

TRIANA,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00013-0000

Fecha: 2013-04-05 15:55:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 31

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
CONTIENE UNA COMBINACION DE TRAMADOL
Y KETOPROFENO".

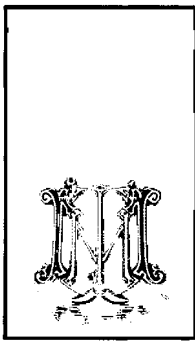
EXPEDIENTE No. : 09-079003

CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de las sociedades **EUROFARMA LABORATORIOS S.A. Y BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA**, existentes y organizadas conforme a las leyes del Brasil, con domicilio en la ciudad de Sao Paulo, Brasil, respetuosamente manifiesto a usted que interpongo recurso de **REPOSICIÓN** en contra de la Resolución No. 6085 de fecha 25 de febrero de 2013, expedida por la Dirección de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante la cual niega el registro de la patente arriba indicada, de conformidad con los hechos y los argumentos que se exponen a continuación:

1. HECHOS

- 1.1. Las sociedades **EUROFARMA LABORATORIOS S.A. Y BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA** solicitaron el día 29 de julio de 2009, el registro de la patente de la referencia, como entrada en fase nacional del Tratado de Cooperación de Patentes.
- 1.2. La solicitud de registro de la patente fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 621, sin que **ninguna** oposición le fuera presentada por parte de terceros.
- 1.3. Una vez cumplido el requisito de solicitud de examen de patentabilidad, el Despacho expidió el Oficio No. 12611 de fecha 18 de julio de 2012, al cual se le dio respuesta mediante memorial de 28 de noviembre de 2012 y limitando el pliego de reivindicaciones a las cláusulas 1 a 6 del folio 167.



2. ALEGATOS DE LAS SOCIEDADES EUROFARMA LABORATORIOS S.A. Y BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA

2.1. VIOLACIÓN AL PRINCIPIO DEL DEBIDO PROCESO

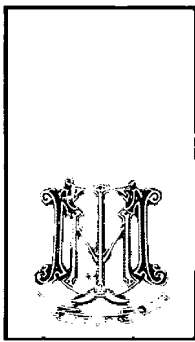
El artículo 29 de la Constitución Política indica que *“el debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y administrativas”*. La motivación de los actos administrativos es una de las manifestaciones y garantías del debido proceso, pues permite que el administrado, en este caso el solicitante, conozca a cabalidad todas y cada una de las razones por las cuales se ha tomado una decisión que afecta sus intereses.

En este contexto, el inciso primero de los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo establece 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”* (El subrayado es nuestro) 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.

Complementando lo expuesto, el artículo 209 antes mencionado dispone que *“La función administrativa está al servicio de los intereses generales y se desarrolla con fundamento en los principios de igualdad, moralidad, eficacia, economía, celeridad, imparcialidad y publicidad, mediante la descentralización, la delegación y la desconcentración de funciones”*.

Es un principio jurídico reconocido el que las decisiones o actos de la administración pública que puedan afectar los derechos de los particulares no son secretos y, además, deben ellos ser susceptibles de impugnación. Para que este derecho a impugnar o contradecir a la administración sea realmente efectivo, es indispensable que los actos, decisiones o conceptos emitidos por ésta puedan ser objeto de estudio por los particulares, estudio que, entre otras cosas, debe comprender las razones, fundamentos o motivos circunstanciados que expliquen y den base lógica, científica y jurídica a esos actos, decisiones o conceptos. Es por ello que los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo establecen la obligación de motivar los actos administrativos.

En el caso que nos ocupa, es claro que se ha violado el principio legal, doctrinal y jurisprudencial que ordena la motivación seria, adecuada, suficiente e íntimamente relacionada con la decisión de la administración, pues que en el oficio No. 12611, primer y único requerimiento de fondo emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, se manifestó que los documentos D1, D2, D3 y D4 afectaban la novedad de



la invención reivindicada y se establecieron una serie de argumentos que soportaban la posición de ese Despacho en relación con el no cumplimiento del requisito antes mencionado. De lo anterior y la lectura del oficio N°12611 es evidente que **el único requisito de patentabilidad objetado por ese Despacho era la novedad.**

En respuesta a las objeciones efectuadas por el examinador, el día 28 de noviembre de 2012 se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, que consta de 6 reivindicaciones, en el cual se hacen los cambios sugeridos por el examinador, y se presentan argumentos adicionales para sustentar la novedad de la solicitud, explicándole al examinador que el objeto de la misma es “una composición en forma de cápsula o comprimidos que contienen la combinación específica de tramadol y ketoprofeno, de modo que estos principios activos no están en contacto físico, con el fin de prevenir la interacción fisicoquímica entre dichos agentes.

