

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-145004-00007-0000

Fecha: 2014-02-03 15:42:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 14

Asunto: **Radicación No.:** **13-145004**
Trámite: **11**
Evento: **379**
Actuación: **519**
Referencia: **Respuesta a Oposición**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado de la sociedad LABORATORIOS SENOSIAIN S.A. DE C.V. solicitante del asunto, doy respuesta a la oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A.S., de conformidad con los siguientes argumentos:

Como primer argumento de la oposición se señala que la presente solicitud representa prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica y que no debe concederse beneficio patentario a composiciones y combinaciones farmacéuticas que ya son mundialmente conocidas. El oponente menciona que las moléculas que constituyen la combinación y composición de la presente invención ya habían sido descubiertas y plenamente identificadas en el sector farmacéutico. Por ejemplo, en relación al principio activo Ciprofloxacino, el escrito de oposición cita a los documentos DE 3142854, US 4670444 y Merck Indexpag. 413. Respecto a Ofloxacino, el escrito cita a los documentos EP 47005, US 4382892 y Merck Indexpag. 1259-1260.

El razonamiento que emplea el opositor consiste en que no se puede acceder al beneficio patentario de composición farmacéutica de la presente invención porque los principios activos contenidos en dicha composición ya se encuentran bajo el conocimiento público. Al respecto, me permito manifestar que estos principios activos son fármacos, es decir, sustancias químicamente puras, mientras que la invención de la presente solicitud es una composición farmacéutica que contiene al principio activo, con unas proporciones

particulares. Además, el mencionar que una composición farmacéutica o una combinación farmacéutica no son susceptibles de patentarse porque contienen ingredientes conocidos, es contrario a los principios básicos de evaluación de patentabilidad mundialmente conocidos, consistentes en la acreditación de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; de ponerse en práctica este tipo de razonamientos, se impediría el avance de la tecnología farmacéutica.

Cuando el opositor establece que el principio activo está plenamente conocido en el estado de la técnica, está haciendo un análisis sumario respecto de la presente invención. El hecho de usar compuestos conocidos, no implica que la configuración de estos dentro de un nuevo sistema no sea novedoso e inventivo. Claramente, en la presente solicitud no se está solicitando la protección sobre ciprofloxacino, ofloxacino u otro derivado de quinolona, sino sobre una composición farmacéutica consistente en un comprimido de liberación controlada no hinchable como el que se reivindica en la presente invención.

El opositor también señala que la solicitud de la referencia pretende proteger objetos que no son considerados invenciones. En este sentido, el escrito de oposición especifica lo siguiente: *"...la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios."*

En primer lugar, la única materia que no es considerada invención es aquella que se encuentra señalada en el artículo 15 de la Decisión 486 que indica:

"No se considerarán invenciones:

- a) Los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos;*
- b) El todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural;*
- c) Las obras literarias o artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor;*
- d) Los planes, reglas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, juegos o actividades económico-comerciales;*
- e) Los programas de ordenadores o el soporte lógico, como tales; y*
- f) Las formas de presentar información."*

Evidentemente, dentro del listado anterior no se encuentran contempladas las combinaciones ni las composiciones farmacéuticas. Teniendo en cuenta el contenido del artículo antes citado, la afirmación del oponente carece de sustento, más aún cuando omitió citar la o las referencias sobre las cuales ha basado dicha aseveración.

En segundo lugar, las combinaciones y composiciones farmacéuticas constituyen materia perfectamente patentable, siempre y cuando sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial. Las siguientes referencias respaldan lo mencionado anteriormente:

SOTO VÁZQUEZ, Ramón, "Plantas Medicinales, Productos Farmacéuticos y Propiedad Intelectual", *Informacéutico*, volumen 16, número 4, julio-agosto, 2009, páginas 12 a 18 señala lo siguiente:

"Patentes de composición: son las patentes que protegen la composición general de un medicamento, su proceso de obtención y en su caso su uso terapéutico, estas patentes se aplican cuando se realiza una mejora que permite un producto con mayor estabilidad, biodisponibilidad o que soluciona algún problema del principio activo..." (página 16).

