

CAVELIER

ABOGADOS

Teléfono: (57-1) 347 3611

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 1
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-012642- -00009-0000

Fecha: 2010-12-13 16:27:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

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

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. 9889 notificado por fijación en lista del 6 de Agosto de 2010. Mediante memorial radicado el 28 de octubre de 2010 solicité un plazo de treinta (30) días para dar respuesta a este oficio.

2. Mediante el Oficio No. 9889 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. De la solicitud de patente.

De acuerdo con el Señor Examinador, la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486. Su Despacho enuncia:

- "El término "aproximadamente" que se encuentra a lo largo del capítulo reivindicatorio le resta concisión a la materia que se desea proteger".
- "La manera de como se encuentra escrito los procedimientos de las reivindicaciones 9-11, no se diferencia de un procedimiento usual de granulaciones en seco o en húmedo que una persona conocedora de formulación farmacéutica sabe y conoce, pues no describe aparatos, velocidades de mezcla, temperaturas,

solventes, etc., que los diferencien de un procedimiento usual de mezcla de granulaci3n".

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

Con el fin de atender las anteriores observaciones y de acuerdo con el art3culo 34 de la Decisi3n 486, se presenta un nuevo cap3tulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 8 reivindicaciones. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto quedan superadas respectivamente con las modificaciones realizadas de la siguiente manera:

- Se ha revisado la redacci3n del cap3tulo reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Se1or Examinador, con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y sobre el alcance de la misma.
- En particular, en la reivindicaci3n 1 se ha limitado el intervalo de las concentraciones de los compuestos incluidos en la composici3n a aquellas concentraciones preferidas de las cuales se tienen resultados que soportan su utilidad como composiciones mejoradas de pramipexol que tengan un perfil de liberaci3n extendida. Espec3ficamente, los intervalos de concentraci3n de pramipexol, del almid3n pregelatinizado, de hidroxipropilmetilcelulosa, del pol3mero ani3nico y de los excipientes se han limitado a los rangos de concentraci3n de 0.05 a 5%, 10 a 75 %, 10 a 75%, 0.25 a 25% y 0 a 30% respectivamente.
- De otro lado, el t3rmino "aproximadamente" ha sido eliminado del nuevo pliego reivindicatorio, de acuerdo con las sugerencias del Se1or Examinador y por lo tanto, la objecci3n formulada a este respecto se debe tener por superada.
- Adicionalmente, en la nueva reivindicaci3n 1 se ha especificado que el pol3mero ani3nico se selecciona del grupo que consiste de pol3meros del 3cido acr3lico opcionalmente reticulados, pol3meros del 3cido metacr3lico, alginatos y carboximetilcelulosa.
- Asimismo, las antiguas reivindicaciones de m3todo 9 a 11 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y por tanto la objecci3n formulada a este respecto se debe tener por superada.

As3 entonces, con las modificaciones realizadas al cap3tulo reivindicatorio, es claro que quedan subsanadas las objeciones que por claridad hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego permite determinar el alcance de la protecci3n reivindicada y compararla frente al estado del arte y la materia all3 revelada se encuentra debidamente sustentada en el pliego descriptivo, de acuerdo con las disposiciones del art3culo 30 de la Decisi3n 486. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificaci3n adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el art3culo 45 inciso 2. de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de

la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. Novedad.

Su Despacho concluye que la novedad de la presente solicitud de patente se ve afectada por los documentos WO2004010997 (D1) y WO2004010999 (D2). Su Despacho enuncia:

- "Comparando elemento por elemento, se aprecia que las composiciones de D1-D2 comprenden todos los elementos característicos de las formulaciones reivindicadas, afectando la novedad de la presente solicitud".

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

De acuerdo con el artículo 16 de la Decisión 486:

*"Artículo 16. - Una invención es nueva cuando 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".*

De lo anterior, es claro que 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.

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 y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas frente a los documentos D1 y D2 citados por su Despacho. Veamos:

D1 se refiere a una composición que comprende en total entre 20 a 70 % en peso de un polímero hidrofílico (Ver página 6, párrafo [0040] hasta la página 7, párrafo [0044]) y 25 a 75% en peso de almidón

pregelatinizado. Sin embargo, la composición reivindicada en la presente invención además de almidón pregelatinizado comprende dos polímeros hidrofílicos, i.e. HPMC y un polímero aniónico.

