

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
3

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-012642- -00011-0000

Fecha: 2011-05-18 11:18:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07012642
Asunto : Solicitud de patente para: "Formulación de comprimidos de liberación extendida que contiene pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un método para su fabricación y su uso".
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud: 8 de Febrero de 2007.

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. 2733 notificado por fijación en lista del 18 de Febrero de 2011.

2. Mediante el Oficio No. 2733 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 los documentos US2004010997 (D1) y US 2004010999(D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente. Su Despacho enuncia:

- "Se aprecia que la diferencia de lo revelado en D1-D2 con las composiciones de la presente solicitud radica en que el uso de dos polímeros junto con el almidón pregelatinizado es sugerido y no se ven composiciones que los contengan".
- "Teniendo en cuenta el objeto de la presente solicitud, el cual es proveer más composiciones de liberación sostenida de pramipexol, se aprecia que es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que D1-D2 sugerían de manera expresa usar una combinación de polímeros junto con almidón pregelatinizado para obtener matrices de liberación extendida que contienen pramipexol, por lo tanto un técnico medio en formulación

farmacéutica tomaría dichas sugerencias y ajustaría las composiciones enseñadas para obtener las composiciones reivindicadas con la expectativa de que también presentarán una liberación extendida de pramipexol".

- "Finalmente, no se aprecia ventaja o efecto sorprendente de las composiciones reivindicadas en comparación a las matrices enseñadas en D1-D2, pues, tanto para lo reivindicado como para lo solicitado, las matrices son de liberación extendida debido a la presencia de polímeros".

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

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"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".

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es inventiva o no, el examinador debe determinar si la misma se deriva de manera obvia a partir 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. A pesar de que esta búsqueda de anterioridades se realiza a posteriori, es decir, tomando como punto de partida la invención y la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, al realizar la evaluación de nivel inventivo el examinador debe ponerse en el lugar del inventor al momento de realizar la invención junto con los conocimientos técnicos existentes al momento de la solicitud con el fin de entender el esfuerzo y análisis que dicho inventor requirió para resolver el problema técnico planteado. Lo anterior, por cuanto si la invención es analizada con los avances tecnológicos hoy conocidos y adicionalmente se toma como punto de partida la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

De otro lado, se debe tener en cuenta el alcance de las palabras obvio y evidente, y cómo estas deben ser tenidas en cuenta al momento que el técnico medio hace el examen de nivel inventivo.

Según la jurisprudencia del Tribunal, es obvio "aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad"". ¹

¹ Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

Por otro lado, el Tribunal define aquello que es evidente como "la certeza clara y manifiesta de lo que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda".²

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

En tal sentido consideramos oportuna 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:

"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, podemos concluir que una invención no se considera obvia u evidente y por tanto cumple con el requisito de nivel inventivo 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.

Ahora bien, 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:

D1 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida en forma de una tableta oral que comprende una sal de pramipexol soluble en agua, dispersada en una matriz que comprende un polímero hidrofílico y un almidón con una resistencia a la tracción de al menos 0.15 kN cm⁻² en una porción representativa de la tableta (ver página 10, párrafo 0051). A medida que la resistencia a la tracción es mayor, mayor es la dureza y la resistencia a la erosión durante la aplicación de una capa de recubrimiento. La tableta tiene un núcleo que comprende diclorhidrato de pramipexol monohidrato, el cual es dispersado en una matriz que comprende (a) un polímero hidrofílico, preferiblemente HPMC

² Ibídem.

en una cantidad de 20% hasta 70% por peso de la tableta (ver página 10, párrafos 0053 y 0054), y (b) el almidón arriba mencionado en una cantidad entre 25% a 75% por peso de la tableta (ver página 11, párrafo 0058). Opcionalmente, la tableta puede ser recubierta para proporcionar control en la liberación (ver página 11, párrafo 0068).

De otro lado, D2 se refiere a tabletas de pramipexol de liberación sostenida que tiene un perfil de disolución in vitro definido y un perfil de absorción in vivo definido para una administración de una vez al día. Las composiciones ejemplificadas corresponden a aquellas reveladas en D1.

Ahora bien, la presente solicitud de patente se refiere a:

- (a) una formulación de comprimido de liberación extendida que comprende;
- (b) pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en
- (c) una matriz, en donde la matriz comprende;
- (d) comprendiendo la matriz tres polímeros que se hinchan en agua;
- (e) uno de los cuales es almidón pregelatinizado;
- (f) uno de los cuales es hidroxipropilmetilcelulosa;
- (g) uno de los cuales es un polímero aniónico.

Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada desea poner de presente que la presente invención es inventiva frente al estado del arte, tal como se demuestra a continuación, toda vez que proporciona una formulación de comprimido de liberación extendida de pramipexol en forma de una tablea de matriz:

- (a) para que el perfil de liberación de diferentes formas de dosificación puedan ser ajustados suavemente por la variación de los ingredientes que forman la matriz
- (b) pueda ser proporcionado un perfil dependiente del PH en caso de que sea deseado.

El objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de comprimido de liberación controlado comprendiendo pramipexol o una sal del mismo que sea adecuada para ser administrada una vez al día por administración oral. Lo anterior, toda vez que es necesario obtener formulaciones con diferentes dosis de pramipexol, con el fin de tratar diferentes grados de severidad de la enfermedad en el paciente.

Por lo tanto, con la presente solicitud se busca proporcionar formulaciones farmacéuticas que permitan ajustar el perfil de liberación del ingrediente activo de acuerdo con un perfil de liberación bien sea dependiente o no dependiente del PH (Ver página 4 de la solicitud internacional).

Las composiciones de acuerdo con D1 y D2 no proporcionan enseñanza o sugerencia alguna de como ajustar suavemente el perfil de liberación de las tabletas allí reveladas a una intensidad de dosis determinada.

En efecto, de acuerdo con la página 2, párrafo 2 de D1 (que corresponde a la formulación de D2), un recubrimiento puede proporcionar adicionalmente un efecto de liberación controlada: "las características de liberación pueden ser adicionalmente modificadas recubriendo la tableta con un recubrimiento de liberación sostenida. Dicho recubrimiento típicamente comprende un polímero hidrofóbico y un formador de poros hidrofílico".

Adicionalmente, D1 divulga en la página 11, párrafo 0068 que una disminución en el proceso de liberación puede ser deseable y que esto se puede obtener mediante un recubrimiento de liberación controlada alrededor de la tableta.

De modo que, teniendo en cuenta lo anterior y que las composiciones reveladas en el documento D1 corresponden a las ejemplificadas en D2, es claro que a partir de los documentos citados una persona versada en la materia se vería motivada a emplear un recubrimiento para una liberación controlada.

Adicionalmente, en los documentos citados no se enseña que tanto se puede controlar la liberación de pramipexol de una tableta comprendiendo dicho ingrediente activo en una manera distinta a la de proporcionar un recubrimiento. A este respecto, vale la pena resaltar que el recubrimiento posee la desventaja que el control de la liberación se pone en peligro si el recubrimiento se destruye bien sea parcialmente o totalmente.

Debido a lo anterior, la presente solicitud proporciona un comprimido de matriz de liberación controlada que resuelve el problema técnico planteado en la presente solicitud sin las desventajas presentadas al emplear un recubrimiento.

De modo que, la presente solicitud se diferencia del estado de arte previo en que ningún recubrimiento funcional es necesario para ajustar el perfil de liberación y no presenta las desventajas de las tabletas que emplean un recubrimiento para controlar el perfil de liberación de un ingrediente activo determinado.

De otro lado, mi representada desea poner de presente que la descripción de la presente invención resalta que las características de liberación del elemento activo pueden adecuarse a los dos siguientes significados:

a) (Pág. 10, párrafo 4). Dependiendo de la cantidad de polímero(s) que se hincha(n) en agua procesada en la preparación, el perfil de liberación puede ajustarse, es decir, una mayor cantidad de polímero que se hincha conduce a un efecto de liberación sostenida más pronunciado, y viceversa. Por lo tanto, al ajustar la cantidad de este polímero, el perfil de liberación se puede adaptar;

y

b) (Pág. 14, párrafo 5). Una mayor cantidad de ácido acrílico conduce a una disminución de la velocidad de liberación. Por lo tanto al

ajustar la cantidad de ácido acrílico también hace posible una adaptación del perfil de disolución, tal y como se desea.

También se resume en el último párrafo de la página 10: "Además, cuando se utiliza una combinación de polímeros, la proporción de dichos polímeros también influye en el perfil de liberación de la preparación. Una combinación de diferentes polímeros ofrece la posibilidad de combinar mecanismos diferentes mediante los cuales el pramipexol se libera de la matriz. Esta combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinético de la preparación a voluntad".

De acuerdo con las enseñanzas de la invención, el uso de una combinación de una matriz formada por polímeros, un polímero neutral y un polímero aniónico, cada uno en cantidades específicas, son los medios inventivos escogidos para ajustar sin problemas la velocidad de disolución/velocidad de liberación del pramipexol en los comprimidos con diferentes dosis. (Mirar los últimos párrafos de las págs. 10 y 14 y cuarto párrafo de la página 14).