CORREA, Carlos, "Pautas para el examen de patentes farmacéuticas", *CEIDIE*:

"Las 'reivindicaciones de composiciones' cubren principios activos y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, como rellenos, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes." (página 6).

El opositor agrega que *"...un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso."* El opositor cita al Doctor Carlos Correa, quien señala que *"en algunos casos el efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un descubrimiento y no una invención".* Dicho autor también menciona que *"en algunos casos las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos..."* (lo subrayado es nuestro).

Nótese en primer lugar que el Doctor Carlos Correa en su documento manifiesta una mera posibilidad del análisis sobre el efecto sinérgico. En segundo lugar, el autor emite una recomendación, que de ninguna manera puede considerarse absoluta ni tiene repercusión directa sobre la legislación en materia de patentes, debido a que, como es ya bien sabido, toda solicitud de patente debe analizarse caso por caso para asegurarse de no privar de manera injustificada al Solicitante de sus derechos. Por si esto no fuera suficiente, el

texto citado por el opositor está enfocado en efecto sinérgico de combinaciones farmacéuticas, sin embargo la invención reclamada no es una combinación sinérgica farmacéutica, sino una composición farmacéutica, con principios activos, excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Antes de exponer los argumentos que desvirtúan las afirmaciones del opositor con respecto a la novedad y nivel inventivo, me permito mencionar que junto con este memorial de respuesta se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio donde se elimina la reivindicación 15 relativa a usos farmacéuticos. Adicionalmente, con el fin de dar mayor claridad al capítulo reivindicatorio, se modifica la reivindicación 1 para hacer la distinción entre los dos tipos de gránulos que conforman el comprimido. Estas enmiendas tienen pleno soporte en las páginas 16 y 17 de la descripción originalmente presentada. De igual manera, se incluye en la reivindicación 1 los excipientes que son descritos el capítulo descriptivo página 10, renglón 25 a página 11, renglón 11, donde se indica que el polímero retardante se selecciona de etilcelulosa, derivados del copolímero de ácido metacrílico, acetato de celulosa y metilcelulosa, y el polímero formador de matriz se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa y metilcelulosa. Las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio no implican de ninguna manera una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Respecto de la falta de Novedad y Nivel Inventivo, LAFRANCOL S.A.S., menciona los siguientes cuatro documentos:

- D1) PEI, ZHI-GIANG et al.; Optimization of LevofloxacinHydrochlorideSustained-ReleaseTabletsby Central CompositeDesign; YaoxueJunzhan (2007), 31(11), 508-512; ISSN 1001-5094; (RESUEMEN); HCaplus [en línea] [recuperado el 24.05.2012]
Recuperado de HCaplus STN, ChemicalAbstractsService (Columbus, Ohio, EEUU); No. Acceso 2008:104222.
- D2) WO 03035177 A2 (DEPOMED, INC.) 01.05.2003, párrafos [0010]-[0012], [0021]-[0023]; ejemplo 1.
- D3) WO 03053402 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 03.07.2003, pág. 5, línea 26 - pág. 15, línea 24.

D4) US 2003104052 A1 (BERNER ET AL.) 05.06.2003, párrafos [0006], [0010]-[0016], [0051]-[0067], [0085], [0088], [0105], [0132]-[0142]; ejemplos 1, 3.

Sin embargo, aunque estos cuatro documentos fueron mencionados en el escrito de oposición, LAFRANCOL S.A.S. no realiza ningún análisis técnico que apoye dicha afirmación.