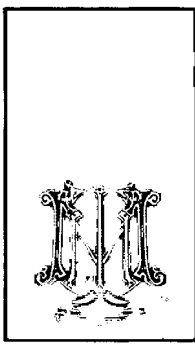
Continuando con los hechos, ese Despacho podrá constatar que **no existe en el oficio en comento ninguna objeción relativa a la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones.** Por lo que el solicitante y cualquier persona que tenga acceso al oficio N° 12611 entienden que las reivindicaciones cumplían con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 14 y definido en el artículo 18 de la Decisión 486.

Teniendo en cuenta que el contenido del oficio ya mencionado, no se encuentra razón alguna para que esa Superintendencia no informara en la acción oficial N° 12611, única oportunidad que dio al solicitante para manifestarse, que las reivindicaciones no cumplían con el requisito de nivel inventivo, como afirma ahora en la Resolución N° 6085.

Contrario a lo establecido en las normas antes citadas, esa Superintendencia guardó absoluto silencio sobre tema, con lo cual **negó al solicitante la posibilidad de modificar en el debido momento las reivindicaciones o presentar los argumentos correspondientes al nivel inventivo de la solicitud y por ende, violó el derecho del solicitante al debido proceso,** pues en la Resolución N° 6085, **informa por primera vez al solicitante** que las reivindicaciones 1 a 6 no son inventivas.

Sobre el particular, la Resolución N° 6085 indica en el numeral sexto, página 1, que: “las reivindicaciones 1 a 6, contenidas en el folio 167, no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Esta afirmación constituyen una prueba de la violación del derecho del solicitante al debido proceso, pues contrario a lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486, que establece: “*Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, **lo notificará al solicitante.** Este deberá responder a la*



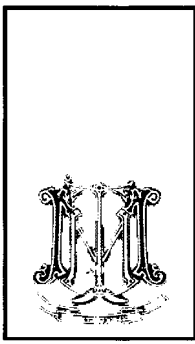
notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. Cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente...” (El subrayado es nuestro), la Superintendencia de Industria y Comercio no notificó al solicitante las objeciones que en su opinión existían sobre el nivel inventivo de las reivindicaciones, negando de esta manera al solicitante la posibilidad de responder a dichas objeciones, pues las desconocía hasta el momento en que le fue notificada la resolución de negación.

Esto lleva a preguntar ¿por qué el 18 de julio de 2012 ese Despacho no cuestionó el cumplimiento del artículo 18 de la Decisión 486 y ahora en su Resolución de negación emitida el 25 de febrero de 2013 opina lo contrario y considera que las reivindicaciones no son inventivas?

Si ese Despacho hubiera cumplido con lo dispuesto en el artículo 45 y hubiera notificado al solicitante sus objeciones sobre el no cumplimiento de los artículos 14 y 18 por el capítulo reivindicatorio cuando emitió su oficio N°12611, el solicitante habría tenido la oportunidad de modificar las reivindicaciones y presentar sus argumentos contra las objeciones relativas al nivel inventivo de la solicitud.

Sumado a lo expuesto anteriormente, resulta aún más arbitrario que si el examinador pasó por alto u olvidó notificar al solicitante las objeciones de nivel inventivo en su oficio N°12611, no hubiera emitido una segunda acción oficial para notificar tales deficiencias, como lo dispone el artículo 45 de la Decisión 486, y en su lugar, emitiera una resolución con la cual cierra la opción de realizar modificaciones y niega al solicitante la posibilidad de tener un debido proceso, en el cual se le garantice su derecho a conocer las causales que darán lugar a la negación de su solicitud y a defender su solicitud, incluso modificando el capítulo reivindicatorio.

En este orden de ideas, la negación de la solicitud por falta de altura inventiva, sin que dicha objeción le hubiera sido informada debidamente al solicitante antes de emitir la Resolución N°6085, mediante la cual se niega el derecho de patente, constituye una violación a los artículos 14, 18 y 45 de la Decisión 486, a los artículos 29 y 209 de la Constitución Política y los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo.



