

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogotá, D.C. -Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079465- -00011-0000

Fecha: 2012-03-26 11:27:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

REF: Expediente No.	07-079.465
Patente de Invención:	“FORMA FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA SUSTANCIA FISIOLOGICAMENTE EFICAZ, UNO O VARIOS COADYUVANTES, UN POLIMERO SINTETICO Y UNA CERA RESISTENTE A LA ROTURA CON LIBERACION PROLONGADA”
Solicitud Internacional No.	PCT/EP2006/001027
Clasificación Internacional:	A61K 9/20
Titular:	GRUNENTHAL GMBH

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No. 00049 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 5 DE ENERO DE 2012

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **GRUNENTHAL GMBH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Alemania; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.00049, notificado por fijación en lista 5 de enero de 2012, me permito:

Manifestar

1. Modificaciones al Capítulo de Reivindicaciones

Teniendo en cuenta las observaciones expuestas por el examinador, en la acción oficial, se han corregido las reivindicaciones de forma que definan y precisen de manera clara y concisa el objeto y la materia reclamada. Adicionalmente, nos permitimos informar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones están enteramente sustentadas

1

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-079465

Página 2 de 7

en la memoria descriptiva de la presente solicitud y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente, es decir no incluye materia nueva.

Con respecto a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio nos permitimos exponer lo siguiente:

En cuanto a la objeción por la falta de concisión de los términos "coadyuvantes" y "cera", se ha enmendado la reivindicación, suprimiendo los componentes (B) y (D), pues son componentes opcionales de la forma de administración reivindicada.

Se ha eliminado la referencia a tales compuestos en las reivindicaciones dependientes para mantener la concordancia del pliego.

Para superar la objeción que recae en el componente (A), correspondiente a una "sustancia fisiológicamente eficaz", se ha reemplazado la expresión "sustancia fisiológicamente eficaz" por "principio activo farmacéutico", lo que tiene sustento en la memoria descriptiva.

Respecto a la falta de claridad del compuesto indicado como "polímero sintético o natural", se hace presente que el componente (C) ya ha sido limitado a polióxido de alquileno.

Con relación al polióxido de alquileno tiene un peso molecular promedio en viscosidad de al menos $0,5 \cdot 10^6$ g/mol, se hace presente que el peso molecular del polímero indica el peso promedio de las cadenas que lo conforman y, por lo tanto, corresponde a una definición del compuesto en sí y no a una propiedad del mismo.

En relación a la falta de concisión al indicar el contenido de poli(óxido de alquileno), si bien el compuesto (C) de acuerdo a la reivindicación 1 requiere una cantidad mínima de 20% en peso, se hace presente que de acuerdo a la memoria descriptiva, página 6, el contenido de tal compuesto puede ser al menos 30% en peso, al menos 40% en peso, al menos 50% en peso, e incluso al menos 60% en peso. Según indica el solicitante, los ejemplos 1 a 3 presentan un contenido de poli(óxido de alquileno) ligeramente superior al 30% en peso y, por tanto, la limitación a un valor de al menos 50% en peso no sería aceptable.

Reivindicaciones 1, 3 y 5

En cuanto a la objeción por definir la forma farmacéutica en términos de la resistencia a la rotura, esta es una característica técnica que puede medirse mediante experimentación de rutina, que no puede ser definida simplemente en base a los componentes de la misma. Además, la resistencia a la rotura no puede ser definida simplemente por los componentes y las características físicas y químicas de estos, por lo que debe ser establecida y no corresponde meramente a un resultado a alcanzar.

Reivindicación 8

En respuesta a las observaciones del Examinador, la reivindicación 8 ha sido cancelada. Las reivindicaciones subsiguientes han sido reenumeradas concordantemente.

Reivindicación 10 (anteriormente reivindicación 11)

Se ha enmendado dicha cláusula; la cera como componente opcional, eliminando del caracterizado la descripción del punto de ablandamiento de la misma, tal como fue solicitado por el Examinador. De esta forma se subsana la objeción por falta de claridad.

Reivindicación 12 (anteriormente reivindicación 13)

Dada la objeción del examinador respecto a esta cláusula, del mismo modo en que fue objetada la reivindicación 1, se ha enmendado dicha reivindicación en base a los compuestos que tienen sustento en los ejemplos 1 a 3, tal como indica el Examinador.

Reivindicación 18

En respuesta a las observaciones del Examinador, la reivindicación 18, ha sido cancelada.

3. Análisis de Patentabilidad - Novedad

Respecto al análisis de novedad, se hace presente que las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se distinguen de las formas farmacéuticas convencionales en que, debido a la resistencia a la rotura, no pueden ser pulverizadas, por ejemplo, mediante molienda en un mortero.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-079465

Página 4 de 7

Los comprimidos convencionales tienen una resistencia a la rotura típicamente muy por debajo de los 200 N. Además, los procesos convencionales para la fabricación de formas farmacéuticas no permiten obtener formas farmacéuticas con una resistencia a la rotura de al menos 400 N.

