemas de difusión, solubilidades diferidas, perfiles distintos de disolución, etc, por lo que requieren aplicar conocimientos profundos y experimentar para confirmar las hipótesis independientemente de que parezcan obvias o no. Así entonces, en este caso en particular, en principio habría tantas probabilidades de que la glimepirida quedase atrapada entre las partículas de liberación prolongada en presencia de una capa hidrosoluble así como que la metformina difundiera a la fase de liberación inmediata en presencia de una capa de polímero hidrófobo, entre otras posibles hipótesis. La única manera de indagar el desempeño de los componentes de la tableta es mediante la experimentación. Durante el desarrollo experimental de la invención se concluyó que con una capa aislante de un polímero hidrofóbico comprendiendo de 5 a 50 mg de etilcelulosa se garantiza la integridad de la película aislante durante la liberación del fármaco de liberación inmediata, teniendo como premisa ajustar la proporción de

CAVELIER

ABOGADOS

polímeros para lograr el nivel de liberación requerido. En una primera evaluación se mejoró la disolución de la Glimepirida al 85%; al final se realizaron los ajustes necesarios para obtener la proporción optima de los polímeros que proporcionó un 96% de disolución de la glimepirida.

Finalmente, deseamos poner de presente que no resulta necesario presentar ningún tipo de información o datos comparativos adicionales que permitan sustentar y/o entender la presente invención y el avance que representa en el estado del arte. Lo anterior, toda vez que el mismo Examinador no ha citado específicamente composiciones que contengan un núcleo o matriz de liberación prolongada que contenga de 250 a 1,500 mg de una biguanida, una capa aislante de HPMC y un recubrimiento de liberación inmediata que contenga de 0.2 a 10 mg de una sulfonilurea, que se encuentren divulgadas en el estado de la técnica (i.e. D1) y que presenten una estabilidad y uniformidad de contenido comparable frente a las composiciones acá reivindicadas, por lo que no se entiende la razón o el fundamento de la petición efectuada a este respecto. Lo anterior, en la medida que es claramente determinable la protección solicitada y que el Examinador se encuentra en capacidad de compararla frente al estado del arte con el fin de determinar su patentabilidad con los datos de uniformidad y estabilidad presentados por el solicitante.

4. Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que la presente solicitud de patente es inventiva frente al estado de la técnica y por tanto, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
C.C. N° 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-11349-801-001-7
MGM\MGM\ID-179861\WPC11349
No. M-2010-179861\MGM