Cabe señalar que estos documentos aquí mencionados como D1-D4 también fueron señalados en el Informe de Búsqueda Internacional realizado para la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/IB2011/055720, con fecha 30 de mayo de 2012, realizado por la Oficina Española de Patentes y Marcas. No obstante, los documentos D3 y D4 fueron clasificados en la categoría "A" que son documentos que definen el estado general de la técnica no considerados como particularmente relevantes.

No obstante lo anterior, con el fin de aclarar la novedad y nivel inventivo de la presente invención, se expone lo siguiente:

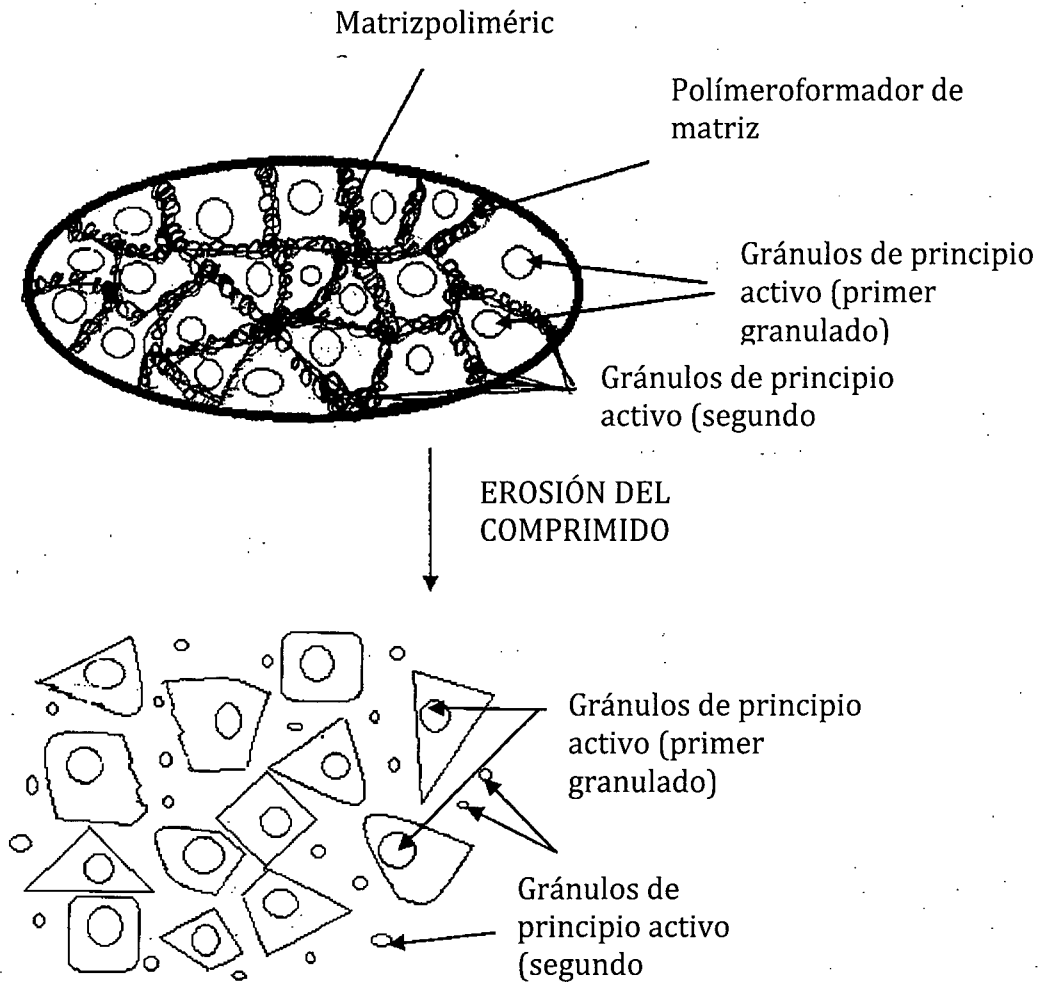
La presente invención plantea un problema que existe en la industria farmacéutica y que puede resolverse técnicamente mediante la invención tal como se explicará a detalle a continuación.

