

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
notificaciones@clarkemodet.com.co
clarkemodet@clarkemodet.com.co

ASUNTO Radicación 09-037414
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio **Nº 16678**
 Folios 17

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II

No. Solicitud Internacional PCT/US2007/080675
Fecha de Presentación Internacional 08/Octubre/2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 8 a 56	14/Abril/2009
Reivindicaciones:	Folios 57 a 72	14/Abril/2009
Oposiciones:	Folios 123 a 143	Lafranco 13/Octubre/2010
Prioridad:	US 60 829 342	13/Octubre/2006

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "COMPOSICIONES DE FENILALQUILAMINO-CARBAMATO"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una
Expediente 09-37414 1er Art 45

composición de un compuesto de fenilalquilamino-carbamato de estabilidad mejorada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de un compuesto de fenilalquilamino-carbamato que comprende una mezcla del compuesto con una cantidad efectiva de uno o más excipientes donde un excipiente es fosfato dibásico de calcio dihidratado.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 9/20

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 35 – 39 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 57 – 58 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara cuando reclama una cantidad efectiva de uno o más excipientes. Esta manera de reclamar dichos componentes no es válida puesto que no define un componente como tal. Además menciona el término: "por lo menos", el cual es impreciso, y no delimita de manera adecuada el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar este término del capítulo reivindicatorio. Igualmente reclama el fosfato dibásico de calcio dihidratado que reduce la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato en la composición lo cual no es admisible porque corresponde a un resultado a alcanzar y no define las características de la invención. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción y definir la composición por sus características técnicas esenciales.

La reivindicación 2 no es concisa porque las definiciones de R, R₁ y R₂ conllevan a un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. En la descripción solo se encuentra soporte para el compuesto consistente en el éster 2-amino-3-fenil-propílico del ácido carbámico; observándose que R, R₁ y R₂ corresponden a hidrógeno. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a los compuestos y composiciones sustentados en la descripción.

La reivindicación 5 no es clara puesto que no se define cual es la escala de porcentaje del compuesto que se pretende reclamar. Igualmente el término: "aproximadamente", es impreciso, y no delimita de manera adecuada el alcance de la reivindicación. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias. Igual observación aplica para las reivindicaciones 7, 27, 34, 43 y 47.

La reivindicación 9 no es clara puesto que no se define cual es la escala de pH del fosfato dibásico de calcio dihidratado que se pretende reclamar. Igualmente el término:

"aproximadamente", es impreciso, y no delimita de manera adecuada el alcance de la reivindicación. Se requiere hacer las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 11 no es clara cuando se utiliza el término "aproximadamente" el cual no es limitativo ni preciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto. Igual observación aplica para las reivindicaciones 12 a 16 y 50 a 56.

La reivindicación 17 no es clara puesto que define la composición en términos de su estabilidad lo cual no es admisible porque corresponde a un resultado a alcanzar y no define las características de la invención. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 28 no es clara cuando reclama una composición de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada además porque comprende uno o más agentes terapéuticos. Esta manera de reclamar dicho componente no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción.

La reivindicación 29 no es clara cuando reclama una composición de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque los agentes terapéuticos se seleccionan de inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina, inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina y norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoamino oxidasa, inhibidores reversibles de monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos de amina terciaria y de amina secundaria. Esta manera de reclamar dichos componentes no es válida puesto que no define un componente como tal. Se sugiere restringirse a las composiciones farmacéuticas sustentadas en la descripción.

La reivindicación 31 no es clara ni concisa cuando reclama un método de preparación de una composición que comprende el paso de mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes. Esta manera de reclamar dichos componentes no es válida puesto que no define un componente como tal. Además menciona el término: "por lo menos", el cual es impreciso, y no delimita de manera adecuada el alcance de la reivindicación. Se sugiere eliminar este término del capítulo reivindicatorio. Igualmente las definiciones de R, R₁ y R₂ conllevan a un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. En la descripción solo se encuentra soporte para el compuesto consistente en el éster 2-amino-3-fenil-propílico del ácido carbámico; observándose que R, R₁ y R₂ corresponden a hidrógeno. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a los compuestos y procesos sustentados en la descripción.