2.2. NIVEL INVENTIVO

El señor examinador considera que el capítulo reivindicatorio de 6 reivindicaciones, contenidas en el folio 167 carece de nivel inventivo. Para soportar tal afirmación expone los siguientes argumentos:

2.2.1. OBJETO DE LA INVENCION:

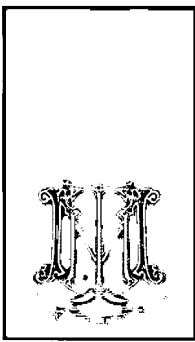
En primer lugar, se hace énfasis en que el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica sólida para uso oral, preferiblemente en forma de cápsula o tableta, que comprende una combinación de tramadol con ketoprofeno, **en que los ingredientes activos son formulados de manera que se impide el contacto físico entre ellos.** Los solicitantes resaltan una vez más que la presente invención **no se centra** en la protección de la simple asociación de tramadol y ketoprofeno ni en la elaboración de comprimidos de los dos principios activos con el perfil de liberación controlada.

Los solicitantes han establecido que durante el desarrollo de una formulación oral sólida que contiene la combinación de tramadol y ketoprofeno, los inventores observaron que durante las pruebas de estabilidad del producto (composiciones en forma de tabletas simples con los principios activos en contacto) se produjo la formación de una masa pastosa de difícil de disolución (ver los ejemplos 9 y 10 de dicha solicitud de patente). Más precisamente, la tableta se rompió formando una masa deformable que se adhiere al recipiente y la formación de esa masa pastosa da lugar a un cambio importante en la biodisponibilidad de los principios activos.

Para dilucidar la interacción observada se realizaron ensayos a fin de evaluar los perfiles termogravimétricos y termoanalíticos de los principios activos aislados, mezclando cada uno de los ingredientes activos con los excipientes, y de los ingredientes activos combinados (véase el Anexo 1).

Los resultados obtenidos mostraron que el fármaco ketoprofeno tiene una buena estabilidad térmica, y no se detectaron cambios en el perfil termoanalítico hasta una temperatura de 300°C. Por otra parte, se observó una baja interacción entre el ketoprofeno y el excipiente estearato de magnesio. Sin embargo, la reducida concentración presente en la formulación desarrollada reduce dicha interacción.

El fármaco tramadol también mostró estabilidad térmica. En las curvas relativas a su mezcla con excipientes, los investigadores encontraron una interacción entre el tramadol y la lactosa. Para explicar tal interacción se realizaron otras pruebas (ver figura 9 del Anexo 1), que demostraron que no hubo pérdida de masa y el resultado obtenido evidenció que no existe incompatibilidad entre tramadol y lactosa.



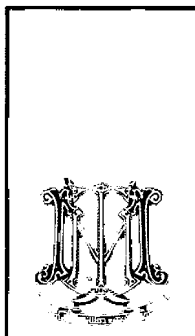
Para el análisis de la interacción entre los fármacos se realizaron mezclas binarias en diferentes proporciones con el fin de observar alteraciones en sus perfiles termoanalíticos. Los resultados alcanzados (Figura 10 del Anexo 1) muestran que los eventos característicos del tramadol no ocurrieron. Según Gordon et al (1984) y Dwivedi et al (1992), la formación de eventos a temperaturas inferiores o incluso la misma desaparición de los eventos característicos constituyen una formación eutéctica, en que la mezcla de los dos componentes promueve el paso, en la temperatura común, de fase sólida a fase líquida.

Finalmente, de acuerdo con los datos presentados, los investigadores concluyeron que los excipientes evaluados no muestran ninguna interacción con los fármacos clorhidrato de tramadol y ketoprofeno, objetivos del estudio. Por otra parte, las mezclas binarias de los fármacos en diferentes proporciones presentaron formaciones eutécticas en combinaciones cuyo contenido de clorhidrato de tramadol era superior al 30%.

Después de estos descubrimientos, los investigadores iniciaron el desarrollo de formulaciones en las que el tramadol no está en contacto con ketoprofeno. Como se puede observar en el Ejemplo 9 de esta solicitud de patente, se encontró que después de un período de 30 días se produjo la formación de una masa de aspecto pastoso y difícil de disolver adherida a la pared de las cápsulas que contienen la mezcla granulada de tramadol y ketoprofeno sin aislamiento, mientras que el contenido de las cápsulas que comprenden tramadol en forma de un comprimido recubierto y un granulado de ketoprofeno permaneció prácticamente sin cambios.

