

**Clarke, Modet**  
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-284672-00006-0000

Fecha: 2015-03-11 15:23:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

P-4041

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-284.672  
Solicitud de patente a nombre de GRUNENTHAL GMBH

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la Sociedad **GRUNENTHAL GMBH.**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 15280 notificado por fijación en lista el 16 de **diciembre** de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar 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, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio que comprende un total 8 reivindicaciones, en donde se eliminaron las reivindicaciones 2 y 3, y la materia reportada por las reivindicaciones 4, 5 y 8, fue introducida en la nueva reivindicación 1, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

## 2. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

*Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.*

2.1 Su Despacho ha indicado que las reivindicaciones 2, 3 y 15 no son claras por el hecho de reportar resultados a alcanzar. En dicho respecto le informamos al señor Examinador que estamos de acuerdo con su objeción en referencia a las reivindicaciones 2 y 3, razón por la cual éstas fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio. Sin embargo y en referencia a la reivindicación 15, no

*[Handwritten signature]*

## Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

encontramos el por qué por el simple hecho de mencionar “un desintegrante reticulado”, lo anterior sea considerado un resultado a alcanzar, cuando solo se está indicando el tipo de desintegrante que comprende la tableta, por tal razón esta reivindicación permanece en el nuevo pliego reivindicatorio, como la nueva reivindicación 6.

2.2 Su Despacho ha objetado a la reivindicación 5, por la generalidad del compuesto “*opioide*”, ante lo cual informamos que éste ha sido reemplazado por compuestos específicos tales como anfetamina, hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, oximorfona, tramadol, tapentadol, los cuales se encuentran debidamente soportados en las páginas 59 a 63 del capítulo descriptivo de la presente solicitud y fueron introducidos en la nueva reivindicación 1.

2.3 Su Despacho ha objetado a las reivindicaciones 10, 11 y 13 por reportar materia referente a etapas de elaboración para definir un producto, lo cual no es permitido. En dicho respecto informamos, que estas reivindicaciones han sido transformadas en una única reivindicación de tipo método, para la fabricación de la tableta a proteger.

De esta manera, es posible apreciar que se ha respondido a cada una de las objeciones de claridad impuestas en la acción oficial pendiente, por tanto se considera que las nuevas reivindicaciones 1 a 8 cumplen a cabalidad con este requisito.

### 3. Observaciones con respecto a la falta de Nivel inventivo

De acuerdo a lo establecido por el artículo 18 de la Comunidad Andina, se tiene que:

*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.*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe

## Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo con lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes, carecen de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1**: US2009004267; **D2**: US2010151028 y **D3**: US2008311205. Ante dicha afirmación, se presentan los siguientes argumentos que desvirtuarán dichas conclusiones.

Antes de entrar a analizar en detalle las enseñanzas de los documento citados en esta oportunidad, se desea resaltar el objeto inventivo de la presente solicitud, el cual consiste en **proporcionar formas de dosificación farmacéuticas a prueba de alteración, que tengan una rápida liberación del compuesto farmacéuticamente activo** y que a su vez presente ventajas significativas, con respecto a aquella materia que se conoce en el campo técnico.

En el estado de la técnica, se conoce que existe un gran número de sustancias activas farmacéuticas, que pueden tener un potencial de tener un sobreuso o un uso equivocado, como por ejemplo ser empleadas para producir un efecto para el cual no fueron hechas. En este caso en específico, los opioides exhiben una excelente eficacia en controlar dolores extremos y/o severos, por tanto cuando su uso es abusado, induce a estados eufóricos, similares al estado de estar intoxicado, por lo cual se ha llegado a la conclusión que en general, el abuso de estas sustancias se debe a que producen un efecto sicotrópico.

De este modo se sabe hasta el momento, que la forma en que se realiza el abuso de estos fármacos, es triturando las tabletas o capsulas en las que vienen representados y posteriormente se extrae el principio activo, el cual es diluido en un líquido para poder ser administrado por vía intravenosa.