La reivindicación independiente 40 no es clara ni concisa puesto que reclama la composición en términos del proceso lo cual no define las características técnicas de la composición. Además reclama un método de preparación de una composición que comprende el paso de mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes. Esta manera de reclamar dichos componentes no es válida puesto que no define un componente como tal. Igualmente las definiciones de R, R₁ y R₂ conllevan a un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción. En

la descripción solo se encuentra soporte para el compuesto consistente en el éster 2-amino-3-fenil-propílico del ácido carbámico; observándose que R, R₁ y R₂ corresponden a hidrógeno. Finalmente menciona el término: "por lo menos", el cual es impreciso, y no delimita de manera adecuada el alcance de la reivindicación. Por lo tanto, se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio. Igual observación aplica para las reivindicaciones dependientes 41 a 43.

La reivindicación 44 define el mismo objeto definido en la reivindicación 22 sin aportar nada adicional, por lo que le resta claridad a la solicitud. Se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafranco

Afirma el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para el uso de composiciones farmacéuticas ya comprendidas en el estado de la técnica argumentando que las composiciones útiles para el tratamiento de trastornos del SNC que comprenden fenilalquilamino-carbamato son prácticas ya conocidas en el estado de la técnica y que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones farmacéuticas que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas como lo son Duloxetina, Citalopram, Paroxetina y Fluoxetina por lo cual anexa copias extractadas de "The Index Merck" referentes a estos principios activos y referencia los documentos EP 273658, US 5023269 y US 5062886 referentes a Duloxetina; DE 2657013, US 4136193, US RE 34712 y EP 347066 referentes a Citalopram; DE 2404113, US 3912743, US 4007196, US 4721723 y EP 223404 referentes a Paroxetina; DE 2500110 y US 4314081 referentes a Fluoxetina.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados por el opositor no afectan la patentabilidad de la solicitud debido a que el objeto de la solicitud se refiere a una composición que comprende una mezcla de un compuesto de fenilalquilamino-carbamato y fosfato dibásico de calcio dihidratado y no a la existencia de composiciones que comprendan Duloxetina, Citalopram, Paroxetina y Fluoxetina por lo cual la existencia de estos principios activos no afecta la patentabilidad de la solicitud ya que los documentos presentados por el opositor no divulgan específicamente la composición reclamada en la solicitud.

Los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad ó el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Octubre 13 de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9607637	Novel Phenylalkylaminoalcohol Carbamates and Process for Preparing The Same	14/Marzo/1996
D2	WO9815528	O-Carbamoyl-Phenylalaninol Compounds, Their Pharmaceutically Useful Salts and Process for Preparing The Same	16/Abril/1998
D3	Landín M, Casalderey M, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza J.L, Souto C, Concheiro A, Rowe R.C. International Journal of Pharmaceutics 123 (1995) 143 – 144. "Chemical stability of acetylsalicylic acid in tablets prepared with different particle size fractions of a commercial brand of dicalcium phosphate dehydrate"	"Chemical stability of acetylsalicylic acid in tablets prepared with different particle size fractions of a commercial brand of dicalcium phosphate dehydrate"	29/Agosto/1995
D4	US2002065301	Paroxetine Compositions and Processes for Making The Same	30/Julio/2002
D5	US3342687	Oral Preparation	19/Septiembre/1967

D1

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9607637A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19960314&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 2 línea 10 a página 3 línea 10) un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

D2

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9815528A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19980416&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (página 2 línea 15 a página 3 línea 24) un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

D3

<http://www.sinab.unal.edu.co:2053/science/article/pii/037851739500079X> divulga (páginas 143 y 144 Ver folios 167 y 168) el uso de dihidrato de fosfato dicálcico en tabletas para prevenir la degradación del principio activo

D4

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2002065301A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20020530&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (páginas 3 párrafo 0031) el uso de fosfato dibásico de calcio a pH cercanos a 5.5 en la formulación de una tableta

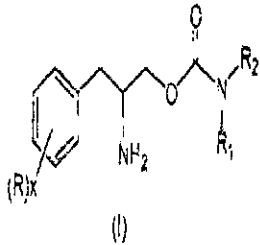
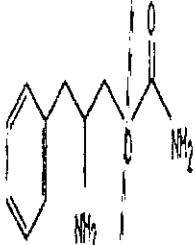
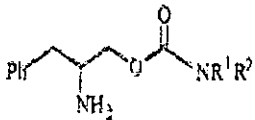
D5

