

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**Dirección de Nuevas Creaciones**

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-007599- -00020-0000

Fecha: 2011-11-16 15:28:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

**Expediente: 07.007.599**

**Titular: NYCOMED DANMARK APS**

**Asunto: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO**

**MAURICIO PATIÑO BONNET**, mayor de edad, con domicilio en la ciudad de Bogotá D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **NYCOMED DANMARK APS**, por medio del presente memorial acudo a la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio con el fin de **DAR RESPUESTA** oportuna al Oficio No. **11039**, de acuerdo como sigue:

**CLARIDAD**

Con el fin de superar las objeciones que por claridad planteó su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por veintiún (21) reivindicaciones, en el cual y siguiendo lo sugerido por el Señor Examinador, se han realizado las siguientes modificaciones. A saber:

- i. La nueva reivindicación independiente 1 ha incluido las características de las antiguas reivindicaciones 2 y 3 para definir el proceso de elaboración de la forma de dosificación oral por sus etapas y condiciones de operación, las cuales permiten diferenciarlo del estado de la técnica.
- ii. La reivindicación 4 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.
- iii. las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas y las dependencias ajustadas de conformidad.

- iv. Las nuevas reivindicaciones 7 a 21 referentes a la composición farmacéutica se han redactado para definir la materia objeto de protección por los componentes y la relación de peso entre los mismo, eliminando toda referencia al proceso de elaboración.

Así las cosas, las modificaciones al nuevo pliego reivindicatorio dan por superadas las objeciones que por claridad planteó su Despacho, puesto que se están reivindicando procesos y composiciones farmacéuticas de conformidad con el artículo 14 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

### **NIVEL INVENTIVO**

El Despacho considera que D1 - D2 divulgan previamente procesos de preparación de formulaciones de liberación rápida que involucran el paso de molienda conjunta en condiciones secas y por lo tanto un técnico conocedor de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de la presente solicitud; de manera que para un técnico medio en la materia sería obvio combinar estos documentos, por lo cual puede no haber nivel inventivo.

Establece el artículo 18:

"Art. 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".*

Por lo tanto, a partir de los lineamientos del artículo 18 procedo a demostrar que la invención de mi representada no se derivaría de manera obvia y evidente de D1 - D2, toda vez que las características técnicas divulgadas en dichos documentos no enseñan ni sugieren la invención reivindicada por mi representada, la cual tiene un efecto técnico inesperado.

Así bien, el problema técnico objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso alternativo de elaboración de una composición para administración oral con una droga de baja solubilidad bajo condiciones ácidas (ej. AINES), donde dicha composición posee propiedades de disolución mejoradas bajo condiciones acídicas, así como una vida útil de almacenamiento mejorada.

La presente invención resuelve el problema técnico objetivo, proporcionando un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que comprende la co-molienda del ingrediente farmacéutico activo (Lornoxicam), junto con una o más sustancias alcalinas **en condiciones anhidras**.

**D1** describe una composición farmacéutica que comprende un AINE y una sustancia alcalina. La composición proporciona una rápida liberación del principio activo, que incluye (ver Ejemplo 1), Lornoxicam como el componente AINEs, carbonato ácido de sodio como el agente alcalino, y un polímero hidrofílico de hidroxipropil celulosa. D1 revela una mezcla de los ingredientes de la composición, que incluye etanol y agua, seguido de una granulación húmeda, el secado y la compresión en comprimidos. **D1 declara que una característica esencial del proceso es el paso ii), es decir, el paso de humectación (col. 15, líneas 24-25 y 46-57).**

Así, el procedimiento descrito por D1 comprende las siguientes etapas:

- i. Mezclar una sustancia activa con una sustancia alcalina un relleno con propiedades aglomerantes y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener un polvo,
- ii. Contactar la mezcla en polvo con un medio acuoso para obtener un polvo húmedo,
- iii. Secar el polvo húmedo a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente hasta que el contenido de agua en el polvo es de a lo sumo 5% p/p para obtener una primer mezcla particulada,
- iv. Tamizar la primer mezcla particulada del paso anterior,

- v. Opcionalmente adicionar un excipiente farmacéuticamente aceptable para obtener una segunda mezcla particulada,
- vi. Opcionalmente, comprimir la segunda mezcla particulada en tabletas, y
- vii. Opcionalmente, revestir las tabletas así obtenidas.

