

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Mourc

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

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127732- 00016-0000

Fecha: 2012-09-20 16:30:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re: Expediente No. 08-127.732

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS PARA LA LIBERACIÓN SOSTENIDA DE FENILEFRINA"

Solicitante: SCHIERING CORPORATION

Nuestra Ref.: P2008/000212

RESPUESTA AL OFICIO No. 07284, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 238

DE FECHA 09 DE MAYO 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 presentado al momento de radicar la presente solicitud.

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

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 2-5 y 13-18;

- se retiraron los términos “lubricante”, “deslizante”, “antihistamínico”, “analgésico”, “antipirético”, “agente antiinflamatorio no esteroide”, “recubrimiento de película polimérica soluble en agua” “aproximadamente”, “además” y “uno o más” de todo el Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 9) se especifica que el “agente antiadherente” es Polivinilpirrolidona;
- en la Reivindicación 1, se sustituyó la expresión “concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma” por la expresión “concentración de 50% o 80% a 125% de concentración máxima de fenilefrina”, lo que encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo en la página 8, tercera línea.

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- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 16-18 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 16-18 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora argumenta que los términos “lubricante”, “deslizante” y “agente antiadherente” de la Reivindicación 1 no son claros, ya que no permiten determinar el alcance de la materia que se desea proteger.

Así mismo, la Examinadora argumenta que los términos “antihistamínico”, “analgésico”, “antipirético”, “agente antiinflamatorio no esteroide” o “recubrimiento de película polimérica soluble en agua” de las Reivindicaciones 2, 4 y 12 no son claros, ya que no permiten determinar el alcance de la materia que se desea proteger.

Por otro lado, la Examinadora señala que la expresión “donde una dosis individual de la composición alcanza una concentración terapéutica de... en sangre/plasma en un individuo durante...” de las Reivindicaciones 1, 4 y 14 no es clara, ya que no permite determinar el alcance de la materia que se desea proteger.

Finalmente, la Examinadora indica que los términos “aproximadamente”, “uno ó más”, “además” no son claros, ya que no permiten determinar el alcance de la materia que se desea proteger.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual, los términos “lubricante”, “deslizante”, “antihistamínico”, “analgésico”, “antipirético”, “agente antiinflamatorio no esteroide” y “recubrimiento de película polimérica soluble en agua” han sido eliminados.

En la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 9) se definió que el término “agente antiadherente” hace referencia a Polivinilpirrolidona.

Así mismo, la expresión “concentración terapéutica de fenilefrina en sangre/plasma” fue sustituida por la expresión “concentración de 50% o 80% a 125% de concentración máxima de fenilefrina”.

Por último, los términos “aproximadamente”, “uno ó más” y “además”, también han sido eliminados completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las sugerencias de la Examinadora.

4. a- La Examinadora indica que las patentes US 2006/0057205 (D1) y US 4.389.393 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden fenilefrina en una matriz para la liberación controlada. La única diferencia entre la presente invención y D1, es que la matriz hidrofílica que contiene el principio activo está conformada por una mezcla de hidroxipropil metil celulosa y la sal sódica de carboximetil celulosa.

Así mismo, la Examinadora señala que D2 divulga composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen un principio activo que puede ser fenilefrina en una matriz conformada por la mezcla de hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa sódica.

La Examinadora concluye que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia realizaría la modificación a la matriz de la composición de D1 de acuerdo a lo sugerido en D2 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D1 también divulga una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende un comprimido bicapa, donde una capa está compuesta por una matriz de liberación sostenida con fenilefrina y la otra capa de liberación inmediata que contiene otro principio activo seleccionado de uno o más de, un antihistamínico o un analgésico.

Por otro lado, la Examinadora argumenta que D1 divulga un método para preparar una formulación de liberación prolongada de fenilefrina que comprende incorporar fenilefrina en una matriz y combinar dicha matriz con uno o más excipientes y presionar por compresión la mezcla resultante para obtener una forma de dosificación sólida.

Así mismo, la Examinadora señala que D2 divulga un método de preparación de composiciones de liberación prolongada que comprende incorporar fenilefrina en una matriz polimérica hidrofílica, donde dicha matriz comprende una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y la sal sódica de carboximetilcelulosa.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que D1 se refiere a composiciones que contienen fenilefrina y un segundo principio activo, en donde el rango terapéutico del segundo principio activo se mantiene sobre 70% del nivel terapéutico de fenilefrina. D1 no enseña ni sugiere una matriz de liberación sostenida que específicamente comprenda hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en combinación con carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na).