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=3342687A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19670919&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP divulga (columna 5 ejemplo 3) el uso de dihidrato de fosfato dicálcico en la formulación de una tableta.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición de un compuesto de fenilalquilamino-carbamato que comprende una mezcla de este compuesto y una cantidad efectiva de uno o más excipientes, en donde por lo menos un excipiente es fosfato dibásico de calcio dihidratado, en donde el fosfato dibásico de calcio dihidratado reduce la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato en la composición.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica			
SOLICITUD	D1	D2	D3
Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato  (I) R es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alcoxi inferior que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxi, trifluorometilo y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, x es un número entero seleccionado entre 1, 2 o 3. R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes uno de otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, arilalquilo y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o R₁ y R₂ juntos pueden formar un heterociclo de 5 a 7-miembros sustituido con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 10 a página 3 línea 10) 	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 15 a página 3 línea 24)  Ph es un grupo fenilo descrito como sigue  R es hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi inferior que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxi, trifluorometilo y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, x es un número entero entre 1-3 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes uno de otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo y ciclopropilo, o R₁ y R₂ juntos pueden formar un heterociclo de 5 a 7-miembros sustituido con un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo.	Tabletas de ácido acetilsalicílico

fosfato dibásico de calcio dihidratado	Fosfato dibásico de calcio (página 10, líneas 16 y 17).	fosfato dibásico de calcio (página 14, línea 25)	Uso de dihidrato de fosfato dicálcico para prevenir la degradación del principio activo en la formulación de una tableta.
--	---	--	---

El documento D1 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contengan (página 2 línea 10 a página 3 línea 10, página 10 líneas 4 a 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado para reducir la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato.

El documento D2 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contengan (página 2 línea 15 a página 3 línea 24, página 14 líneas 1 a 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D2 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado para reducir la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato.

El documento D3 divulga el uso de dihidrato de fosfato dicálcico en tabletas para prevenir la degradación del principio activo (páginas 143 y 144 Ver folios 167 y 168).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D3 consiste en que no se divulga el compuesto de fenilalquilamino-carbamato como principio activo de la composición.

El efecto que logra el incluir el uso de dihidrato de fosfato dicálcico es que previene la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar una composición que contenga el compuesto conocido en D1 y en D2 para prevenir su degradación".

Sin embargo, la utilización de dihidrato de fosfato dicálcico para prevenir la degradación del principio activo ya está divulgada en el documento D3 que se refiere a una tableta que contiene ácido acetilsalicílico y utiliza dihidrato de fosfato dicálcico para prevenir su degradación (páginas 143 y 144).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el

dihidrato de fosfato dicálcico divulgado en D3 en la composición divulgada en D1 y en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D3 o D2 con D3.

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 8, 17, 28 – 30 y 40 - 43 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 9 consiste en la composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque dicho fosfato dibásico de calcio dihidratado tiene un pH en una escala de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 5.8, o un pH en una escala de aproximadamente 5.1 a aproximadamente 5.7, o un pH en una escala de aproximadamente 5.2 a aproximadamente 5.6, o un pH en una escala de aproximadamente 5.3 a aproximadamente 5.5, o un pH en una escala de aproximadamente 5.4.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica			
SOLICITUD	D1	D2	D4
Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 10 a página 3 línea 10)	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 15 a página 3 línea 24)	Composición que contiene paroxetina
Fosfato dibásico de calcio dihidratado no molido que presenta un pH en una escala de aproximadamente 5.0 a aproximadamente 5.8, o un pH en una escala de aproximadamente 5.1 a aproximadamente 5.7, o un pH en una escala de aproximadamente 5.2 a aproximadamente 5.6, o un pH en una escala de aproximadamente 5.3 a aproximadamente 5.5, o un pH en una escala de aproximadamente 5.4.	No se menciona	No se menciona	Uso de fosfato de calcio (anhidro o hidratado) a pH cercanos a 5.5; Uso de dihidrato de fosfato de calcio dibásico

El documento D1 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contienen (página 2 línea 10 a página 3 línea 10, página 10 líneas 4 a 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición de D1 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado a un pH comprendido en el rango entre 5.0 y 5.8

El documento D2 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contienen (página 2 línea 15 a página 3 línea 24, página 14 líneas 1 a 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición de D2 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado a un pH comprendido en el rango entre 5.0 y 5.8.