Para formular ciprofloxacino en comprimidos, usualmente 500 mg a 1000 mg, se utilizan grandes cantidades de excipientes para obtener el comprimido. El tamaño final de los comprimidos tiene a ser de un tamaño considerablemente "grande". Se ha observado que esta característica ha provocado que algunos pacientes prefieran dividir o fragmentar el comprimido para facilitar su ingesta. Al realizar esta acción, el paciente involuntariamente puede afectar la correcta disponibilidad del fármaco debido a que los comprimidos realizan la liberación del fármaco mediante el hinchamiento del mismo al encontrarse en contacto con el medio acuoso en el estómago. De esta forma, el paciente puede no lograr ingerir la forma farmacéutica completa y/o provocar que la retención gástrica sea mínima o nula y la liberación del ingrediente activo también se ve modificada (Pág. 3, renglón 26 a Pág. 4, renglón 14).

La presente solicitud de patente resuelve el problema anteriormente planteado al proveer un comprimido que permita una adecuada absorción del fármaco cuyo mecanismo de liberación se basa en un sistema matricial polimérico y de difusión. Por otro lado, este comprimido tiene la ventaja de permitir el uso de una menor cantidad de excipientes además de permitir que la liberación del mismo no se verá comprometida por esta acción incluso aunque el paciente eligiera fragmentar el comprimido.

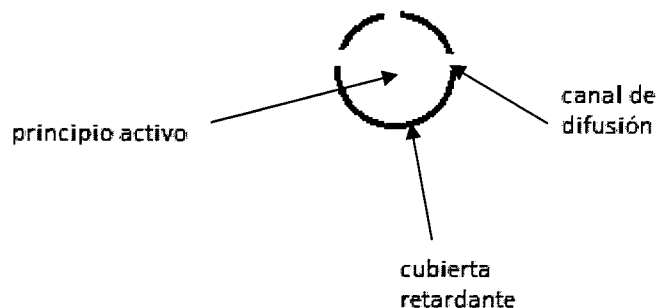
En la composición reclamada, el control de la liberación de principio activo ocurre por medio de dos mecanismos: a) una primera etapa de erosión en la cual ocurre la disgregación del comprimido, partiendo de un sistema monolítico a un sistema multiparticular; y b) una etapa de difusión partiendo de los fragmentos generados en la primera etapa, de los cuales se difunde el principio activo contenido en los gránulos con cubierta de polímero retardante.

A continuación se muestra un esquema de la estructura del comprimido de la presente invención. En este esquema se muestra de manera gráfica en qué consiste la matriz polimérica y también cómo ocurre el proceso de erosión del comprimido a un sistema multiparticular.



En el proceso de erosión del esquema anterior, el primer granulado permite una liberación de principio activo más rápida que el segundo granulado.

Ahora bien, el proceso de difusión del comprimido de la presente invención, ocurre a partir de los gránulos de principio activo recubiertos con un polímero retardante. La cubierta de polímero retardante es insoluble en agua, pero es porosa y permite la difusión del principio activo, como se muestra en la siguiente figura:



Así, el comprimido de la presente invención ofrece un sistema matricial polimérico de liberación que dosifica el principio activo en dos fases continuas a dos diferentes velocidades en una misma unidad de dosis. Como se reclama en la reivindicación uno, el comprimido de liberación controlada no hinchable para administración oral, está caracterizado porque el principio activo se encuentra en un sistema matricial polimérico erosionable y de liberación por difusión formado por un polímero retardante y un polímero formador de matriz.