Así mismo, los ejemplos ilustrados en D2 no muestran formulación alguna que incluya fenilefrina. Además, todos los ejemplos divulgados en D2 (25 ejemplos) muestran composiciones que utilizaron únicamente hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel®), junto con, aceite vegetal hidrogenado (lubritab®), dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M-5®), ácido esteárico ó estearato de magnesio. Ninguno de los ejemplos ilustrados en D2, provee enseñanzas que permitan conducir al experto en la materia a formular fenilefrina en una matriz hidrofílica que comprende HPMC y CMC-Na.

Además, no hay ninguna enseñanza en D1 ni en D2 que sugieran que la forma particular de liberación extendida de la presente invención, que contiene CMC-Na, proveería una concentración plasmática terapéutica de fenilefrina superior a 4-8 horas.

ii) Ahora bien, con el fin de demostrar los efectos sorprendentes de la presente solicitud, presento para consideración de la Examinadora la siguiente evidencia experimental, la cual demuestra la no obviedad de las composiciones reivindicadas. Dichas composiciones contienen 5-50% de CMC-Na en combinación con HPMC, versus composiciones que contienen menos de 5% de CMC-Na. Evidentemente, la composición reivindicada, la cual contiene entre 5-50% de CMC-Na exhibe una ventaja diferencial y significativa sobre las composiciones del arte previo, ya que se logra demostrar una liberación de orden cero para epinefrina.

Esta tasa de liberación de orden cero no habría sido esperada según las enseñanzas divulgadas por el arte previo y tampoco como resultado de una rutina común de experimentación. Los datos experimentales obtenidos demuestran que los requerimientos de CMC-Na para lograr una liberación de orden cero, deben ser iguales ó superiores al 5% en la formulación.

Como parte del trabajo experimental investigativo en el desarrollo de una formulación de liberación extendida de epinefrina, una serie de formulaciones fueron preparadas de acuerdo con la presente invención, utilizando HPMC y CMC-Na como una matriz polimérica de liberación controlada, a las cuales se les evaluó la tasa de liberación de epinefrina de la capa de liberación extendida. Tal y como se puede apreciar en la siguiente tabla, las formulaciones fueron preparadas como tabletas con un peso total de 650 mg, las cuales comprendían, 150 mg correspondientes a la capa de liberación inmediata con loratadina y fenilefrina, y 500 mg correspondientes a la capa de liberación extendida con fenilefrina, HPMC y CMC-Na. La capa de liberación inmediata para las cuatro formulaciones fue la misma, mientras que la capa de liberación extendida varió en la cantidad de CMC-Na. Específicamente, el ejemplo 4 es una fórmula de compresión directa que contiene 23% de CMC-Na y 56% de HPMC, en contraste con las otras formulaciones las cuales son de granulación húmeda, lo cual es un elemento importante que debe ser considerado.

Las formulaciones fueron las siguientes:

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Liberación Inmediata:				
Lactosa Monohidrato	0	0	0	142.00
Celulosa microcristalina, NF	135.75	135.75	135.75	0
Dioxido de silicio coloidal, NF	0.75	0.75	0.75	1.00