El documento D4 divulga el uso de fosfato dibásico de calcio a pH cercanos a 5.5 en la formulación de una tableta (página 3 párrafo 0031)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición de D4 consiste en que no se divulga el compuesto de fenilalquilamino-carbamato como principio activo de la composición.

El efecto que logra el incluir el uso de dihidrato de fosfato dicálcico a un pH comprendido en el rango entre 5.0 y 5.8 es que reduce la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la composición conocida en D1 y en D2 para reducir su degradación".

Sin embargo, la utilización de dihidrato de fosfato dicálcico a un pH comprendido en el rango entre 5.0 y 5.8 para reducir la degradación del principio activo ya está divulgada en el documento D4 que se refiere a composición farmacéutica que contiene paroxetina y utiliza fosfato de calcio anhidro o hidratado a un pH cercano a 5.5, sugiriendo el uso de dihidrato de fosfato dibásico de calcio (página 3 párrafo 0031).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el dihidrato de fosfato dicálcico a un pH cercano a 5.5 divulgado en D4 en la composición divulgada en D1 y en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D4 o D2 con D4.

En conclusión la reivindicación 9 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 18 – 27 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 10 consiste en la composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque dicha cantidad efectiva de fosfato dibásico de calcio

dihidratado esta en una escala de aproximadamente 4% (p / p) a aproximadamente 40% (p / p).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica			
SOLICITUD	D1	D2	D5
Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 10 a página 3 línea 10)	Composición de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 15 a página 3 línea 24)	Composición que contiene un agente antimicrobiano
fosfato dibásico de calcio dihidratado presente en una escala de aproximadamente 4% (p / p) a aproximadamente 40% (p / p).	No se menciona	No se menciona	Uso de fosfato dibásico de calcio dihidratado en una cantidad de 4.03 %

El documento D1 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contienen (página 2 línea 10 a página 3 línea 10, página 10 líneas 4 a 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y la composición de D1 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado presente en una escala de 4% (p / p) a 40% (p / p).

El documento D2 divulga un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato útil en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y composiciones que lo contienen (página 2 línea 15 a página 3 línea 24, página 14 líneas 1 a 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y la composición de D2 consiste en que no divulga una composición en la cual se utilice fosfato dibásico de calcio dihidratado presente en una escala de 4% (p / p) a 40% (p / p).

El documento D5 divulga el uso de fosfato dibásico de calcio en la formulación de una tableta (columna 5 ejemplo 3)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 10 y la composición de D5 consiste en que no se divulga el compuesto de fenilalquilamino-carbamato como principio activo de la composición.

El efecto que logra el incluir el uso de dihidrato de fosfato dicálcico presente en una escala de aproximadamente 4% (p / p) a aproximadamente 40% (p / p) es que reduce la degradación del compuesto de fenilalquilamino-carbamato.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la composición conocida en D1 y en D2 para reducir su degradación".

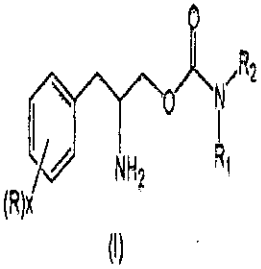
Sin embargo, la utilización de dihidrato de fosfato dicálcico presente en una escala de 4% (p / p) a 40% (p / p) en una composición farmacéutica ya está divulgada en el documento D5 que se refiere a composición farmacéutica conteniendo 4.3 % de dihidrato de fosfato dicálcico (columna 5 ejemplo 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el dihidrato de fosfato dicálcico en una escala de 4% (p / p) a 40% (p / p) como lo divulga D5 en la composición divulgada en D1 y en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 10 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D5 o D2 con D5.