Respetuosamente reitero que la diferencia técnica entre la invención de mi representada y D1, se basa en que el proceso de elaboración de la composición farmacéutica de D1 debe contener **un paso de humectación** en el que el AINE y la sustancia alcalina se contactan mediante un medio acuoso para obtener un polvo húmedo. Mientras que la presente invención describe un proceso para elaborar una forma de liberación rápida de dosificación oral, que comprende la co-molienda del ingrediente farmacéutico activo (Lornoxicam) junto con una o más sustancias alcalinas **bajo condiciones secas**, la mezcla de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y, opcionalmente, la compresión de dicha mezcla para la obtención de una tableta.

Así pues, La diferencia técnica entre el procedimiento descrito en D1 y la presente invención reside en **la co-molienda del ingrediente farmacéutico activo (Lornoxicam), junto con una o más sustancias alcalinas sin la adición de un líquido**.

Por consiguiente, las enseñanzas de la presente solicitud son contrarias a las declaradas en las etapas 2 y 3 y la columna 15, líneas 24-25 y 46-57 de D1, donde se menciona que la velocidad de disolución óptima no se logra si la sustancia activa y la sustancia alcalina son procesadas bajo condiciones que no involucren un contacto acuoso entre los dos componentes (es decir, bajo condiciones anhidras).

Por lo tanto, partiendo de las enseñanzas de D1, el técnico medio en la materia no encontraría motivación alguna para eliminar la etapa en la que los polvos conteniendo la sustancia activa y la sustancia alcalina son puestos en contacto con un medio acuoso.

En consecuencia, D1 no enseña o sugiere el proceso de la presente invención por el cual el contacto entre la sustancia activa y la sustancia alcalina se lleva a

cabo mediante una co-molienda en condiciones libres de líquidos tal como agua, con la expectativa de lograr un perfil de disolución adecuado como el descrito en la presente solicitud.

En este sentido, llamo la atención del señor Examinador al efecto técnico obtenido por la etapa de co-molienda del ingrediente farmacéutico activo (Lornoxicam) junto con una o más sustancias alcalinas sin la adición de un líquido, por medio del cual se logra un perfil de velocidad de disolución de más del 50% del principio activo disuelto en 20 minutos de acuerdo con la prueba de disolución (página 7, líneas 17-23).

Adicional a lo anterior, nuevamente me permito dirigir la atención del señor examinador al ejemplo 9 del pliego descriptivo de la presente solicitud. Ejemplo por medio del cual se compara la composición elaborada de acuerdo con el proceso de la patente D1 (la solicitud EP1109534 es una solicitud equivalente a US 6,713,089) y una composición preparada conforme con los lineamientos de la presente invención.

Este ejemplo demuestra que llevando a cabo el procedimiento descrito por D1 en condiciones anhidras, el porcentaje de disolución de Lornoxicam después de 20 min es del 31, 3%, lo cual demuestra que el resultado de la disolución de las tabletas obtenidas al eliminar la etapa de granulación húmeda es menor al 50%, disolución claramente no satisfactoria.

Por lo tanto, el técnico con conocimientos medios en la materia que se enfrenta con el problema de proporcionar un proceso alternativo para la elaboración de una composición de liberación rápida con un perfil de disolución de al menos el 50% de lornoxicam disuelto en 20 minutos de acuerdo con la prueba de disolución, no consideraría las enseñanzas de D1 como un buen punto de partida para la elaboración de una composición farmacéutica preparada **por un proceso seco (anhidro)**, toda vez que, de hecho, D1 enseña que un medio húmedo es esencial para crear el contacto físico necesario para obtener el perfil de disolución deseado (col. 15, líneas 24 -25 y 46-57). A la luz de este hecho, no hay ningún incentivo en D1 que conduzca al técnico medio en la materia a buscar las condiciones para llevar a la práctica un proceso seco con la esperanza de obtener un perfil de disolución similar.

Por lo tanto, se concluye que el proceso reivindicado en la presente solicitud es inventivo a la luz de D1, toda vez que la etapa de co-molienda que se lleva a cabo en condiciones anhidras, siendo esencial para la presente invención es contraria a lo sugerido por dicha anterioridad y permite obtener resultados inesperados con respecto de la citada referencia.

Por otra parte, el Examinador indica que es posible combinar las enseñanzas de **D1 y D2** para obtener la presente invención, sin embargo, por las razones expuestas anteriormente, comedidamente me permito anotar que D1 no es un buen punto de partida cuando se considera un proceso alternativo de preparación de una composición similar a la de D1, en el cual la característica clave son las condiciones secas.

Adicionalmente y como se puede apreciar en los argumentos que se exponen a continuación, en D2, la condición que crea el perfil de disolución adecuado es la presencia de ciclodextrina y no lo es la etapa de la co-molienda de la sustancia AINE, la sustancia alcalina y los excipientes.