Por lo tanto, se hace presente al Examinador que las formas farmacéuticas orales que tienen una resistencia a la rotura superior a 400 N son muy especiales. En este sentido, es interesante observar que la fuerza media del proceso fisiológico de masticado es de aproximadamente 220 N, es decir, las formas convencionales de dosificación pueden ser masticadas espontáneamente, pero las formas de dosificación de la presente invención no podrían ser masticadas.

Además, al aplicar una aceleración de gravedad de aproximadamente $9,81 \text{ m/s}^2$, una fuerza de 400 N corresponden a una fuerza gravitacional de más de 40 kg, es decir, la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención puede soportar un peso superior a 40 kg.

Respecto a la objeción por falta de novedad de las reivindicaciones anteriores 1 al 13 referidas a una forma farmacéutica en vista de D4 (EE.UU. 5.273.758), se hace presente que D4 se refiere a polímeros de poli óxido de etileno que se emplean como una matriz aglutinante comprimible directamente. En la compresión directa no se aplica calor, sino que la mezcla de polvo se comprime a temperatura ambiente.

Bajo estas condiciones, no se puede obtener formas farmacéuticas con una resistencia a la rotura de al menos 400 N. Como ya se ha explicado en la memoria descriptiva, las ventajas mecánicas de la forma farmacéutica según la presente invención no pueden lograrse mediante el procesamiento de los componentes (A), (C) y opcionalmente (D) por medio de cualquier método convencional para la producción de formas farmacéuticas. En su lugar, por lo general, es necesario seleccionar aparatos adecuados para la producción y establecer los parámetros de operación apropiados, en particular, establecer la presión, fuerza, temperatura y tiempo adecuados. Solamente cuando los componentes están expuestos a una presión suficiente a una temperatura suficiente durante un período de tiempo suficiente durante la producción, es que obtienen las formas farmacéuticas con las propiedades mecánicas deseadas.

Por lo tanto, si se utilizan aparatos convencionales, por lo general, es necesario adaptar las condiciones de operación del proceso con el fin de satisfacer los criterios requeridos (ver memoria descriptiva).

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 07-079465
Pagina 5 de 7

Por lo tanto, la compresión directa de acuerdo a D4, se realiza sin aplicar calor y, por tanto, no permite obtener formas farmacéuticas con una resistencia a la rotura de al menos 400 N.

Para reforzar esta diferencia, se ha enmendado la reivindicación 1, limitándola indicando que se trata de una forma farmacéutica "termoformada" con el fin de distinguir mejor la presente invención de lo divulgado por el documento D4. Dicha enmienda tiene sustento en la memoria descriptiva.

Adicionalmente, la novedad de la presente solicitud en vista de D4, los solicitantes han llevado a cabo pruebas comparativas experimentales con el fin de demostrar que la compresión directa de acuerdo a D4 no produce formas farmacéuticas con una mayor resistencia a la rotura, y mucho menos una resistencia a la rotura de al menos 400 N.

Los resultados de tales pruebas comparativas se resumen a continuación:

Se prepararon tabletas redondas de 10mm de diámetro, una curvatura de 8mm de radio y una masa de 333mg, a partir de mezclas de los siguientes componentes:

Componentes	#1		#2	
	[mg]	[% en peso]	[mg]	[% en peso]
Tramadol HCl	83,25	25,00	83,25	25,00
Poli oxido de etileno (PM 0.6 millones)	249,75	75,00	-	-
Poli oxido de etileno (PM 7 millones)	-	-	249,75	75,00

Se pesó el clorhidrato de tramadol y el poli oxido de etileno y se mezclaron por 15 minutos en un mezclador rotatorio de vidrio a 14 rpm. Luego, la mezcla fue comprimida en un Korsch EK0 (formato 10mm, curvatura de 8mm de radio) a dos fuerzas de presión distintas. La resistencia al quiebre fue medida mediante una prueba de resistencia al quiebre de Zwick (valor promedio en base a 10 tabletas).

Los resultados de las mediciones se resumen en la siguiente tabla:

	#1		#2	
	Peso Molecular 0,6 millones		Peso Molecular 7 millones	
Fuerza de presión	≈ 7000 N	≈ 40000 N	≈ 50000 N	≈ 38000 N
Resistencia al quiebre	94,2 N	145,1 N	54,0 N	121,1 N

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-079465

Página 6 de 7

Como se demuestra por las pruebas presentadas, la compresión directa de composiciones farmacéuticas que contienen poli(óxido de alquileo) con un peso molecular de al menos 0,5 millones g/mol en una prensa de tabletas convencional bajo condiciones convencionales, no produce formas de administración con una resistencia a la rotura de al menos 400 N.

Además, el "principio activo farmacéutico" correspondiente a un compuesto seleccionado del grupo que consiste de clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamil, carbamazepina, y nifedipina, se debe hacer presente que la materia reivindicada por la nueva reivindicación 1 es novedosa en vista de lo divulgado por D4 (D4, columna 4, líneas 44-68).