En la página 16 se especifica la cantidad de dosis por tableta que incluye 0.375, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 3 y 4.5mg de dihidrocloruro de pramipexol monohidrato y que la cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según el trastorno que se está tratando, la gravedad de dicho trastorno, y el paciente que se está tratando.

La adecuación del perfil de liberación con la habilidad de ajuste en una tableta que comprende pramipexol por el uso de un polímero aniónico es más fácil y de la misma forma mejor, que lo que se puede encontrar en el estado de la técnica anterior.

La Figura 3 de la presente solicitud demuestra el fuerte efecto que tiene el ácido acrílico (carbopol) en el perfil de liberación. Allí se muestra que una pequeña cantidad de tan solo 1% en peso de carbopol disminuye la liberación de pramipexol significativamente, 4% en peso de carbopol aún más, mientras que para el comprimido de referencia, el cual no contiene carbopol, la liberación es más rápida. Los comprimidos de acuerdo con la invención corresponden a los ejemplos 1, 2 y 4 (ver también página 21 párrafo 4).

Este ejemplo evidencia que al variar la cantidad del polímero aniónico, el perfil de liberación para cada forma de dosis de comprimido de pramipexol puede adaptarse a los requerimientos específicos de la enfermedad. Al tener la mejor tecnología de revestimiento como se enseña en D1 y los medios adecuados para pramipexol no es necesario el suministro de una liberación controlada.

Sería evidente que diferentes fuerzas de dosis de pramipexol en un comprimido dado mostraran perfiles de liberación diferentes, lo cual es dado por la interacción de los mecanismos de difusión y erosión de dicho comprimido. De todas formas, para suministrar un nivel confiable de plasma sanguíneo definido por 24 horas para cada forma de dosis de pramipexol, el perfil de liberación de las diferentes formas de dosis

debe ser ajustable. Además, la posibilidad de un ajuste fácil y bien controlado debe ser independiente del tamaño y forma del comprimido y ser factible.

En la presente invención se suministra una solución fácil y confiable a este problema que se da específicamente para el pramipexol. Esta solución no es obvia según lo que se enseña en el arte previo.

Una segunda ventaja de la formulación de acuerdo a la invención es que esta suministra un perfil de liberación que es (ligeramente) más rápida en el jugo gástrico simulado que tiene un $\text{pH} < 4.5$ pero es independiente del valor de pH en el intervalo de 4.5 a 7.5, siendo este el rango de pH en el resto del tracto intestinal. Una rápida liberación en el jugo gástrico simulado con respecto a una liberación más lenta en el fluido intestinal puede ser ventajoso en casos donde se desea un efecto de dosis de carga a partir de la forma de dosificación (página 8, línea 12 en adelante).

Este particular efecto también es dado por la presencia del polímero aniónico en la formulación, lo cual se demuestra en la figura 2.

La figura 2 muestra que dichos comprimidos tienen una liberación mayor a un pH de 1.2 que para un $\text{pH} > 4.5$. El perfil de liberación es más o menos independiente entre un pH de 4.5 y 6.8, mientras que este difiere a un pH de 1.2.

Lo que significa que el presente comprimido puede suministrar un efecto de carga del pramipexol en el estomago y después de pasar por este suministra uno menor; y el pH será independiente del perfil de liberación sobre el resto de su paso por el tracto intestinal. Dicho efecto es beneficioso particularmente para un tratamiento crónico con el fin de reajustar el nivel de plasma en la sangre de pramipexol en el comienzo de cada ciclo de aplicación. (Al final del ciclo de 24 horas el nivel de plasma en la sangre de pramipexol puede caer en cierta medida. El efecto de carga en el inicio del siguiente ciclo se reajusta a dicha reducción)

Así entonces, teniendo en cuenta que las formulaciones de la presente invención responden a una necesidad, presentan ventajas reales y que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a resolver el problema acá planteado y a obtener la presente invención ya que no enseñan o sugieren las características técnicas esenciales relacionadas con la misma (componentes de la composición y cantidades de los mismos dentro de la composición con el fin de obtener una composición mejorada de pramipexol que tenga un perfil de liberación extendida) tal como SI lo hace la presente solicitud de patente, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la formulación 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 caso son D1-D2.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

Señor Director,

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

COLO-09255-841-064-0
COLO-09255-264-004-4
MGM\MGM\ID-192639\WPCL9255
No. M-2011-192639\MGM