Las alternativas para impedir dicho abuso de estas sustancias farmacéuticas, ha comenzado desde introducir en las formas de dosificación, agentes adversos y/o antagonistas, lo cuales producen sus efectos adversos y/o perjudiciales, cuando el fármaco como tal ha sido alterado, o incrementando las propiedades mecánicas de la forma de dosificación, en específico la resistencia a la ruptura, cuya mayor ventaja, es que impide por medio de cualquier tipo de acción mecánica, como por

## **Clarke, Modet & C°**

COLOMBIA

ejemplo el uso de una herramienta como el martillo, pulverizar o triturar la forma de dosificación (tableta, cápsula, etc).

Sin embargo a pesar de que ésta última alternativa es la ideal para prevenir el abuso de estas sustancias farmacéuticas, se tiene que el hecho de presentar propiedades mecánicas mejoradas, disminuye la tasa de liberación del principio activo del fármaco, lo cual nuevamente es contraproducente en el momento de un tratamiento médico, en donde es necesario el alivio del dolor de inmediato.

Por otro lado, se sabe en el campo farmacéutico, que las formas de dosificación, emplean material particulado fundido-extruido, el cual contiene el principio activo, en donde dicho material particulado fundido-extruido está presente en una fase discontinua en la matriz, lo cual causa una liberación prolongada del principio activo.

Formas de dosificación multiparticulado, presentan un impedimento en el abuso de su uso, las cuales a pesar de comprender sustancias activas de gran potencial de abuso, además cuentan con un polímero sintético o natural y al menos un desintegrante que presenta partículas individuales en la tableta, con una resistencia a la ruptura de al menos 500 N y una liberación del principio activo de al menos 75% después de 45 minutos, lo cual representa una tasa alta de liberación.

De este modo se tiene que formas de dosificación farmacéutica multiparticuladas, cuya composición y estructura hacen imposible su abuso, requieren que las micropartículas presenten un recubrimiento grueso, lo cual asegura el cambio en la liberación del fármaco y simultáneamente mejora y aumenta la resistencia a la ruptura de las micropartículas recubiertas.

Con base en lo anterior, la presente invención propone una forma de dosificación novedosa e inventiva, la cual suministra una rápida liberación del principio activo y al mismo tiempo es de gran resistencia a la alteración y abuso de la misma. Para ello, se plantearon los siguientes principios:

- el material matriz debe encontrarse en una cantidad de más de un tercio del peso total de la tableta; y
- debe presentar una pluralidad de partículas en una cantidad menor de dos tercios del peso total de la tableta, en donde dichas partículas comprenden

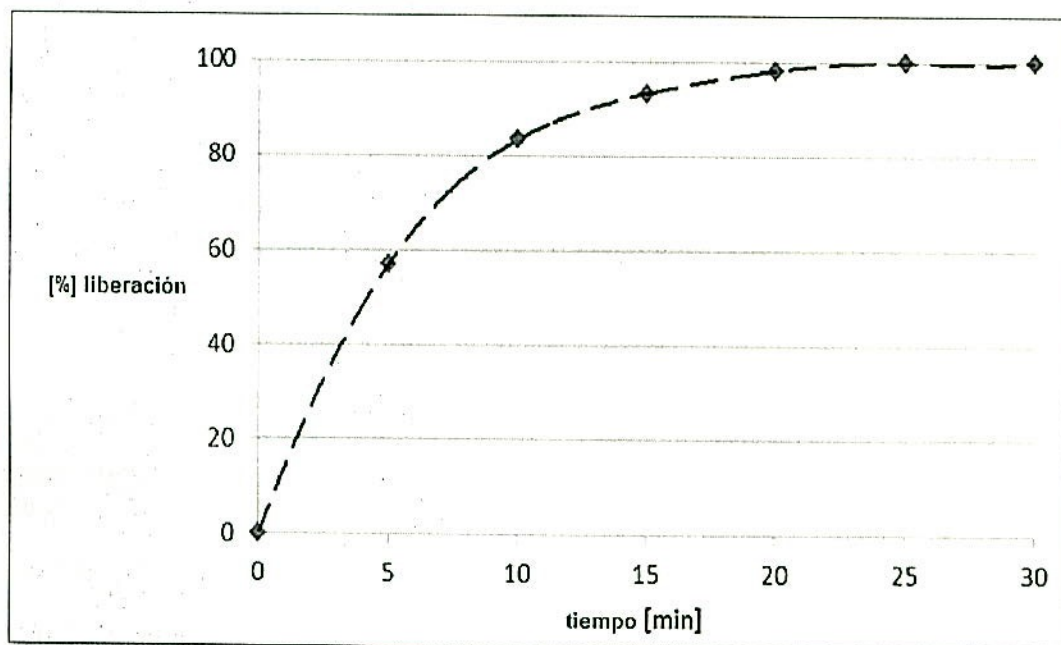
## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