En conclusión la reivindicación 10 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 11 – 16 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 31 consiste en un método de preparación de una composición que comprende el paso de mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes, en donde por lo menos un excipiente es fosfato dibásico de calcio dihidratado con un compuesto de fórmula (I) (Ver folios 63 y 64)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica			
SOLICITUD	D1	D2	D3
Mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes uno de los cuales es fosfato dibásico de calcio dihidratado	Mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes uno de los cuales puede ser fosfato dibásico de calcio (página 10, líneas 16 y 17).	Mezclar una cantidad efectiva de uno o más excipientes uno de los cuales es fosfato dibásico de calcio (página 14, línea 25)	Preparación de una tableta que comprende fosfato dibásico de calcio dihidratado como excipiente
Con un compuesto de formula (I)  (I)	Con un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 10 a página 3 línea 10)	Con un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 15 a página 3 línea 24)	El principio activo es ácido acetilsalicílico

El documento D1 divulga una composición preparada a través de la mezcla de un

compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato y demás excipientes entre ellos el fosfato dibásico de calcio (página 2 línea 10 a página 3 línea 10, página 10 líneas 4 a 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 31 y el proceso de D1 consiste en que no divulga que el excipiente a mezclar con el compuesto de formula (I) corresponda a fosfato dibásico de calcio dihidratado.

El documento D2 divulga una composición preparada a través de la mezcla de un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato y demás excipientes entre ellos el fosfato dibásico de calcio (página 2 línea 15 a página 3 línea 24, página 14 líneas 1 a 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 31 y el proceso de D2 consiste en que no divulga que el excipiente a mezclar con el compuesto de formula (I) corresponda a fosfato dibásico de calcio dihidratado.

El documento D3 divulga la preparación de una tableta en la cual se utiliza dihidrato de fosfato dicálcico como excipiente (páginas 143 y 144)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 31 y el proceso de D3 consiste en que no se divulga que el principio activo a mezclar con el dihidrato de fosfato dicálcico corresponda a un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato.

El efecto que logra el mezclar el dihidrato de fosfato dicálcico con el principio activo es que reduce la degradación del compuesto.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el proceso conocido en D1 y en D2 para reducir la degradación del fármaco".

Sin embargo, el proceso de preparar una composición farmacéutica mezclando el principio activo con dihidrato de fosfato dicálcico para reducir su degradación ya está divulgada en el documento D3 que se refiere a la preparación de una composición farmacéutica que implica la mezcla del principio activo con el dihidrato de fosfato dicálcico (páginas 143 y 144).

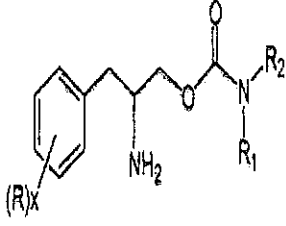
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, mezclaría el principio activo con el dihidrato de fosfato dicálcico divulgado en D3 teniendo como principio activo el compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato divulgado en D1 y en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 31 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D3 o D2 con D3.

En conclusión la reivindicación 31 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 32 - 34 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 44 consiste en una tableta que comprende una cantidad efectiva de fosfato dibásico de calcio dihidratado y uno o más excipientes seleccionados de celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal, y un compuesto de fórmula (I)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica

SOLICITUD	D1	D2	D4
Tableta que comprende	Tableta que comprende (página 10 línea 11)	Tableta que comprende (página 14 línea 22)	Tableta que comprende (página 2 párrafo 0015)
Un compuesto de fórmula (I)	Un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 10 a página 3 línea 10)	Un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato (página 2 línea 15 a página 3 línea 24)	Paroxetina
 (I)			
Fosfato dibásico de calcio dihidratado	Fosfato dibásico de calcio	Fosfato dibásico de calcio	Dihidrato de fosfato dibásico de calcio (página párrafo 0031)
Uno o más excipientes seleccionados de celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal,	Lactosa Almidón de maíz Estearato de magnesio	Lactosa Almidón de maíz Estearato de magnesio	Diluentes (lactosa, manitol) Aglutinantes (celulosa microcristalina, celulosa modificada, povidona) Desintegrantes (almidón glicolato de sodio, crospovidona) Lubricantes (estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio) Colorantes Enmascarantes del sabor (página 3 párrafo 0022)

El documento D1 divulga una tableta que comprende un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato, fosfato dibásico de calcio y demás excipientes como lactosa, almidón de maíz y estearato de magnesio (página 2 línea 10 a página 3 línea 10, página 10 líneas 4 a 19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 44 y la composición de D1 consiste en que no divulga excipientes seleccionados entre celulosa microcristalina,

hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal.

El documento D2 divulga una tableta que comprende un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato, fosfato dibásico de calcio y demás excipientes como lactosa, almidón de maíz y estearato de magnesio (página 2 línea 15 a página 3 línea 24, página 14 líneas 1 a 27).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 44 y la composición de D2 consiste en que no divulga excipientes seleccionados entre celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal.