Adicionalmente, en la presente solicitud se especifica que el polímero aniónico se encuentra en una cantidad entre 0.25 a 25% en peso y preferiblemente entre 0.5 a 15% en peso. En contraste, D1 no enseña ni sugiere la combinación de HPMC junto con un polímero aniónico y/o las cantidades del mismo.

Al comparar las características esenciales de la presente invención con la materia de invención revelada en el documento D1, se observa que a pesar de que D1 menciona el clorhidrato de pramipexol, el almidón pregelatinizado y un polímero hidrofílico como posibles componentes de la composición allí divulgada, dicho documento no anticipa las composiciones acá reivindicadas toda vez que no revela la combinación específica de pramipexol o una sal de dicho componente con almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa y un polímero aniónico y/o las proporciones en que deben ser empleadas dichos componentes 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.

De otro lado, vale la pena resaltar que debido a que el documento D2 se refiere a una composición como la revelada en el documento D1 (Ver página 10, párrafo [0054] hasta página 11, párrafo [0058]) y por tanto, revela la misma información, es claro que dicho documento tampoco afecta la novedad de la presente solicitud.

En consecuencia, la invención reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio se debe tener como novedosa frente a los documentos D1 y D2, por cuanto todas las características técnicas de la nueva reivindicación independientemente 1 de la presente solicitud (componentes de la composición y cantidades de los mismos dentro de la composición), como un todo, no se encuentran descritas en dicho documento y únicamente invenciones con todas las características técnicas identificadas en el mismo documento de la anterioridad pueden afectar la novedad de invenciones reivindicadas en una solicitud presentada posteriormente.

Así entonces, es claro que la presente solicitud de patente es novedosa frente al estado de la técnica y por tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Adicionalmente, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

La presente solicitud se diferencia del estado de arte previo en que ningún recubrimiento funcional es necesario para ajustar el perfil de liberación. En efecto, la materia que se reivindica en la presente solicitud es novedosa por no haber sido anticipadas sus características técnicas por ningún documento del estado del arte y además inventiva porque las composiciones farmacéuticas de pramipexol de liberación extendida en forma de comprimidos de matriz que se presentan en la presente solicitud poseen las siguientes propiedades inventivas:

a) para ajustar el perfil de liberación para diferentes formas de dosis en un periodo de tiempo dado (preferiblemente 24 horas), la variación de la cantidad de ingredientes que forman la matriz es suficiente (es decir, polímeros).

b) un perfil de pH dependiente puede ser suministrado en un caso deseado.

Las anteriores propiedades se explican en la descripción de la presente invención de la siguiente forma:

El objetivo de la presente invención es suministrar un comprimido de liberación controlada de una composición de pramipexol o de una sal farmacéuticamente aceptada del mismo (es decir, una formulación de liberación controlada para un medicamento específico con propiedades específicas).

Teniendo en cuenta lo anterior, un objetivo específico de la presente invención es suministrar una formulación farmacéutica que haga posible el ajuste del perfil de liberación de los ingredientes activos de acuerdo con un perfil de liberación seleccionado dependiente de los valores de pH (ver página 5, primer párrafo).

Las composiciones de acuerdo con los documentos D1 y D2 no tienen una enseñanza de cómo ajustar fácilmente el perfil de liberación de los comprimidos reivindicados a una determinada dosis. Las formulaciones que enseñan D1 o D2 tienen un recubrimiento funcional para obtener una liberación controlada:

De acuerdo con la página 2, segundo párrafo de D1 (D2 también), el recubrimiento puede en este caso suministrar un efecto de control de liberación: *"las características de liberación pueden ser, aún más modificadas por un recubrimiento en el comprimido con un recubrimiento continuo de liberación. Tal como un típico recubrimiento que comprende un polímero hidrofóbico y un creador de poro hidrofílico"*.

Además, D1 (D2 también) establece en la página 11, párrafo [0068]: *"Se cree que tales sales [nota: ingredientes activos] fácilmente se filtran fuera de la matriz hidrofílica cuando existe contacto por un medio acuoso tal como el fluido gastrointestinal. De esta forma es deseado el retraso del proceso de la liberación del medicamento al suministrar un recubrimiento de liberación controlada alrededor del comprimido"*.