Así las cosas, para el propósito de resolver el problema de la interacción y mantener la biodisponibilidad de los medicamentos inalterada, cuando ellos se transportan juntos en formas farmacéuticas sólidas, los solicitantes han desarrollado formulaciones orales sólidas, en las cuales se evita el contacto físico de los principios activos y han encontrado que la formulación descrita en la presente solicitud de patente no presenta ninguna interacción fisicoquímica entre los ingredientes activos.

La formulación desarrollada consiste en una cápsula dura que comprende tramadol en forma de un comprimido recubierto y gránulos de ketoprofeno, como se muestra en la Figura 1 a continuación:



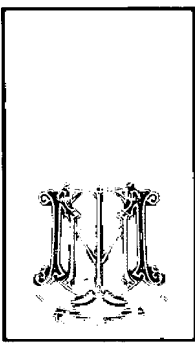
- ✱ Gránulos de ketoprofeno
- Tramadol en forma de un comprimido recubierto

Figura 1 - Formulación reivindicada que consiste en una cápsula dura que comprende tramadol en forma de un comprimido recubierto y gránulos de ketoprofeno

A medida que los inventores identificaron una fuerte interacción entre los principios activos tramadol y ketoprofeno, vieron la necesidad de separarlos, incluso en el momento de su disolución en el tracto gastrointestinal (TGI), para evitar posibles incompatibilidades que puedan alterar su biodisponibilidad. La forma de una cápsula de gelatina dura que contiene tramadol en forma de un comprimido recubierto y ketoprofeno en forma de polvo granulado, más allá de impedir el contacto entre los componentes activos, permite la posibilidad que dichos ingredientes tengan diferentes tiempos de disolución, evitando de este modo su interacción cuando se liberan en TGI.

La buena bioequivalencia presentada por esta formulación se corrobora en la presente solicitud, toda vez que la biodisponibilidad obtenida para los principios activos de la composición de la presente invención fue idéntica a la exhibida por dichos fármacos cuando ellos se administra en forma aislada, lo que confirma que los ingredientes activos en la composición de la presente invención no interactúan entre ellos durante el almacenamiento ni durante el proceso de desintegración y absorción del fármaco. Después de la desintegración de la cápsula de gelatina dura, los gránulos de ketoprofeno son liberados para ser absorbidos, mientras que el tramadol en forma de comprimido recubierto tiene un tiempo para la disolución más largo. Siendo así, los principios activos, incluso siendo administrados al mismo tiempo, no estarán simultáneamente disponible para su absorción. De esta forma se evita la interacción de los ingredientes activos durante su desintegración, sin afectar a la biodisponibilidad de los fármacos.

Así, la solicitud de patente 09-079003 tiene como objetivo resolver un problema del estado de la técnica identificado por los inventores, este problema es la fuerte interacción fisico-química existente entre los principios activos, lo que implica desarrollar una forma de dosificación sólida que contenga tramadol y ketoprofeno y evite la interacción fisicoquímica entre dichos principios activos.



2.2.2. ANÁLISIS DE LOS DOCUMENTOS CITADOS COMO ANTERIORIDADES

Según lo establecido en la Resolución N° 6085, los documentos del estado de la técnica más cercanos a la presente invención son la solicitud WO2007008752, en adelante documento D1 y la solicitud de patente US2003152627.

De acuerdo con la Resolución bajo análisis, el examinador alega que la materia definida en las reivindicaciones 1 a 6 no es inventiva frente a la información divulgada en los documentos D1 y D4 y por lo tanto, la invención no cumple con el requisito actividad inventiva, necesario para la concesión de la solicitud de patente.

En primer lugar, el solicitante desea hacer énfasis en el hecho que de haber conocido las objeciones relativas a la falta de nivel inventivo de las actuales reivindicaciones 1 a 6, habría restringido el capítulo reivindicatorio con el fin de definir mejor y diferenciar la invención del estado actual de la técnica. Sin embargo, dado que ese Despacho violó el debido proceso no fue posible realizar las precisiones que posiblemente hubiesen permitido la obtención de la patente.

