

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-034647- -00006-0000

Fecha: 2010-12-27 15:54:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEJYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

P-912

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 07.034.647

Solicitud de patente a nombre de **PSICOFARMA S.A. DE C.V.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **PSICOFARMA S.A. DE C.V.**, domiciliada en Toriello Guerra, C.P. México, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12842 notificado por fijación en lista el 1 de octubre de 2010 relacionado con el concepto técnico No. 03024, nos permitimos informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presentamos junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza el originalmente presentado y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Con el fin de clarificar la composición, se restringió la misma dentro de los límites utilizados en los experimentos, donde el polímero limitante de la velocidad se establece como hidroxipropilmetilcelulosa y el polímero modificador de la velocidad se establece como almidón pregelatinizado, ambos hidrofílicos. Estas modificaciones se realizaron en la correspondiente solicitud de Patente Europea No. 04 774 809.0 (ahora EP 1 803 447 B1) que ya fue concedida.

El tenor para la nueva reivindicación 1 es el siguiente:

"1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, caracterizada porque comprende: del 16 al 20% de clorhidrato de hidralazina como principio activo; del 42 al 46% de un polímero hidrofílico limitante de la velocidad de liberación de dicho principio activo; del 25 al 29% de un agente diluyente; 10% de un polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación; y entre 0.1 al 2% de un agente lubricante, donde ni el polímero limitante de la velocidad de liberación o el polímero moderador de la velocidad de liberación son hidrofóbicos en ningún rango de pH."

1.2 La reivindicación 2 se modificó con el fin de restringir el polímero limitante de la velocidad de liberación a hidroxipropilmetilcelulosa y a hipromelosa.

1.3 La reivindicación 3 se modificó para restringir el agente diluyente a celulosa microcristalina.

1.4 De igual manera, la antigua reivindicación 4 se cambió para limitar el polímero hidrofílico moderador de la velocidad a almidón pregelatinizado.

1.5 En la reivindicación 5, se limitó el agente lubricante a estearato de magnesio.

1.6 El solvente para granulación en la nueva reivindicación 6 se limitó a una mezcla de agua y etanol en proporción de volumen 1:1.

1.7 La antigua reivindicación 7 se redactó de tal manera que la composición farmacéutica esté caracterizada por el rasgo técnico farmacocinético.

1.8 En relación con el título, atendiendo la amable sugerencia del señor examinador, se modifica el título para que quede del siguiente tenor:

“Composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina”

En relación con estas modificaciones, nos permitimos manifestar que las mismas no amplían en ningún sentido el alcance de la solicitud como fue originalmente presentada y se realizan con el fin atender las observaciones hechas por el señor examinador en su concepto técnico No 03024.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009 y el capítulo reivindicatorio tiene menos de 10 cláusulas.

2. Nivel inventivo

El señor examinador ha citado el documento US4,521,402 como relevante para afectar la altura inventiva de la solicitud en estudio. Sobre este particular, es deseo del solicitante manifestar que estas objeciones también han sido presentadas por otras Oficinas de Patentes, pero han sido rechazadas cuando se ha hecho un análisis minucioso y completo del documento como se expone a continuación:

El señor examinador manifiesta en el folio 57 de su concepto técnico que: *“...La reivindicación es obvia porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener ‘composiciones de liberación prolongada de hidralazina para el tratamiento de cáncer con una liberación constante del fármaco durante un tiempo cercano a las 20-22 horas y después una disminución de la velocidad hasta las 24 horas’ emplearía los mismos excipientes que se revelan en D1, modificando sus proporciones de acuerdo con el conocimiento medio de un experto en la materia, logrando de esta forma las composiciones objeto de esta solicitud”, y luego agrega que “Por lo tanto, la reivindicación 1 no tienen nivel inventivo...“y de que “Las reivindicaciones dependientes 2-7 no mencionan alguna característica que haga inventivas a las composiciones de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo”*

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que ninguna de las composiciones de D1 da como resultado una formulación de hidralazina de liberación constante del activo de hasta 7.58 mg/hora, lo que la hace específica para usarse como apoyo en el tratamiento del cáncer. Adicionalmente, ninguna de las formulaciones allí reportadas tiene una composición de polímeros tan elevada como la reportada para las composiciones de la presente invención, hecho técnico que le confieren a las composiciones reivindicadas una velocidad específica de liberación susceptible de medición objetiva por medio de pruebas de disolución estándar.

Con respecto al documento D1, de manera atenta nos permitimos dirigir la atención del señor examinador a la siguiente Tabla 1, que hace referencia a un análisis de las formulaciones propuestas en D1 comparándolas con las composiciones de la presente solicitud de Patente.