un principio activo y un óxido de polialquielno, formando una fase discontinua con el material matriz.

De la creación de dicha tableta, se pudo concluir, bajo ensayos in-vitro, que la liberación del principio activo farmacéutico, a partir de la tableta con alta resistencia a su alteración física, resultó ser tan rápida, como aquella de dichas tabletas que no presentan resistencia a la alteración de la misma. Lo anterior es posible apreciarlo, en el ejemplo 4.4, del capítulo descriptivo de la presente solicitud:

| tiempo<br>[min] | % liberación<br>(n=6) |
|-----------------|-----------------------|
| 0               | 0.0                   |
| 5               | 56.8                  |
| 10              | 83.4                  |
| 15              | 93.3                  |
| 20              | 98.1                  |
| 25              | 99.9                  |
| 30              | 101.1                 |



En el presente ensayo in-vitro, en el cual se comparó la tableta de la invención con respecto a aquella que no presenta resistencia a la alternación, se encontró que después de 30 minutos, ambas formulaciones liberaron la cantidad total del principio activo, lo cual representa un resultado sorprendente y

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

sinérgico para las tabletas con resistencia a la alteración, conocidas hasta el memento en el estado previo de la técnica.

En otros ensayos realizados, en donde se evaluó el perfil de liberación de tabletas resistentes a la alteración que contienen material matriz, con respecto a aquellas que solo contienen partículas, se concluyó que aquellas que contenían el material matriz, presentaban un perfil de liberación mejorado, tal y como se muestra a continuación:

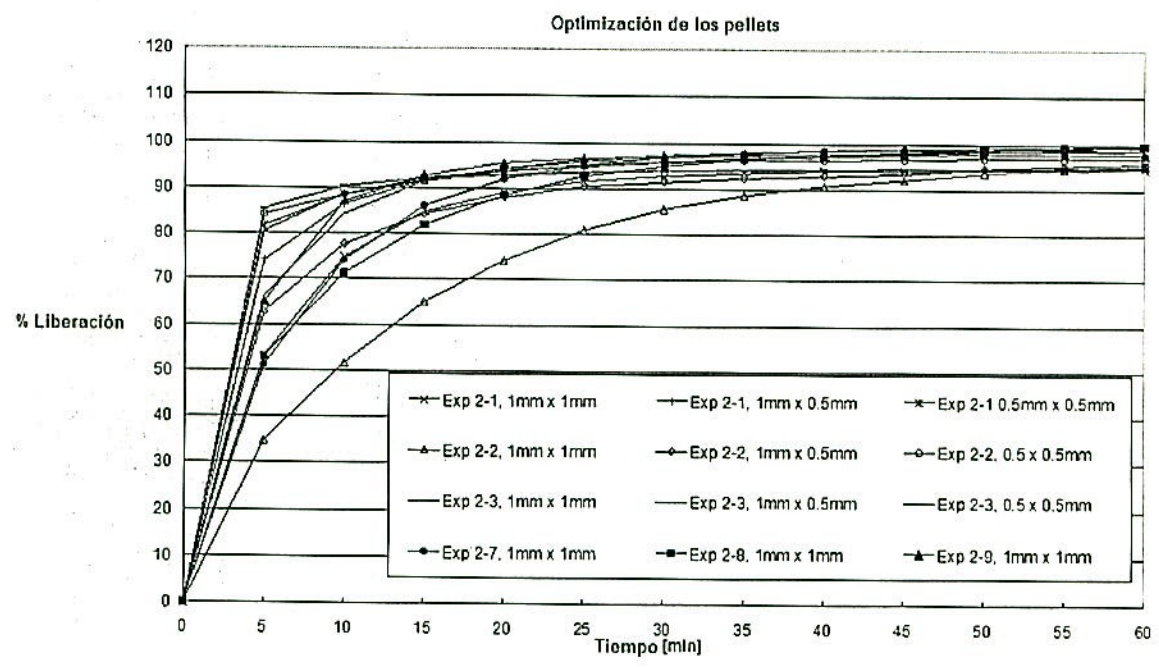


Figura 3 de la solicitud

De acuerdo con la figura anterior, se concluye que la liberación completa del fármaco (100%), para los pellets aislados, se llevo a cabo en 60 minutos, mientras para las tabletas resistentes a la alteración y comprendiendo un material de matriz, tomó el mismo tiempo el liberar todo el fármaco. De este modo, igualmente se concluye que la presencia de un tercio sobre el peso total de la tableta del material matriz, contribuye inexplicablemente con la mejora de la tasa de liberación del fármaco en una tableta resistente a la alteración, tal y como se reporta en la nueva reivindicación 1.

Con base en lo anterior, ahora se procede a analizar las enseñanzas de los documentos del estado previo de la técnica, los cuales según el presente análisis de patentabilidad realizado pro este Despacho, afectan a la presente invención, por falta de nivel inventivo.

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

Comenzando por D1, se tiene que este se refiere a una forma de dosificación multiparticulado con resistencia a la alteración, cuya liberación del principio activo es de al menos el 75% después de 45 minutos. De acuerdo a lo anterior, se puede establecer, que la tableta reivindicada difiere y es mejorada con respecto a la de D1, en los siguientes aspectos:

- la forma de dosificación **son tabletas**;
- el material matriz está presente en una cantidad de al menos 40% en peso del peso total de la tableta, y
- una pluralidad de partículas están presentes en una cantidad de máximo un 60% del peso total de la tableta.

Adicionalmente al comparar, el perfil de liberación del principio activo de las cápsulas de D1, con respecto a las de las tabletas reclamadas, es evidente que el perfil de éstas últimas es mucho más rápido que el de la forma de dosificación enseñada D1, pues tal y como se evidenció en la Figura 3 de esta solicitud, las tabletas reivindicadas, liberan el 100% del principio activo en sólo 60 minutos.

Por tanto, se tiene que una persona del oficio versada en la materia, partiendo de la materia divulgada en D1, no se vería motivada a transformar dichas cápsulas en tabletas, o a aumentar la cantidad de material matriz en más de un tercio del peso total y a disminuir la cantidad de partículas a menos de dos tercios del peso total. Es así como se considera que la presente invención sí es inventiva sobre la materia divulgada en D1.

En lo que concierne con el documento D2, se tiene que este se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que se caracteriza por ser de liberación retardada, por lo que se considera, que el objetivo de dicha forma de dosificación es completamente diferente al establecido por la presente solicitud. Por tanto, una persona del oficio versada en la materia, con el fin de modificar y/o acelerar la tasa de liberación del fármaco de la forma de dosificación de D1, jamás se apoyaría en las enseñanzas de D2 para alcanzar el objetivo. Sin embargo y en el caso hipotético en que, sí se hubieran combinado las enseñanzas de D1 y D2, se tiene que éstas últimas no se acercan a las características técnicas esenciales que definen a la presente invención, ya que D2 no hace mención o sugerencia al material particulado que comprende una sustancia activa, el cual a su vez forma una fase discontinua con el material matriz.