El documento D4 divulga una tableta que comprende paroxetina, dihidrato de fosfato dibásico de calcio y demás excipientes como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y enmascarantes del sabor (página 2 párrafos 0012 y 0015, página 3 párrafos 0022 y 0031)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 44 y la composición de D4 consiste en que no se divulga que el principio activo corresponda a un compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato.

El efecto que logra el incluir excipientes seleccionados entre celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal es la obtención de una tableta que comprenda fosfato dibásico de calcio y se reduzca la degradación del principio activo.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar la composición conocida en D1 y en D2 para obtener una tableta con reducida degradación del fármaco".

Sin embargo, el uso de excipientes seleccionados entre celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, almidón glicolato de sodio, poliplasdon entrelazado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio o dióxido de silicio coloidal en una tableta que comprende dihidrato de fosfato dibásico de calcio ya está divulgada en el documento D4 que se refiere a una tableta que comprende paroxetina, dihidrato de fosfato dibásico de calcio y demás excipientes como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y enmascarantes del sabor (página 2 párrafos 0012 y 0015, página 3 párrafos 0022 y 0031).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, utilizaría excipientes como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y enmascarantes del sabor divulgados en D4 y demás excipientes conocidos en el estado de la técnica para preparación de una tableta teniendo como principio activo el compuesto derivado de fenilalquilamino-carbamato divulgado en D1 y en D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 44 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia a la luz de D1 con D4 o D2 con D4.

En conclusión la reivindicación 44 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 45 – 56 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En consecuencia las reivindicaciones 1 – 34 y 40 - 56 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

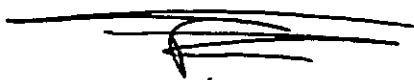
10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9607637	1 – 34, 40 - 56	Nivel Inventivo
D2	WO9815526	1 – 34, 40 - 56	Nivel Inventivo
D3	"Chemical stability of acetylsalicylic acid in tablets prepared with different particle size fractions of a commercial brand of dicalcium phosphate dehydrate"	1 – 8, 17, 28 -34, 40 - 43	Nivel Inventivo
D4	US2002065301	9, 18 – 27, 44 - 56	Nivel Inventivo
D5	US3342687	10 - 16	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 SET. 2012

Elaborado por: Rodolfo Cadena Amaya. *okut*
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso.



Chemical stability of acetylsalicylic acid in tablets prepared with different particle size fractions of a commercial brand of dicalcium phosphate dihydrate

M. Landín ^a, M. Caslderrey ^a, R. Martínez-Pacheco ^{a,*}, J.L. Gómez-Amoza ^a,
C. Souto ^a, A. Concheiro ^a, R.C. Rowe ^b

^a Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^b ZENECA Pharmaceuticals, Macclesfield, UK

Received 20 December 1994; accepted 20 February 1995

Abstract

The proportion of acetylsalicylic acid degraded to salicylic acid in tablets prepared with different particle size fractions of a single brand of dicalcium phosphate dihydrate (DCPD), and then stored for 6 months at 35°C and 82.9% relative humidity, was linearly correlated ($r = -0.9937$) with the mean particle size of the excipient. Mean particle size may therefore be a useful predictor of the chemical stability of easily hydrolysed active principles in tablets prepared with a given brand of DCPD.

Keywords: Dicalcium phosphate dihydrate; Acetylsalicylic acid; Tablets; Mean particle size; Chemical stability

Landín et al. (1994) have recently described the effects of switching brands of dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) on the chemical stability of DCPD tablets containing acetylsalicylic acid (ASA). The significant between-brand variation of ASA stability was attributed to differences in the micromeritic properties and in the particle sizes of the excipients, an assertion supported by a close correlation between the amount of ASA degraded and the excipient's specific surface, which itself is a reflection of the intraparticle porosity and mean particle size of the DCPD. On

the basis of the above observations, we evaluated mean particle size – which is more easily determined than specific surface – as a parameter for prediction of the chemical stability of the active principle in tablets prepared using a single brand of DCPD. In this situation, the intraparticle porosity of the excipient should scarcely vary with particle size, which will therefore be proportional to specific surface. Four particle size fractions of DCPD (Kyowa, Japan) were prepared using an Alpine Multiplex Zig-Zag A 100 MZR particle sizer fitted with meshes of 5, 15, 25, 35 and 45 μm ; fractions retained between successive meshes were assigned a mean particle size corresponding to the mean aperture of those meshes (10, 20, 30

* Corresponding author.