Sumado a lo anterior, consideramos que la cinética de liberación sí puede ser caracterizada, y por ello puede ser considerada como un rasgo técnico para conferir novedad, es importante hacer notar que los polímeros utilizados en D1 generan una liberación distinta a la de las formulaciones de la presente invención, como se ve a continuación en la Tabla 1:

TABLA 1

Comparación de las formulaciones del documento D1 con las composiciones de la presente invención

FÓRMULA D1	FÓRMULA DE LA PRESNETE SOLICITUD	COMENTARIOS
Hidralazina 37.744 p/p	Hidralazina 16 - 20 %p/p	Activo
Lactosa 14.150 %	Celulosa microcristalina 25-29 %p/p	En las formulaciones actualmente reclamadas lo más usado es celulosa microcristalina.
Celulosa microcristalina 9.434 %	Ver arriba	
	HPMC 42 - 46 %p/p	El mecanismo de liberación principal de las formulaciones reclamadas es mediante difusión del fármaco a través de una matriz polimérica hinchable de manera constante a una velocidad definida. Esta liberación es independiente del pH.
Carbopol 934 P 3.974 %	Ver arriba	Las fórmulas de acuerdo con la presente invención no utilizan Carbopol y por ello, las reivindicaciones se han replanteado y restringido.
Aceite de semilla de algodón hidrogenado 18.867 %	-----	Este componente hidrofóbico no es parte de la formulación reclamada en la presente solicitud. Su participación en la liberación sería para conferir mecanismos de erosión que liberarán el activo, lo cual es un mecanismo de liberación diferente al utilizado en la presente invención.
Acetato ftalato de celulosa 4.717 %	-----	Este componente insoluble actúa como retardante de la liberación en medio ácido y genera una velocidad de liberación dependiente del pH .
	Almidón pregelatinizado 10% p/p	Este componente contribuye al mismo mecanismo de liberación por difusión a través de

		<u>polímeros hinchables que es diferente al de la formulación de D1.</u>
Dióxido de Silicio fumante 1.132 %		Agente deslizante no requerido en las formulaciones de la solicitud en estudio.
Estearato de magnesio 0.755 %	Estearato de magnesio 0.1 - 2 %p/p	Se trata de un lubricante utilizado en muchas formulaciones en la industria.
Cloruro de metileno 14.15 mL/100 g		La presente invención no utiliza solventes tóxicos como el Cloruro de metileno, que en D1 es esencial para disolver y granular el Acetato ftalato de celulosa.
Alcohol Isopropílico 28.30 mL/100 g	Alcohol Etilico 2.4 mL/100 g	La presente invención utiliza un solvente menos tóxico que el cloruro de metileno para granular la matriz polimérica.

De acuerdo con lo mostrado en la tabla anterior, es claro entonces que el documento D1 reporta y sugiere una formulación **muy distinta** a la composición farmacéutica propuesta en la presente invención, en el sentido que la formulación actualmente reclamada **no utiliza** un derivado de celulosa **hidrofóbico o ácido-retardante** como lo es el acetato ftalato de celulosa o ftalato etil celulosa.

De hecho, estos derivados tienen un comportamiento a nivel de solubilidad (**dependiente del pH**) en fase acuosa que es muy diferente al de los derivados de celulosa que se indican en la **reivindicación 1 de la presente solicitud de patente**: hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa), porque la solubilidad de este componente es **independiente del pH**. Sobre esta base, las formulaciones que abarca el documento D1 son diferentes de la formulación de la solicitud en estudio.

Sumado a lo anterior, el polímero celulosa acetato ftalato, no puede considerarse equivalente a hidroxipropilmetilcelulosa dado que **la solubilidad de ambos a pH ácido es muy diferente**. Aún más, las formulaciones de D1 no generan una liberación extendida y constante del fármaco, sino solamente una liberación **retardada** al ser liberado el activo de forma rápida a pHs ácidos.

En ese orden de ideas, el mecanismo de liberación de las formulaciones descritas en D1 es diferente al mecanismo de las formulaciones de la presente solicitud de patente. De hecho, las formulaciones de D1 tienen una liberación basada en la erosión de la matriz fármaco/polímero seguida de la solubilización del polímero principal en medios de pH alcalino.

Como resultado de lo anterior, la mayor parte del fármaco va a ser liberado rápidamente después de un pH superior a 6.8. Esto también implica que las formulaciones de D1 deban ser consideradas más que de acción retardada o liberación controlada, **“como una formulación de capa entérica”**. La rápida liberación no permite que el fármaco pueda ejercer la acción desmetilante que se requiere para el tratamiento del cáncer, durante el tiempo prolongado necesario para esta acción, sin que se presenten efectos adversos como hipotensión.

En claro contraste con lo anterior, el mecanismo de liberación de las formulaciones de la presente invención, es la difusión **constante** del fármaco (7.58 mg/hora) a través de la matriz polimérica a una velocidad controlada e independiente del pH, durante un tiempo prolongado que puede ser de hasta 24 horas, lo cual es esencial para que el fármaco pueda ejercer el efecto desmetilante buscado.

La cantidad de derivados de celulosa contenida en las formulaciones que abarca el documento D1 (acetato ftalato de celulosa y celulosa microcristalina) están presentes solamente en un 0.5 – 6.0% del peso de la formulación, mientras que en la formulación contenida en la solicitud en estudio, es necesario que el polímero limitante de la velocidad de liberación (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o hidroxietilcelulosa) debe estar en proporciones mayores, de 42 – 46% en peso (reivindicación 1 modificada de la presente invención) para obtener una velocidad de liberación del activo de hasta 7.58 mg/hora (reivindicación 7 actualmente modificada).