Por lo tanto, si el técnico medio en la materia hubiese combinado las enseñanzas de D1 y D2 con la expectativa de obtener un proceso alternativo para obtener una forma de dosificación oral con un perfil de disolución similar, hubiese tenido que incluir ciclodextrina en la composición con el fin de proporcionar el perfil de disolución deseado.

Adicional a lo anterior, también me permito destacar el incremento en estabilidad que presentan los compuestos de la invención de mi representada en comparación con las composiciones reveladas en D1. En el ejemplo 10 y las páginas 47- 49 del texto de la solicitud de patente, se evidencia una mayor estabilidad en la composición preparada por el proceso de la presente invención.

Finalmente, **D2** revela composiciones farmacéuticas de meloxicam preparadas por modificación de la estructura cristalina de la droga, en donde dichas composiciones muestran un comportamiento de disolución mejorado sobre un amplio rango de pH.

El ejemplo IV/12 revela una base para crema oftálmica que comprende una molienda seca de (35,14 g) de droga (aprox. 0,1 mol (meloxicam: 351 g/mol)), 0,5 g de alcali (aprox. 0,005 mol (carbonato de sodio: 106 g/mol)), con  $\beta$ -ciclodextrina (113,5 g; excipiente) para obtener una composición amorfa granular de flujo libre, la cual es evidentemente menos estable cuando comprada con una composición con estructura cristalina predominante como la reivindicada por la presente invención.

La diferencia técnica entre la invención de mi representada y D2 es que dicho documento no describe ni sugiere composiciones farmacéuticas para administración oral que comprende Lornoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una sustancia alcalina en la proporción molar de 1: 100 - 1:1 que poseen características de disolución mejoradas.

En efecto, nótese que la relación molar entre la droga y la sustancia alcalina es aproximadamente 20:1, por lo cual, el ejemplo IV/12 no revela una relación molar entre droga y sustancia activa **entre 1:100 y 1:1**, siendo esta una **característica técnica esencial de la invención de mi representada**.

De hecho, las enseñanzas derivadas de D2 establecen que la adición de un polisacárido u oligosacárido, ciclodextrinas en particular, es necesaria para llegar a una composición con buenas características de disolución, tal como se observa en todos los ejemplos del documento D2, en donde un Oligosacárido o polisacárido se utiliza como un ingrediente de la formulación. Adicional a lo anterior, un técnico en la materia sabe que la  $\beta$ -ciclodextrina es un oligosacárido muy utilizado para mejorar la disolución y la biodisponibilidad de los medicamentos.

Por lo tanto, según las enseñanzas de D2, la supuesta propiedad mejorada de disolución de la composición del ejemplo IV/12 se atribuye a la presencia de ciclodextrina y no a la presencia de una sustancia alcalina.

Por otra parte, sobre la base de los ejemplos de D2, se evidencia que la adición de pequeñas cantidades de sustancia alcalina **es completamente opcional** y no es un componente que se tiene en cuenta en relación con la obtención de composiciones estables con propiedades de disolución mejoradas.

Asimismo, no hay indicación en D2 de que la sustancia alcalina debería estar presente en el paso de co-molienda cuando se manufactura la formulación. En efecto, en varios ejemplos (incluido el ejemplo V/2, el cual se relaciona con tabletas de liberación inmediata, es decir, una formulación oral) el meloxicam es co-molido con el oligosacárido o polisacárido, y si una sustancia alcalina se adiciona, ésta es incorporada luego del paso de co-molienda.

Por consiguiente, D2 enseña que el oligosacárido y/o polisacárido es el ingrediente clave en las formulaciones reivindicadas, responsable de mejorar la disolución y la estabilidad.

De esta manera, el técnico medio en la materia no encontraría en D2 ninguna sugerencia que indique que la relación molar entre Lornoxicam y la sustancia alcalina es importante para lograr una disolución mejorada de formulaciones orales estables. En la misma medida, el técnico tampoco entendería la importancia de asegurar que la sustancia alcalina esté presente en el paso de co-molienda de acuerdo con la presente invención, toda vez que el ejemplo V/2 de D2 provee una enseñanza contraria a la reivindicada.

En consecuencia, el técnico medio en la materia que intenta resolver el problema de disolución con Lornoxicam, creería a partir de D2, que el uso de oligosacáridos y/o polisacáridos resuelve el problema, y no estaría motivado a investigar si las composiciones que comprenden Lornoxicam y aminoácidos alcalinos a ciertas relaciones molares podrían mejorar la disolución de Lornoxicam y su estabilidad.

