

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133459- -00012-0000

Fecha: 2012-12-05 10:06:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8/10

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín
María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 08-133.459

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS DE VALSARTAN, AMLODIPINA, E HIDROCLOROTIAZIDA, Y MÉTODOS PARA ELABORARLAS"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2008/000215

RESPUESTA AL OFICIO No. 12760, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 411
DE FECHA 25 DE JULIO DE 2012
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar esta solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 7-12 y 22-28;
- en la Reivindicación 1 se introdujeron las limitaciones de las Reivindicaciones 3 y 4 y de las antiguas Reivindicaciones 8, 10 y 12;
- se reenumeraron las Reivindicaciones originales 13-21, como nuevas Reivindicaciones 7-15, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 27 y 28 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 27 y 28 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador señala que la patente WO03097045 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1, 2 y 7 a 13, y la patente WO 2005/070462 (D2) afecta la novedad de la Reivindicación 1. Adicionalmente, el Examinador señala que el libro “Remington Farmacia” (D3)¹ afecta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 14 y 17 a 25.

El Examinador argumenta que D1 divulga formas de dosificación sólidas que contienen valsartán, amlodipina y HCTZ, así como divulga el uso de desintegrantes, derrapantes, lubricantes, formas de dosificación recubiertas, aglutinantes como la celulosa microcristalina. D1 también enseña el uso de amlodipina besilato, y contenidos de valsartán entre 20 y 320 mg o 640 mg, amlodipina entre 1 a 60 mg y HCTZ entre 5 mg y 200 mg.

De otra parte, el Examinador señala que D2 divulga formas de dosificación sólidas que contiene amlodipina enantioméricamente pura (S), un bloqueador del receptor de angiotensina y un diurético, preferiblemente valsartán y HCTZ. Además, D2 divulga excipientes como aglutinantes, diluyentes y desintegrantes.

En relación con el nivel inventivo, el Examinador señala que la diferencia entre D1 y el proceso de la Reivindicación 14 es la inclusión de los pasos a)-g) para la obtención de la forma farmacéutica de una sola capa. Sin embargo, el Examinador señala que D3 divulga operaciones básicas en la preparación de formas compactas, operaciones de molienda, mezclado, tamizado, necesarias con el fin de buscar estabilidad física y química. Así mismo, D3 divulga que la

¹ Gennaro, A.R. “Remington Farmacia” Edición 19. Editorial Médica Panamericana. Páginas 230-235, 245, 2226-2234. 1995.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

granulación es una operación destinada a corregir los defectos de la mezcla inicial y la compactación como etapa final del proceso.

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, tomaría los procesos de elaboración de tabletas de una sola capa de D3 en la composición de D1 derivando de manera obvia el objeto de la Reivindicación 14. Adicionalmente, el Examinador indica que las Reivindicaciones 17-25 carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, en la Reivindicación 1 se introdujeron las limitaciones de las Reivindicaciones 3 y 4 y de las antiguas Reivindicaciones 8, 10 y 12, por lo que ahora se reclama específicamente una forma de dosificación sólida, la cual comprende: valsartan, amlodipina, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de las formas de dosificación sólidas, en donde la forma de dosificación sólida de valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina se selecciona a partir de 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y 320mg/25mg/10mg y en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas.

ii) Ahora bien, en cuanto a la novedad de la presente invención, es importante resaltar que D1 únicamente divulga una composición farmacéutica que comprende (i) un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) como valsartán; (ii) un bloqueador de los canales de calcio como amlodipina; y (iii) un diurético como hidroclorotiazida. Sin embargo, **nada** en D1 divulga o siquiera enseña **específicamente** una forma de dosificación sólida que comprenda valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina besilato, seleccionados entre 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas, como lo reclama la presente invención.

De otra parte, D2 divulga composiciones que comprenden (S)-amlodipina en combinación con varios bloqueadores del receptor de angiotensina. Sin embargo y contrario a lo que señala el Examinador, D2 **no** divulga ni enseña siquiera una sola forma de dosificación que comprenda **inequívocamente** valsartan, **amlodipina besilato** e hidroclorotiazida. Por el contrario, D2 divulga formulaciones de cápsulas de (S)-amlodipina malato e irbesartán en la Tabla 3; (S)-

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

amlodipina malato y olmesartán en la Tabla 4, (S)-amlodipina malato y telmisartán en la Tabla 5, (S)-amlodipina malato y eprosartán en la Tabla 6, y formulaciones de tabletas de (S)- amlodipino malato y losartán potásico en la página 41 en la sección 6.4 Formulaciones Orales: Tabletetas. Es decir, D2 divulga particularmente el (S)-amlodipina malato, el cual es **completamente diferente** del amlodipina besilato descrito en la presente invención.