Por consiguiente, las formulaciones que abarca el documento D1 son diferentes de la formulación de nuestra solicitud de patente y las diferencias anteriormente expuestas no habrían podido ser evidentes para una persona medianamente versada en la materia a partir de lo enseñado en D1, toda vez que dicho documento reporta y sugiere composiciones de liberación retardada que utilizan proporciones totalmente distintas a las proporciones empleadas en la solicitud en estudio en cuanto a los polímeros empleados.

Adicionalmente, el carboxipolimetileno, carbómero o Carbopol es un ingrediente que no está presente en las formulaciones reclamadas ahora con el nuevo juego de reivindicaciones. Sin embargo, se puede constatar en la reivindicación 1 de D1 que el mismo es un ingrediente fundamental de la formulación del documento D1, dado que debe encontrarse en proporciones

de 1-20% en peso. Sobre esta base, las formulaciones que abarca el documento D1 son diferentes de la formulación de la presente solicitud de patente. Aún más, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no habría estado motivada a partir de lo enseñado en D1 a retirar de las formulaciones un ingrediente como Carbopol que según lo enseñado y sugerido en D1, es pieza importante de las composiciones allí señaladas.

De otra parte, la formulación del documento D1 requiere de 2.5 – 35 % en peso de aceite vegetal hidrogenado (hydrogenated cottonseed oil, D1 reivindicaciones 7-8), componente que no es parte de la formulación contenida en la presente solicitud de patente, **pero que es fundamental para D1 porque afecta a su mecanismo de liberación por erosión**. Sobre esta base, las formulaciones que abarca el documento D1 son diferentes de la formulación de la solicitud en estudio y en su comportamiento y no existe sugerencia alguna en D1 que le motivara a la persona medianamente versada a prescindir de este componente dentro de las formulaciones allí reportadas.

En relación con la forma de liberación, la formulación del documento D1 libera el 100% de su contenido de hidralazina en 4 horas a una velocidad promedio de 50 mg/hora (D1: Ejemplo 4), mientras que la formulación contenida en la solicitud de patente tiene una velocidad de liberación específica de 7.58 mg/h y hasta 10 mg/hora y su contenido es liberado al 100% en 24 horas.

Sobre este particular, nos permitimos decir que, claramente las formulaciones que abarca el documento D1 son diferentes de la formulación de la solicitud en estudio. En efecto, resulta importante hacer énfasis sobre el hecho que las formulaciones de D1 no podrían utilizarse para obtener el efecto desmetilante conseguido por la formulación de nuestra solicitud de patente.

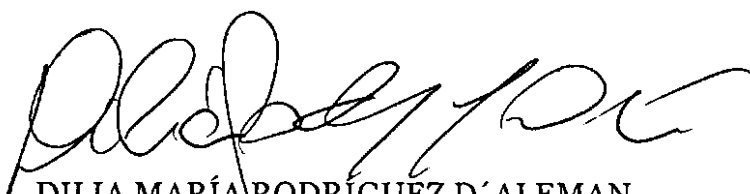
Finalmente, el documento D1 no menciona en las reivindicaciones la característica técnica farmacocinética de una velocidad de liberación específica para las formulaciones que abarca dicho documento; una característica fundamental de la formulación de nuestra solicitud de patente que es precisamente la velocidad de liberación de hasta 7.58 mg/hora que permite tener una liberación **constante** del fármaco hasta por 24 horas (Reivindicación 7 de nuestra solicitud de patente).

En consecuencia, es claro que la solicitud en estudio cumple a cabalidad con el requisito de altura inventiva sobre lo enseñado en D1, ya que para una persona medianamente versada en la materia, no habría sido obvia o susceptible de derivación evidente la materia objeto de la presente invención a partir de lo enseñado en D1.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, caracterizada porque comprende: del 16 al 20% de clorhidrato de hidralazina como principio activo; del 42 al 46% de un polímero hidrofílico limitante de la velocidad de liberación de dicho principio activo; del 25 al 29% de un agente diluyente; 10% de un polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación; y entre 0.1 al 2% de un agente lubricante, donde ni el polímero limitante de la velocidad de liberación o el polímero moderador de la velocidad de liberación son hidrofóbicos en ningún rango de pH.

2. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero limitante de la velocidad de liberación es hidroxipropilmetilcelulosa o hipromelosa.

3. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque, el agente diluyente es calulosa microcristalina.

4. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero hidrofílico moderador de la velocidad de liberación es almidón pregelatinizado.

5. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque como agente lubricante se usa estearato de magnesio.

6. Una composición farmacéutica de liberación prolongada de hidralazina, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque;

incorpora un solvente para granulación que consiste de una mezcla de agua y etanol en una proporción en volumen de 1:1.

7 Una composición farmacéutica de liberación prolongada de
5 hidralazina, de conformidad con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque genera velocidades de liberación del fármaco hasta de 7.58 mg/hr durante 24 horas y puede ser usada para tratamientos donde se requiera un tratamiento desmetilante del ADN, como lo son algunos tipos de cáncer.