Respecto a la objeción que recae sobre las reivindicaciones anteriores 14 a 17 referidas a un procedimiento de producción carecían de novedad en vista de D5 (Crowley y col., Biomaterials 23 (2002), 4.241 a 4.248), se hace presente que D5 se refiere a la estabilidad de poli(óxido de etileno) en una matriz de tabletas preparadas por extrusión de fusión en caliente.

Nuevamente, el "principio activo farmacéutico" especificado como un compuesto seleccionado del grupo que consiste de clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamil, carbamazepina, y nifedipina, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 es novedosa en vista de lo divulgado por D5 (ver resumen de D5, donde se menciona maleato de clorfeniramina (CPM)).

Se hace presente al Examinador que en D5 no hay ninguna sugerencia que indique que bajo las condiciones de extrusión descritas en ella, se obtengan formas farmacéuticas que exhiban una mayor resistencia a la rotura, y por tanto, tampoco existe evidencia de que logren una resistencia a la rotura de al menos 400 N. En consecuencia, no hay ninguna sugerencia en D5 que las formas de administración que exhibe una mayor resistencia a la rotura sean útiles para la prevención de la sobredosis no intencional (ver páginas 3 a 5 y 21 de la memoria descriptiva).

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 07-079465

Pagina 7 de 7

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente, al momento de estudiar el presente caso.

Anexo:

Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta con la presente contestación, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

Reivindicaciones

1. Forma farmacéutica termoformada que comprende
 - un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo formado por clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, carbamazepina, y nifedipina (A);
 - un polímero sintético o natural (C),donde la forma farmacéutica presenta una resistencia a la rotura de al menos 400 N y, bajo condiciones fisiológicas, después de 5 horas se libera un máximo de 99% de la sustancia (A), donde la forma farmacéutica no contiene clorhidrato de tramadol ni clorhidrato de oxicodona, caracterizada porque:
 - el polímero (C) se selecciona del grupo formado por poli(óxido de alquileo), presenta un peso molecular promedio en viscosidad de al menos $0,5 \cdot 10^6$ g/mol,
 - la sustancia (A) se presenta en una matriz de liberación retardada, que comprende el polímero (C) como material de matriz de liberación retardada, y donde
 - el poli(óxido de alquileo) está presente en una cantidad de al menos 20% en peso, en base al peso total de la forma farmacéutica.
2. Forma farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene ninguna sustancia psicotrópicamente activa.
3. Forma farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque presenta una resistencia a la rotura de al menos 500 N.
4. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
5. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma multiparticulada, en donde las partículas individuales presentan una resistencia a la rotura de al menos 400 N.
6. Forma farmacéutica según la reivindicación 5, caracterizada porque las partículas rellenan cápsulas o se prensan para dar comprimidos.
7. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende un área tubular (82) y un núcleo (83) en ella, en donde el área tubular (82) se encuentra unida sin costura al núcleo y el material que forma el área tubular (82) y el material que forma el núcleo (83) presentan esencialmente la misma composición química, pero distinta morfología.

8. Forma farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque el espesor de capa del área tubular (82) fluctúa entre 0,1 y 4 mm.

5 9. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque su volumen aumenta en no más de 20% después del almacenamiento, por al menos 12 horas, a una temperatura de 20°C, por debajo del rango de fusión de la mezcla de los componentes (A) y (C)

10 10. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque adicionalmente comprende al menos una cera (D).

11. Forma farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque la cera (D) es cera de carnauba o cera de abejas.

15 12. Forma farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sustancia (A) es un compuesto seleccionado del grupo formado por clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, carbamazepina, y nifedipina.

20 13. Procedimiento para la preparación de una forma farmacéutica según una de las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

(a) mezclar los componentes (A), (C) y, opcionalmente, el componente (D);

25 (b) opcionalmente, premoldear la mezcla obtenida de la etapa (a), de preferencia mediante la aplicación de calor y/o fuerza a dicha mezcla, donde preferentemente la cantidad de calor suministrado no logra calentar el componente (c) hasta su punto de ablandamiento;

(c) solidificar la mezcla mediante la aplicación de calor y/o fuerza a dicha mezcla, donde el calor es suministrado durante y/o antes de la aplicación de fuerza y la cantidad de calor suministrado logra calentar el componente (c) al menos hasta su punto de ablandamiento;

30 (d) opcionalmente, fragmentar la mezcla solidificada;

(e) opcionalmente, moldear la forma farmacéutica, y

(f) opcionalmente, cubrirla con un recubrimiento de película.

35 14. Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque en la etapa (c) se utiliza una extrusora de doble tornillo o una extrusora de cilindros planetarios.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la etapa (e) se lleva a cabo en el estado plastificado de la mezcla de los componentes (A), (C) y, opcionalmente, el componente (D).

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque la etapa (c) se lleva a cabo bajo el efecto del ultrasonido.