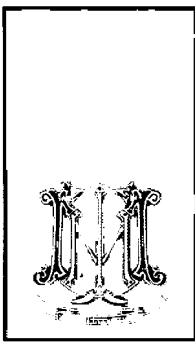
Ahora bien, no siendo posible en esta instancia efectuar ningún cambio en el pliego reivindicatorio, los solicitantes presentan a continuación los comentarios sobre los puntos que distinguen a la invención de los documentos mencionados y demuestran que los documentos citados no hacen obvia la presente invención y, por ende, la composición reivindicada es inventiva frente a la información divulgada en dichos documentos.

a. Análisis del documento WO2007008752 (en adelante D1)

En la Resolución No. 6085, el examinador establece que D1 describe composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden una combinación de tramadol y ketoprofeno.

Tras la revisión del documento, el solicitante encuentra que D1 se centra principalmente una formulación de liberación controlada donde el ingrediente activo está en forma micronizada, disperso en una matriz específica. Como posibles principios activos se menciona una amplia variedad de clases terapéuticas, incluyendo analgésicos, antiinflamatorios, antihipertensivos, reductores de colesterol, entre otros. A pesar de la gran variedad de ingredientes activos descritos, todos los ejemplos de D1 se relacionan con formulaciones a base de glucosamina, acetaminofeno, gabapentina o formulaciones a base de tramadol, solamente.

Adicionalmente, es importante señalar que la verificación de D1 permitió comprobar que ninguno de los ejemplos descritos se refiere al uso combinado de tramadol y ketoprofeno,



y aunque se menciona la posibilidad de asociación a lo largo de la descripción, el documento no describe ejemplos de composiciones en forma de cápsulas que contienen tales ingredientes activos, y menos se describe **la necesidad de aislar los ingredientes activos con el fin de evitar la interacción físico-química entre ellos.**

En este contexto, el solicitante desea **subrayar que en ningún momento el documento D1 describe la necesidad de aislamiento de tramadol y ketoprofeno en que la administración conjunta de estos principios activos.** Siendo así, una persona versada en la materia que hubiese tenido conocimiento del documento D1 y deseara preparar formas de dosificación oral que comprenden los dos ingredientes activos no sabría sobre tal necesidad y no estaría motivado a producir formulaciones como las que se reivindican en la presente solicitud. Es más, para llegar a esta composición, el experto en la técnica tendría que realizar varias pruebas para asegurar que la biodisponibilidad y bioequivalencia de su composición es igual a los valores obtenidos cuando los ingredientes activos son administrados aisladamente.

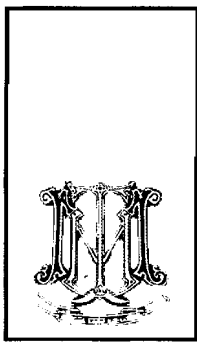
En vista de lo expuesto, los solicitantes creen que la información disponible en D1 no hacen que la invención sea obvia para un experto en la técnica, ya que D1 no describe composiciones en forma de cápsulas que contienen la combinación específica de tramadol, en forma de comprimido recubierto, y ketoprofeno en forma de gránulos, de modo que estos principios activos no estén en contacto y así se evite la interacción físico-química entre ellos durante el almacenamiento del producto y durante su desintegración.

b. Análisis del documento US2003152627 (en adelante D4)

El examinador indica que el documento D4 describe una formulación multiparticulada, que comprende al menos dos formas de gránulos A y B, en la cual comprende un principio activo, que contiene tramadol y ketoprofeno. Por lo tanto, D4 afecta a la actividad inventiva de las reivindicaciones 1 a 6.

En relación con tal afirmación y después de revisar el documento, el solicitante desea puntualizar que D4 describe una tecnología para fármacos de liberación prolongada en diferentes sitios del tracto gastrointestinal. Dicha tecnología **se centra en dos pellets revestidos "A" y "B" que comprende ingredientes activos,** en la que los gránulos A tienen un recubrimiento entérico, que se torna fácilmente soluble a pH 5,5, y los gránulos B presentan otro tipo de recubrimiento, para que la liberación controlada del 20% del compuesto activo a pH 6,8 se realice en 6 horas y la liberación de más del 50% del principio activo a pH 7,2 sea en 6 horas.

Ahora bien, una persona con conocimientos en la técnica sabe que la tecnología de preparación de gránulos es muy específica **y es diferente de la tecnología reivindicada en la presente solicitud.** Por lo tanto, el experto versado en la materia técnica no



consideraría el documento D4 para la formulación de composiciones como las que se reivindica en la presente solicitud. Además, como puede verse en los ejemplos 1 a 3 de D4, este documento se centra principalmente en el revestimiento de los gránulos que contienen ingredientes activos, específicamente en recubrimientos que permiten la liberación controlada de los ingredientes activos ya mencionados.