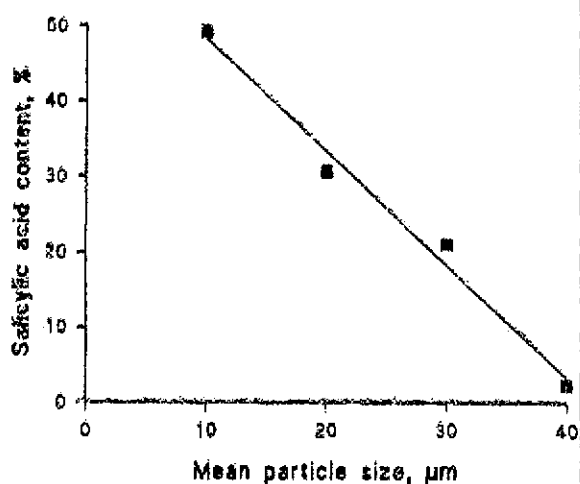


Fig. 1. Correlation of salicylic acid content (as a percentage of initial ASA content) of tablets stored for 6 months at 35°C and 82.9% relative humidity, with the mean particle size of the dicalcium phosphate dihydrate used to prepare them ($r = -0.9937$).

and 40 μm). Each of the four DCPD fractions was mixed (Turbula T2C, 30 rpm for 5 min) with acetylsalicylic acid in the ratio 9:1 (w/w), and used to make 350 mg tablets by direct compression in a Korsch EKO eccentric press equipped with pressure transducers and 9 mm diameter flat-faced punches applying compression forces of up to 10.7 kN. The tablets were stored at 35°C and relative humidity 82.9% (maintained using an aqueous solution of KCl (Lausier et al., 1977; Rabach and Mielck, 1981; Vila-Jato et al., 1985)). After 6 months, the salicylic acid (SA) content of the tablets was determined by the spectrophotometric method reported by Gore et al. (1968). Fig. 1 shows the linear correlation ($r = -0.9937$) between the SA content (as a percentage of initial ASA content) of the tablets after 6 months and the mean particle size of the DCPD excipient. This correlation was not discernible in the study of Landín et al. (1994) because of the

widely differing intraparticle porosities of the various brands of DCPD they employed. In this work, the observed correlation confirms the predicted correlation between the mean particle size and specific surface of DCPDs of similar intraparticle porosities, and indicates that when, as is usual, different batches of a single brand of DCPD are employed for tablet preparation, mean particle size is a good predictor of the stability of easily hydrolysed active principles such as acetylsalicylic acid.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from Zeneca Farma (previously ICI Farma) under the research Collaboration Agreement within the 'Plan de Fomento de la Industria Farmacéutica' (Spain)

References

- Gore, A.Y., Naik, K.B., Kildsig, D.O., Peck, G.E., Smollen, V.F. and Banker, G.S., Significance of salicylic acid sublimation in stability testing of aspirin-containing solids. *J. Pharm. Sci.*, 57 (1968) 1850-1854.
- Landín, M., Pérez-Marcos, B., Casalderey, M., Martínez-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J.L., Souto, C., Concheiro, A. and Rowe, R.C., Chemical stability of acetylsalicylic acid in tablets prepared with different commercial brands of dicalcium phosphate dihydrate. *Int. J. Pharm.*, 107 (1994) 247-249.
- Lausier, J.M., Chis-Whai, C., Zompa, H.A. and Rhodes, C.T., Aging of tablets made with dibasic calcium phosphate dihydrate as matrix. *J. Pharm. Sci.*, 66 (1977) 1626-1637.
- Rabach, H. and Mielck, J.B., Wasserhaushalt von tablettierhilfsstoffen unter klimatischer belastung: I. Zur kinetik der wasserabgabe aus tablettten von calciumhydrogenphosphat-dihydrat (Emcompress). *Acta Pharm. Technol.*, 27 (1981) 223-229.
- Vila-Jato, J.L., Concheiro, A. and Torres, D., Influence of storage conditions on the characteristics of digoxin-Emcompress tablets. *STP Pharm.*, 1 (1985) 194-200.