6

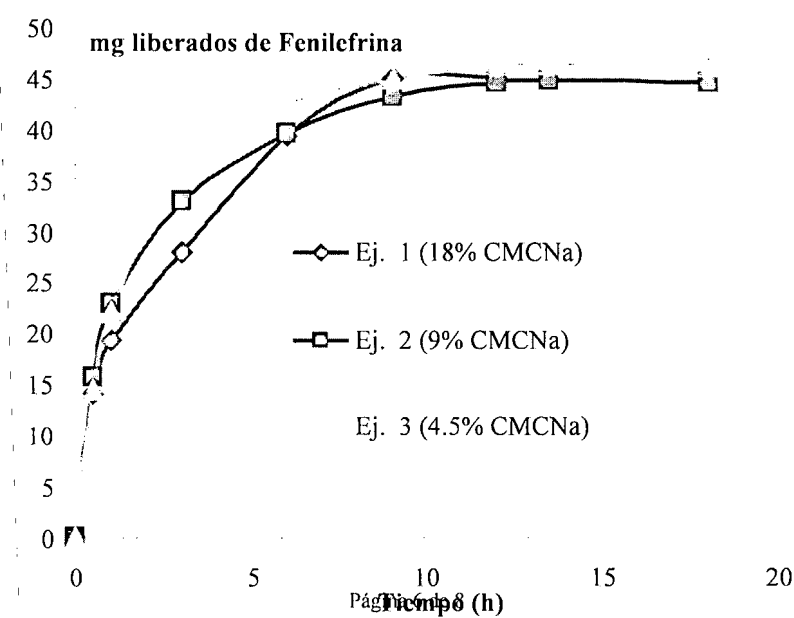
OLARTEMOURE

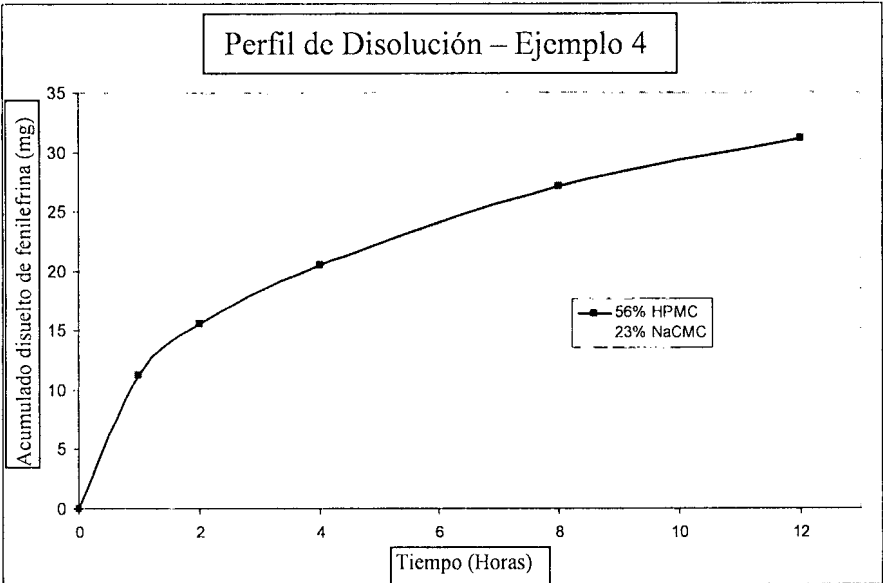
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Croscarmelosa Sódica, NF	3.75	3.75	3.75	1.00
Estearato de magnesio, NF	0.75	0.75	0.75	1.00
Fenilefrina Clorhidrato	4.00	0.75	0.75	0
Loratadina Micronizada	5.00	5.00	5.00	5.00
Liberación Extendida:				
Fenilefrina Clorhidrato				30.00
Celulosa microcristalina, NF	314.00	359.00	381.50	0
Crospovidona	0	0	0	3.50
HPMC k100M	0	0	0	100.00
HPMC (KLUCEL® EXF)	25.00	25.00	25.00	0
HPM (KLUCEL® GXF)	25.00	25.00	25.00	0
CMC-Na	90.00	45.00	22.50	40.00
Estearato de magnesio, NF	5.00	5.00	5.00	2.00
Dioxido de silicio coloidal, NF	0	0	0	1.50
Total	650.00 mg	650.00 mg	650.00 mg	327.00 mg

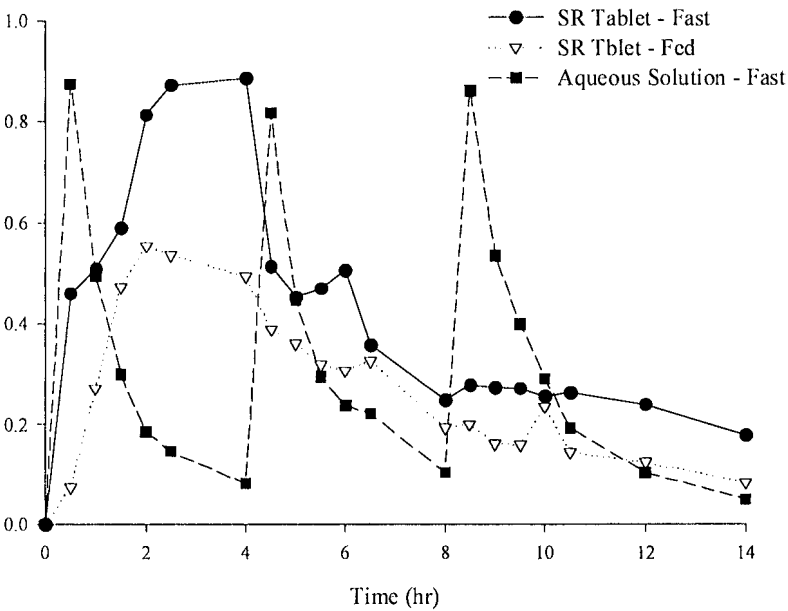
A dichas formulaciones se les realizó el ensayo de disolución y la tasa de liberación de fenilefrina fue calculada a partir de los resultados de dicho ensayo. Estos resultados se encuentran en la siguiente tabla y representados en los siguientes gráficos.