La presente invención tiene novedad y actividad inventiva a la luz de los documentos D1 a D4 ya que no definen a la presente invención ni son propiamente combinables entre sí tal como se expone a continuación:

1. Novedad

1.1 D1) PEI, ZHI-GIANG et al, 2007

Las diferencias entre el documento citado y la invención reclamada se explican a continuación:

D1 divulga la formulación para tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacin por medio del método de diseño compuesto central (Central Composite Design). Para ello se utilizaron HPMC y EC como excipientes para preparar tabletas de liberación prolongada de clorhidrato de levofloxacin, La página 4 del documento D1 describe en su figura 1 que "la fórmula optimizada para la prescripción es: HPMC 16%, EC 13%, fármaco principal 60% (es decir, 300 mg de levofloxacin), lactosa 10% y estearato de magnesio 1%." (pág. 4, párrafo 1 del documento original). En contraste, la invención reclamada no utiliza esta fórmula.

Así mismo, D1 lleva a cabo la liberación sostenida de la siguiente forma: "...se especula que el proceso de liberación del fármaco de las tabletas de liberación sostenida: en cuanto las tabletas de liberación sostenida se encuentran en una superficie acuosa, se hidratan rápidamente convirtiéndose en una capa de gel. En sus estados temprano y medio, la velocidad de liberación depende principalmente de la solubilidad del fármaco en la diferencia de concentración interior y exterior de la capa de gel, así como del espesor de la capa en sí. El rendimiento depende principalmente de la difusión y en su periodo final se

atiene a la disolución gradual de la capa de gel. En tanto que la diferencia de concentración interna y externa de la capa de gel disminuye gradualmente, el rendimiento del mecanismo de disolución farmacéutico depende principalmente de la disolución del material portador" (pág. 4, último párrafo del documento original). En contraste, el mecanismo de liberación del fármaco en la composición reclamada es completamente diferente, ya que no existe un excipiente que al momento de hidratarse en medio acuoso forme una capa de gel. Evidentemente tampoco existe en la composición reclamada una disolución gradual de dicha capa de gel. El control de la liberación se da por el proceso de erosión del comprimido para después ocurrir por medio de un proceso de difusión.

De acuerdo a lo anterior, la presente invención se considera novedosa a la luz de D1.

1.2 D2) WO 03035177 A2

Este documento describe formulaciones orales de liberación controlada prolongada en el estómago y tracto gastrointestinal superior (GI). Dichas formulaciones comprenden una matriz monolítica sólida que comprende óxido de polietileno e hidroxipropilmetil celulosa.

La liberación del fármaco en un sistema como el descrito por D1 se realiza a través de un sistema hinchable. Esta característica está al menos descrita en el resumen de la invención, en la página 5, renglones 1 a 5, y en las páginas 9 y 10, párrafo 31).

La primera diferencia notable de la presente invención respecto a D1 es que no utiliza óxido de polietileno ni cualquier otro material hinchable para liberar el fármaco. Asimismo, tal como se describió anteriormente, la liberación del principio activo ocurre a partir de dos tipos de gránulos que se liberan cuando la matriz polimérica se disgrega. Los diferentes gránulos liberan el principio activo en tiempos diferentes. Este control de liberación es completamente diferente y no obvio a partir de los mecanismos usuales para controlar la liberación, en los que generalmente se utilizan excipientes hinchables.

Tal como se puede observar, el mecanismo de erosión de la composición descrita en D2 es diferente de la que se utiliza en la presente solicitud ya que

necesariamente comprende óxido de polietileno, el cual no se utiliza en la presente invención.

De acuerdo a lo anterior, la presente invención se considera novedosa a la luz del documento D2.

1.3 D3) WO 03053402 A1

Tal como se expuso anteriormente D3 fue considerado por el Informe de Búsqueda Internacional como documento de categoría A que definen el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante para la patentabilidad de la presente invención.

D3 se refiere a formas de dosificación de fármacos, de liberación sostenida, sólidas y de orden cero, adecuadas para la administración de una amplia gama de fármacos, especialmente aquellos que son solubles en agua, y a un proceso de fabricación de la misma.