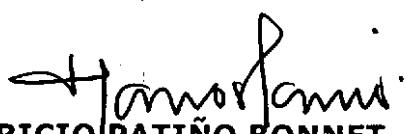
Así, D2 solo o en combinación con D1 no provee ningún incentivo o sugerencia acerca de la materia definida en la nueva reivindicación 1, la cual goza de nivel inventivo.

## **ANEXOS**

1. Nuevo pliego reivindicatorio compuestos por veintiún (21) reivindicaciones.

De acuerdo con todo lo expuesto, solicito en forma muy comedida y respetuosa al Sr. Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones se sirva tener en cuenta las manifestaciones aportados junto con el presente memorial y, de conformidad con ello, se sirva continuar con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

Del señor Jefe de la Dirección de Nuevas Creaciones,

  
✓ **MAURICIO PATIÑO BONNET**  
**C.C. 11.342.699 de Zipaquirá**  
**T.P. 73583 del C.S. de la J.**

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso de elaboración de una forma de dosificación oral que tiene rápida disolución en el fluido gástrico que comprende una tiazin-carboxamida que tiene una solubilidad a temperatura ambiente menor que 0,1% p/v en 0,1 N de ácido clorhídrico o un valor de pKa de menos que 5,5, caracterizado porque comprende las etapas de:
  - a) proporcionar la tiazin-carboxamida; y
  - b) proporcionar una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, fosfato ácido de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, maleato de sodio, fumerato de sodio, hidroxilamina, dietilamina, trietilamina hidrazina, codeína, lisina, arginina e histidina; y
  - c) mezclar dicha tiazin-carboxamida y dicha sustancia alcalina por molienda conjunta sin agregar líquido; y
  - d) mezclar excipientes farmacéuticamente aceptables; y
  - e) comprimir dicha mezcla c) o d) en forma de una tableta; ydonde la relación en peso de dicha tiazin-carboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1, donde el paso c) de molienda conjunta se aplica únicamente a la tiazin-carboxamida y la sustancia alcalina y dicho proceso se lleva a cabo bajo condiciones secas excluyendo el uso de líquidos.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado la relación molar entre la tiazin-carboxamida y la sustancia alcalina comprende entre 1:10 y 1:40 y en donde dicha tiazin-carboxamida es lornoxicam.
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque la sustancia alcalina es soluble en agua, en donde 1 parte de dicha sustancia alcalina es soluble en un máximo de 100 partes de agua.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la tiazin-carboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, ácido tolfenámico o tenoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicha molienda conjunta se lleva a cabo usando una compactadora de rodillo.

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dicha molienda conjunta se lleva a cabo usando un molino de bolas.
7. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una tiazin-carboxamida y una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por histidina, lisina o arginina.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque dicha tiazin-carboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, bromazepam, ibuprofeno, ácido tolfenámico o dexubuprofen o una sal farmacéuticamente aceptable las mismas y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la tiazin-carboxamida es lornoxicam, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque la tiazin-carboxamida es lornoxicam; y la sustancia alcalina se selecciona del grupo formado por histidina, lisina o arginina.
11. Una composición farmacéutica estable, caracterizado porque comprende una tiazin-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una sustancia alcalina seleccionada del grupo formado por carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato trisódico, fosfato ácido de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, maleato de sodio, fumerato de sodio, hidroxilamina, dietilamina, trietilamina hidrazina, codeína, lisina, arginina e histidina; y un aglutinante seleccionado del grupo formado por derivados de celulosa, sacarina y povidona; y donde la relación en peso de dicha tiazin-carboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1.
12. Una composición farmacéutica, caracterizado porque comprende una tiazin-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y una sustancia alcalina que se selecciona del grupo formado por lisina, arginina e histidina; y donde

12  
la relación en peso de dicha tiazin-carboxamida y dicha sustancia alcalina se encuentra dentro del rango de 1:100 y 1:1.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizada porque dicha tiazin-carboxamida se selecciona del grupo formado por ampiroxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno o dexibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizada porque dicha tiazin-carboxamida es lornoxicam o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque dicha tiazin-carboxamida es lornoxicam y donde dicha sustancia alcalina es lisina.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque tiazin-carboxamida es lornoxicam y donde dicha sustancia alcalina es arginina.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, caracterizada porque la composición comprende un opioide o triptan en combinación con lornoxicam.

18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, caracterizado porque la tiazin-carboxamida lornoxicam.

19. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 18, caracterizada porque cada composición comprende 4-12 mg de lornoxicam.

20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 19, caracterizada porque dicha composición está en la forma de una tableta comprimida.

21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-20, caracterizado porque la relación molar de Lornoxicam y la sustancia alcalina está comprendida entre 1:100 y 1:10.