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

Por último y en lo que corresponde con el documento D3, se tiene que este tampoco se preocupa por un rápido y/o inmediata liberación del fármaco, por lo contrario, este intenta mantener una liberación controlada del mismo, con respecto al tiempo. Es así como en este campo técnico se sabe, que una liberación controlada comprende tanto una liberación extendida y/o prolongada, así como una liberación retardada (ver párrafo [0072], D3). Adicionalmente se tiene que una liberación controlada en partículas recubiertas, extiende la liberación del API en el tiempo, desde un tiempo normal promedio de liberación, a aproximadamente 6 horas, 12 horas o hasta 24 horas y más (ver párrafo [0072], D3). Por ende y con base en dichos fundamentos, bajo los cuales se rige la materia divulgada en D3, nuevamente se concluye que una persona del oficio con la intención de aumentar la tasa de liberación de las formas de dosificación de D1, jamás se apoyaría en las enseñanzas de D3 y adicionalmente, esta referencia no menciona y/o sugiere material particulado que comprenda una sustancia activa y que además forme una fase discontinua con el material matriz.

Con base en lo anterior, se tiene que ninguna de las posibles combinaciones entre las enseñanzas de los documentos D1 a D3, consiguen deducir de forma obvia, todas y cada una de las características técnicas esenciales que definen a la presente invención y adicionalmente a ello, se ha demostrado un efecto sinérgico o sorprendente, en la liberación del principio activo, no antes visto en el estado previo de la técnica.

Es así, como a partir de dichas razones, se considera que éstas son de suficiente peso teórico-técnico, para demostrar al altura inventiva que posee esta invención sobre el estado previo de la técnica, por tanto se le solicita amablemente a este Despacho, tener en consideración el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad, en conjunto con los argumentos q se exponen en la misma, con el fin de que confirme por sí mismo el cumplimiento de este requisito de patentabilidad y en consecuencia, se proceda con la concesión de esta solicitud de patente.

#### 4. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la

## Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

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,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)

# Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

## ANEXO 1

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones

P-4041  
Reiv. Modificadas  
11/03/2015

### REIVINDICACIONES

1. Una tableta a prueba de alteración comprendiendo:
  - (i) un material de matriz en una cantidad de al menos 40% en peso, con base en el peso total de la tableta, en donde el material de matriz comprende un rellenedor o ligante; y
  - (ii) una pluralidad de material particulado que tiene un diámetro promedio menor que 1000  $\mu\text{m}$  y una resistencia a la ruptura de al menos 300 N, en donde el contenido de las partículas es de al menos 60% en peso con base en el peso total de la tableta; en donde dicho material particulado comprende un compuesto farmacológicamente activo que puede ser seleccionado del grupo que consiste de anfetamina, hidrocodona, hidromorfona, oxycodona, oximorfona, tramadol, tapentadol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un óxido de polialquileno, en donde el óxido de polialquileno es un óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio de al menos 0.5 millones de g/mol, y en donde el contenido del óxido de polialquileno es de al menos 25% en peso, con base

en el peso total del material particulado; y forma una fase discontinúa dentro del material matriz.

2. La tableta de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el material particulado tiene un diámetro promedio de  $1000 \pm 250 \mu\text{m}$  y/o una longitud promedio de  $750 \pm 250 \mu\text{m}$ .
3. La tableta de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde el compuesto farmacológicamente activo se dispersa en el óxido de polialquileno.
4. La tableta de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido del compuesto farmacológicamente activo es al menos 25% en peso, con base al peso total del material particulado.
5. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material matriz además comprende aglutinante, rellenedor, desintegrante y/o lubricante.
6. La tableta de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el desintegrante es retículado.



7. La tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material matriz también está presente en forma de material particulado.

8. Un método para producir la tableta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

- el material particulado se extruye por derretido en caliente;
- el material particulado se reviste con película; y
- el material matriz se compacta o se granula en seco.