La forma de dosificación sólida descrita en D3 comprende (a) un núcleo de matriz que comprende etilcelulosa y el agente activo y (b) un recubrimiento de polímero hidrófobo que encierra todo el núcleo de matriz. La invención reclamada carece de esos componentes.

De acuerdo a lo anterior, la presente invención se considera novedosa a la luz del documento D3.

1.4 D4) US 2003104052 A1

Al igual que D3, D4 también fue considerado de categoría A en el Informe de Búsqueda Internacional por lo que tampoco es particularmente relevante para la patentabilidad de la presente invención.

D4 se refiere a formas de dosificación oral de liberación controlada para la administración continua de un agente farmacológicamente activo en el tracto gastrointestinal superior de un paciente en el que como ha inducido el modo de alimentación.

En D4, la forma de dosificación comprende una matriz de un hidrófilo, polímero biocompatible, erosionable con un agente activo incorporado en la misma, en donde el polímero se hincha en presencia de agua y gradualmente erosiona durante un período de tiempo de horas, con hinchazón y erosión tras en contacto con el fluido gástrico, y la tasa de liberación de fármaco controlada principalmente por la tasa de erosión.

A diferencia de D4, la presente invención no es hinchable y se realiza de diferente forma a la divulgada en D3. De acuerdo a lo anterior, la presente invención se considera novedosa a la luz del documento D4.

2. Nivel Inventivo

2.1 D1) PEI, ZHI-GIANG *et al*, 2007

La composición en tabletas de liberación sostenida, divulgada en este documento, permite controlar la liberación del fármaco de la siguiente manera: en cuanto las tabletas se encuentran en una superficie acuosa, se hidratan rápidamente convirtiéndose en una capa de gel. En sus estados temprano y medio, la velocidad de liberación depende principalmente de la solubilidad del fármaco en la diferencia de concentración interior y exterior de la capa de gel, así como del espesor de la capa en sí.

No es claro cómo una persona normalmente versada en la materia podría emplear las enseñanzas de D1 acerca de un sistema de control de liberación de principio activo mediante la hidratación de una capa de gel, para llegar a un sistema de control de liberación por erosión y difusión como el reclamado en la presente solicitud.

D1 divulga que el HPMC K15M fue elegido para actuar como material de liberación controlada de entre HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M. El hecho de que el documento D1 divulgue el uso de HPMC para preparar composiciones de liberación controlada no implica que este documento sea motivante para obtener la composición reclamada, simplemente porque un mismo excipiente puede tener diferentes funciones y efectos en la liberación del fármaco, dependiendo de las cantidades empleadas en la composición, la etapa en la cual se agrega el excipiente durante la formulación, la densidad del

excipiente, el peso molecular, si el excipiente se agrega en forma de polvo o previamente disuelto o disperso en algún solvente, entre otros factores.

Por último, la presente invención tiene efectos técnicos inesperados y ventajosos respecto del estado de la técnica. Uno de ellos consiste en que es que se utilizan porcentajes muy bajos de excipientes. Así, mientras que en D1 el porcentaje de fármaco únicamente representa el 60% del fármaco (lo cual implica que se utiliza un 40% de excipientes), la presente invención permite formular al fármaco representando el 80%, es decir, el porcentaje de excipientes de la presente invención es únicamente alrededor de 20% por lo que al usar menos excipientes en la composición se traduce en ahorro de excipientes. En consecuencia, el comprimido puede ser más pequeño lo que se traduce en mayor comodidad al momento de administrarse al paciente. Otro efecto inesperado y sorprendente de la composición reclamada consisten en que, si el paciente fragmentara el comprimido, se mantiene el mecanismo de liberación controlada, pues el sistema matricial polimérico y de difusión se encuentra en la totalidad de la tableta. Esto no ocurre con las tabletas de control por hinchamiento, en donde resulta imprescindible ingerir la tableta completa para lograr el efecto deseado.