Tiempo (Horas)	0	0.5	1	2	3	4	6	8	9	12	13.5	18
Ej. 1 (18% CMC-Na)	0	14.1	19.2	N/A	27.9	N/A	39.4	N/A	45	44.9	N/A	N/A
Ej. 2 (9% CMC-Na)	0	15.6	22.8	N/A	32.9	N/A	39.6	N/A	43.2	44.5	44.7	44.5
Ej. 3 (4.5% CMC-Na)	0	14.5	22.1	N/A	37.7	N/A	42.6	N/A	45	46.3	46.3	46.2
Ej. 4 (56% HPMC / 23% CMC-Na)	0	N/A	11.3	15.6	N/A	20.5	N/A	27.1	N/A	31.1	N/A	N/A





De manera adicional, me permito adjuntar una gráfica que resume los datos obtenidos en ensayos *in-vivo*, para el ejemplo 4 versus una solución acuosa de rápida absorción.



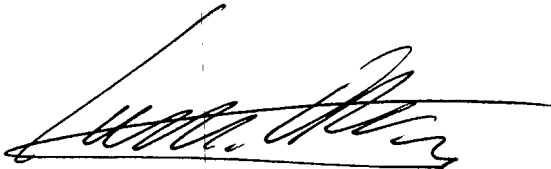
Considerando los datos y gráficas anteriores, las formulaciones que contienen 9% o 18% de CMC-Na, demuestran una tasa de liberación de orden cero de epinefrina para la capa de liberación extendida de la formulación, mientras que la formulación que contiene 4.5% de CMC-Na demuestra una tasa de liberación de primer orden, ya que, por ejemplo, a un tiempo de 2 horas, el ejemplo 3 ha liberado 38% más de la dosis comparado con la cantidad liberada por el ejemplo 1.

Así las cosas, la tasa de liberación de orden cero exhibida por las formulaciones reivindicadas que tienen una mayor cantidad de CMC-Na, resulta fundamental para lograr que los niveles de

epinefrina en sangre lleguen hasta 14 horas, tal y como se reclama en la presente invención, lo que sin duda alguna representa el logro impredecible de resultados sorprendentes e inesperados. Por lo tanto, la presente invención, la cual reclama CMC-Na en una cantidad de 5 a 50%, no habría sido derivada de manera obvia por una persona del oficio normalmente versada en la materia, simplemente basandose en las enseñanzas de D1. Nada en el arte previo habría motivado al experto en la materia a utilizar CMC-Na, ni mucho menos una cantidad mucho mayor en la matriz hidrofílica para lograr una concentración plasmática de epinefrina de hasta 14 horas.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora 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,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

9

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma en una matriz o red polimérica hidrofílica, donde la matriz o red polimérica hidrofílica comprende una mezcla de hidroxipropil metilcelulosa y carboximetil celulosa sódica, donde la composición es una forma de dosificación sólida, con una cantidad de carboximetil celulosa sódica igual o más del 5% en peso de la forma de dosificación sólida, y donde una dosis individual de la composición alcanza una concentración de 50% o 80% a 125% de concentración máxima de fenilefrina en un individuo durante 8 a 14 horas.
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la fenilefrina o una sal aceptable para uso farmacéutico está presente en 5 a 30% en peso de la forma de dosificación sólida.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la hidroxipropil metilcelulosa está presente en 20 a 70% en peso de la forma de dosificación sólida.
4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la carboximetil celulosa sódica está presente en 5 a 50% en peso de la forma de dosificación sólida.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene un agente antiadherente que es polivinilpirrolidona en una proporción de 0,1 a 10% en peso de la forma de dosificación sólida.
6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 5, donde la polivinilpirrolidona tiene una distribución de tamaño de partícula de 90% de partículas inferiores a 20 micrones y 99% de partículas inferiores a 400 micrones.
7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 5, donde la polivinilpirrolidona tiene una área superficial específica de 3 a 6 m² por gramo.