Por tanto, **nada** en D2 divulga o enseña específicamente una forma de dosificación sólida que comprenda valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina besilato/, seleccionados particularmente entre 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas, como lo reclama la presente invención.

En este punto es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención². Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención³. En el presente caso, el arte previo citado por el Examinador no divulga **explícitamente** una forma de dosificación sólida como la reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por tanto la materia de la presente invención es novedosa frente al arte previo citado por el Examinador.

iii) En cuanto al nivel inventivo, D3 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela aspectos genéricos de desarrollo galénico y otras preparaciones farmacéuticas, no divulga, ni mucho menos sugiere, una forma de dosificación sólida que comprenda valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina besilato/, seleccionados particularmente entre 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas, ni mucho menos sugiere su forma de preparación, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D3 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención farmacéutica, siempre haga obvia cualquier invención desarrollada.

De otra parte, D2 aleja a la persona medianamente versada en la materia de usar amlodipina besilato. Las sugerencias de D2 llevarían a la persona medianamente versada en la materia a utilizar necesariamente (S)-amlodipina malato enantioméricamente puro, puesto que es mucho más ventajoso que la amlodipina besilato. D2 divulga en la página 2, líneas 24-32 que la amlodipina es un fármaco racémico que pertenece a la familia de los bloqueadores de calcio y que la sal besilato de la amlodipina se comercializa bajo la marca NORVASC®. Adicionalmente, el mismo documento enseña que aunque la amlodipina se utiliza actualmente en su forma racémica, los efectos *in vitro* de los enantiómeros que han sido investigados (página 5, líneas 19-21), permiten concluir que la (S)-amlodipina malato presenta propiedades ventajosas inesperadas comparada con otras sales racémicas (R) y (S) de amlodipina, como por ejemplo la biodisponibilidad. Además, D2 enseña una destacada preferencia exclusivamente por la (S)-amlodipina malato.

Es decir, D2 no proporciona motivación o sugerencia alguna que pueda conducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener la forma de dosificación sólida de la presente invención, necesariamente con la amlodipina besilato, como lo reclama la presente invención.

Por tanto, nada en el arte previo sugiere forma de dosificación sólida alguna que comprenda valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina besilato, seleccionados particularmente entre 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas como se especifica en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Por el contrario, las enseñanzas de D1-D3 necesariamente conducirían a una materia totalmente diferente y por fuera de la reclamada en la presente invención, puesto que estos documentos motivarían a la persona medianamente versada en la materia a producir composiciones totalmente diferentes a la reclamada en la presente invención.

De hecho, combinar y superponer las enseñanzas de diferentes documentos y referencias del arte previo para demostrar la obviedad de la invención, se convierte paradójicamente en un signo del nivel inventivo de la misma. Es decir, el Examinador tuvo la expresa necesidad de recurrir a diferentes documentos y referencias del arte previo y además de eso, combinar sus enseñanzas para justificar la carencia de nivel inventivo. Hay que aclarar que se comete un grave error al

intentar desvirtuar el nivel inventivo con la combinación y superposición de documentos y más aún cuando se trata de libros de consulta como D3.

Es importante destacar que al evaluar el nivel inventivo de una invención, y con el fin de alcanzar una conclusión de no obviedad adecuada, debe retrocederse en el tiempo al momento en que la invención era desconocida, y específicamente evaluar las motivaciones del arte previo que hubieran conducido inequívocamente a la invención reclamada. De hecho, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible, pues claramente es posible, ya que el proceso de manufactura de la forma de dosificación sólida de la invención ahora existe. Aplicar un estándar de "posibilidad" en la evaluación de patentes, haría que ninguna invención fuera susceptibles de patentarse, haciendo inviable el sistema. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

iv) Adicionalmente, me permito señalar que el desarrollo de formulaciones de dosis de combinación fija que son bioequivalentes a las formulaciones de combinación libre es un reto debido a la multiplicidad de variables que surgen de las diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas de cada uno de los fármacos que se combinan. En particular, el valsartán tiene una biodisponibilidad oral absoluta de sólo 25%, dentro de un amplio rango de 10-35%, una solubilidad dependiente del pH y una densidad baja aparente. La amlodipina besilato es ligeramente soluble en agua y tiene una biodisponibilidad absoluta del 64-90%. La hidroclorotiazida es ligeramente soluble en agua y tiene una biodisponibilidad oral del 60-80%.

Como resultado de estas complejas propiedades farmacológicas, el desarrollo de una forma de dosificación de combinación fija que comprenda valsartán, hidroclorotiazida y amlodipina es por tanto, un reto farmacotécnico y farmacológico. Es decir, hay una necesidad expresa de proporcionar una forma de dosificación sólida de combinación fija de valsartán, amlodipina besilato e hidroclorotiazida que resulte bioequivalente a la correspondiente formulación de combinación libre.