Entonces, de acuerdo a D1 y D2 se recomienda un recubrimiento para suministrar un control de liberación.

El arte previo no menciona hasta qué punto la liberación de pramipexol de ese comprimido puede ser controlada de otra manera que no sea por el suministro de los recubrimientos allí descritos.

Dicho recubrimiento requiere de un paso adicional de manufactura (es decir el paso de recubrimiento) y además comprende la desventaja de que el control de liberación está en peligro si el recubrimiento se rompe de forma parcial o total, o si el paciente rompe el comprimido de forma intencional o no, etc.

La presente invención suministra una matriz de un comprimido de liberación controlada que cumple el objetivo propuesto sin tener la desventaja del recubrimiento.

Como se mencionó anteriormente, la materia reivindicada de acuerdo con la presente invención se dirige a:

- a) una formulación en forma de comprimido para liberación extendida que comprende
- b) pramipexol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en
- c) una matriz, en donde la matriz comprende;
- d) tres polímeros que se hinchan en agua;
- e) el primero, que es almidón pregelatinizado;
- f) el segundo, que es un polímero aniónico;
- g) el tercero, que no es ni almidón pregelatinizado, ni un polímero aniónico.

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)

En vista de lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados por sí solos o combinados no enseñan ni sugieren cada uno de los elementos que constituyen la composición de la presente solicitud y por lo tanto, no pueden afectar la novedad o el nivel inventivo de la invención que reclama mi representada.

5. 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.

6. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.
- Formulario de modificaciones.

Señora Directora,

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

COLO-09255-264-004-4
COLO-09255-841-064-0
MGM\MGM\ID-183688\WPCL9255
No. M-2010-183688\MGM



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

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 35.456.344 T. P. 23.555

4

Número de expediente: 07.012.642

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 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
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.



NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Luz Clemencia de Páez

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

REIVINDICACIONES.

1. Una formulación de comprimido de liberación extendida que
5 comprende 0.05 a 5% en peso de pramipexol o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo en una matriz, comprendiendo
la matriz tres polímeros que se hinchan en agua:
- 10 a 75 % en peso de almidón pregelatinizado,
10 10 a 75% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa,
- 0.25 a 25% en peso de un polímero aniónico seleccionado del grupo
que consiste de polímeros del ácido acrílico opcionalmente
15 reticulados, polímeros del ácido metacrílico, alginatos y
carboximetilcelulosa, y
- 0-30% de excipientes adicionales.
- 20 2. Una formulación de comprimido de liberación extendida de
acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico es
un polímero de ácido acrílico reticulado, y en la que el contenido
del polímero del ácido acrílico opcionalmente reticulado en la
matriz es de 0.25% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 0.5%
25 en peso a 15% en peso, y preferiblemente de 1% en peso a 10% en
peso.
3. Una formulación de comprimido de liberación extendida de
acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el contenido
30 de hidroxipropilmetilcelulosa en la matriz es de 25% en peso a 65%
en peso y más preferiblemente de 1 a 10% en peso.
4. Una formulación de comprimido de liberación extendida de
acuerdo con la reivindicación 1 caracterizada porque el comprimido
35 resultante tiene una característica de liberación dependiente del
PH con una característica de liberación más rápida en el intervalo
de PH < 4,5 y una característica de liberación más lenta y
adicional independiente del pH en el intervalo de pH 4,5 a 7,5.
- 40 5. Una formulación de comprimido de liberación extendida de
acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
caracterizada porque el polímero aniónico es un polimerizado de
ácido acrílico que se selecciona entre las series de carbómeros o
carbopol®.
- 45

6. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizada porque el contenido del polimerizado de ácido acrílico es de 0.25% en peso a 25% en peso, preferiblemente entre 0.5% a 15% en peso y más preferiblemente de 1 a 10% en peso.

5

7. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el comprimido no tiene recubrimiento o 1% a 10% en peso de un recubrimiento no funcional, que es una capa que no tiene ningún efecto importante sobre las propiedades de liberación de la tableta.

10

8. Una formulación de comprimido de liberación extendida de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el comprimido tiene entre 1% a 10% en peso de un recubrimiento no funcional, que comprende un polímero tal como HPMC y opcionalmente un compuesto seleccionado de plastificantes y colorantes.

15

20

25

30

35

40