2.2 D2) WO 03035177 A2

Este documento se refiere a una composición en forma de comprimidos de ciprofloxacino que emplea HPMC como polímero formador de matriz, en donde el control de la liberación es a través de un sistema hinchable. No es clara la serie de pensamientos lógicos que llevarían a un técnico en la materia a emplear las enseñanzas de D2 para lograr un control de liberación de fármaco mediante un sistema no hinchable. Por el contrario, puesto que D2 demuestra que el control de la liberación se realiza con el sistema hinchable, D2 disuadiría a la persona versada en la materia a usar otro sistema. A pesar de ello, la composición reclamada logra eficazmente la liberación y además presenta los efectos ventajosos e inesperados antes mencionados, es decir, se obtiene un comprimido de tamaño reducido y el control de la liberación no se ve afectado al fraccionar la tableta.

2.3 D3) WO 03053402 A1

La forma de dosificación sólida descrita en D3 comprende (a) un núcleo de matriz que comprende etilcelulosa y el agente activo y (b) un recubrimiento de polímero hidrófobo que encierra todo el núcleo de matriz. No es clara la serie de pensamientos lógicos que llevarían a un técnico en la materia a emplear el núcleo de principio activo con recubrimiento polimérico, para llegar a la matriz polimérica de liberación por erosión y difusión. Por si esto fuera poco, la invención reclamada además presenta los efectos ventajosos e inesperados antes mencionados, es decir, se obtiene un comprimido de tamaño reducido y el control de la liberación no se ve afectado al fraccionar la tableta.

2.4 D4) US 2003104052 A1

En D4, la forma de dosificación comprende una matriz de un hidrófilo, polímero biocompatible, erosionable con un agente activo incorporado en la misma, en donde el polímero se hincha en presencia de agua y gradualmente erosiona durante un período de tiempo de horas, con hinchamiento y erosión tras en contacto con el fluido gástrico, y la tasa de liberación de fármaco controlada principalmente por la tasa de erosión. No es clara la serie de pensamientos lógicos que llevarían a un técnico en la materia a emplear las enseñanzas de D4 para lograr un control de liberación de fármaco mediante un sistema no hinchable. Por el contrario, puesto que D4 demuestra que el control de la liberación se realiza con el sistema hinchable, D4 disuadiría a la persona versada en la materia a usar otro sistema. A pesar de ello, la composición reclamada logra eficazmente la liberación y además presenta los efectos ventajosos e inesperados antes mencionados, es decir, se obtiene un comprimido de tamaño reducido y el control de la liberación no se ve afectado al fraccionar la tableta.

2.5 Combinación de cualquiera de los documentos D1 a D4

Tal como se observa de las enseñanzas de los documentos D1 a D4, no existe motivo alguno por el que un técnico en la materia se viese motivado a combinar cualquiera de los documentos D1 a D4 para llegar obtener la presente invención, debido a que los sistemas de liberación descritos en D1 a D4 son diferentes y no se relacionan lo suficiente para poder obtener el comprimido de la presente invención, que es un comprimido de liberación controlada no hinchable para administración oral caracterizado porque el principio activo se encuentra en un sistema matricial polimérico erosionable y

de liberación por difusión formado por un polímero retardante y un polímero formador de matriz.

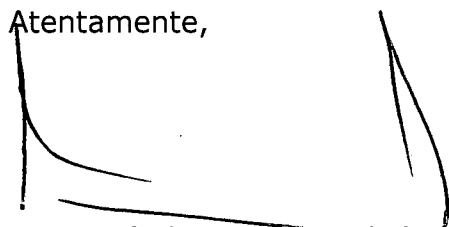
De acuerdo a lo anterior, se considera que la presente invención tiene Nivel Inventivo a la luz de los documentos D1 a D4 solos o en combinación.

En conclusión, la invención reclamada en la presente solicitud de patente es susceptible de protección ya que cumple con los requisitos de patentabilidad.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico jbenoit@gpzlegal.com.

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO-C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

jbs