Así las cosas, la presente invención proporciona una solución técnica a esta necesidad al desarrollar una forma de dosificación de combinación fija de valsartán, hidroclorotiazida y amlodipina besilato la cual es totalmente bioequivalente a la correspondiente combinación libre. El problema objetivo resuelto por la presente invención es proporcionar una combinación fija de

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

estos tres agentes terapéuticos en las dosis de 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y 320mg/25mg/10mg, donde dicha dosificación sólida, se encuentra en la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas.

De esta manera, no hay enseñanza o sugerencia alguna en D1, D2 o D3, tomados de manera individual o en conjunto, que motive a la persona medianamente versada en la materia a pensar que tal combinación de características como las aquí reclamadas puedan lograr una forma de dosificación sólida que sea bioequivalente a la combinación libre.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CÁRLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

✓
A

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma de dosificación sólida, la cual comprende:
valsartan;
amlodipina;
hidroclorotiazida; y
aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de las formas de dosificación sólidas, en donde la forma de dosificación sólida de valsartan/hidroclorotiazida/amlodipina se selecciona a partir de 160mg/12.5mg/5mg, 160mg/12.5mg/10mg, 160mg/25mg/10mg, 160mg/25mg/5mg y 320mg/25mg/10mg, en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa o de dos capas.
2. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 1, en donde la amlodipina se proporciona en la forma de besilato de amlodipina.
3. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 1, en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de una sola capa.
4. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 1, en donde la forma de dosificación sólida toma la forma de una tableta de dos capas.
5. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 4, en donde la tableta de dos capas tiene el valsartan y la hidroclorotiazida en una primera capa, y la amlodipina en una segunda capa.
6. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 4, en donde la tableta de dos capas tiene el valsartan en una primera capa, y la amlodipina y la hidroclorotiazida en una segunda capa.
7. La forma de dosificación sólida de la Reivindicación 1, en donde los aditivos farmacéuticamente aceptables se seleccionan a partir del grupo que consiste en diluyentes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos.
8. Un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de acuerdo con

19
96

la Reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

- (a) mezclar valsartan, amlodipina, hidroclorotiazida, y aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar un material mezclado;
- (b) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;
- (c) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;
- (d) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;
- (e) moler el material compactado para formar un material molido;
- (f) mezclar el material molido para formar un material mezclado/molido; y
- (g) comprimir el material mezclado/molido para formar una forma de dosificación sólida en una sola capa.

9. El método de la Reivindicación 8, el cual comprende además el paso de:

- (h) recubrir con película la forma de dosificación sólida de una sola capa.

10. Un método para la elaboración de una forma de dosificación sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

- (a) granular valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una granulación de valsartan;
- (b) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente hidroclorotiazida, para formar una mezcla de amlodipina; y
- (c) comprimir la granulación de valsartan y la mezcla de amlodipina juntas para formar una forma de dosificación sólida en dos capas,
en donde la hidroclorotiazida está presente en la granulación de valsartan y/o en la mezcla de amlodipina.

11. El método de la Reivindicación 10, en donde el paso (a) comprende los pasos de:

- (a1) mezclar valsartan, aditivos farmacéuticamente aceptables, e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado;
- (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;
- (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;
- (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;
- (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y
- (a6) mezclar el material molido para formar la granulación de valsartan.

12. El método de la Reivindicación 10, en donde el paso (a) comprende los pasos de:

- (a1) mezclar valsartan y los aditivos farmacéuticamente aceptables, para formar

10
X

un material mezclado;

- (a2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;
- (a3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;
- (a4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;
- (a5) moler el material compactado para formar un material molido; y
- (a6) mezclar el material molido e hidroclorotiazida para formar la granulación de valsartan.

13. El método de la Reivindicación 10, en donde el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de:

- (b1) mezclar amlodipina, aditivos farmacéuticamente aceptables, e hidroclorotiazida, para formar un material mezclado;
- (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;
- (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;
- (b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;
- (b5) moler el material compactado para formar un material molido; y
- (b6) mezclar el material molido para formar una granulación de amlodipina.

14. El método de la Reivindicación 10, en donde el paso (b) comprende un proceso de granulación con los pasos de:

- (b1) mezclar amlodipina y aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado;
- (b2) tamizar el material mezclado para formar un material tamizado;
- (b3) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado/tamizado;
- (b4) compactar el material mezclado/tamizado para formar un material compactado;
- (b5) moler el material compactado para formar un material molido; y
- (b6) mezclar el material molido e hidroclorotiazida para formar una granulación de amlodipina.

15. El método de la Reivindicación 10, el cual comprende además el paso de:

- (d) recubrir con película la forma de dosificación sólida de dos capas.