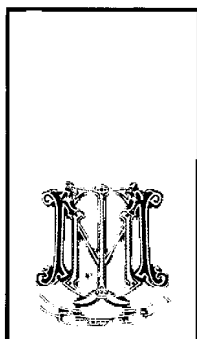
Diferente de las formulaciones de la presente invención, las formulaciones de D4 tienen un recubrimiento que permite la liberación inmediata del principio activo contenido en los gránulos revestidos A, y una liberación con un tiempo mayor a 6 horas del ingrediente activo contenido en el gránulo recubierto B, lo que no es interesante para la asociación descrita en la presente memoria. El documento también menciona que ambos gránulos se pueden administrar en una sola forma de dosificación, a través de su **simple compresión para formar un comprimido**.

Con el fin de resaltar las diferencias entre la invención y el documento D4, los solicitantes presenta la siguiente tabla 1:

Tabla 1 - Comparación entre las formulaciones de la presente solicitud y las divulgadas en el documento D4

	Solicitud 09-079003	D4
Forma de dosificación	Cápsula Dura	Comprimido
1. Forma del primer principio activo	Gránulos (no revestidos) Liberación inmediata	Pellets “A” (revestidos)
Forma del segundo principio activo	Comprimido revestido de liberación inmediata	Pellets “B” (revestidos) de liberación prolongada (> 6h)

Los gránulos de ketoprofeno descritos en esta invención se disuelven rápidamente y absorbe pocos momentos después de ser tragado, puesto que ellos están sin recubrir. Por otro lado, el tramadol en forma de comprimido revestido permite que este ingrediente activo sea liberado en un lugar diferente del TGI, esto con el fin de evitar la posible interacción entre el tramadol y el ketoprofeno. Tal revestimiento no proporciona un perfil de liberación prolongada de dicho ingrediente activo, es decir, el comprimido recubierto descrito en la presente solicitud es también de liberación inmediata. Esta precisión es de extrema importancia para conseguir el efecto deseado por los inventores, que buscan que los ingredientes activos sean absorbidos por el organismo del paciente en tiempos próximos, permitiendo así la acción conjunta de ambos fármacos en el cuerpo, hecho que hace que una composición de liberación prolongada no sea adecuada para lograr el efecto deseado por la presente invención.



Por lo tanto, se puede observar que las formulaciones reveladas en D4 difieren de las formulaciones de la presente solicitud y, por lo tanto, una persona versada en la materia y conocedora de la información contenida en dicho documento no se vería inducida a preparar formulaciones que comprenden tramadol y ketoprofeno en cápsulas duras en las que el tramadol está en la forma de un comprimido recubierto y el ketoprofeno se encuentra en la forma de gránulos. Adicionalmente, dicho técnico no sería capaz de predecir la necesidad de aislar los principios activos para evitar la interacción físico-química entre ellos. En consecuencia, este documento no hace evidente la invención reivindicada, y un experto en la materia, a partir del conocimiento revelado en D4 no habría llegado a la solución técnica descrita en la presente solicitud, ni tendría los conocimientos técnicos suficientes para reproducirla.

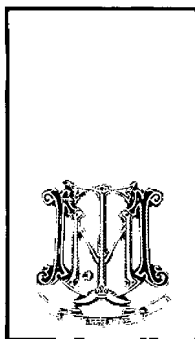
c. Consideraciones finales:

Según el examinador, el problema técnico que la presente invención pretende resolver se puede formular así: *"cómo modificar las composiciones farmacéuticas orales que contienen tramadol y ketoprofeno con cantidades de principio activo en una proporción de 1:1 reveladas en D1, de tal manera que los principios activos no estén en contacto entre sí directamente."*

El examinador indica además que, sin embargo, D4 revela una forma farmacéutica multiparticulada adecuada para la liberación uniforme de medicamentos vía oral, la cual consta de gránulos A y B, en los que se adicionan los principios activos, tales como tramadol o ketoprofeno, en la que los principios activos no están en contacto entre sí, de tal manera que permite la liberación controlada de cada uno de ellos por separado.

Los solicitantes señalar, sin embargo, que en caso que un técnico estuviese tentado a alterar las composiciones de D1, que pueden contener tramadol y ketoprofeno en la proporción de 1:1, con las enseñanzas de las formas multiparticuladas divulgadas en D4, dicho técnico llegaría a un comprimido simple que comprende gránulos de dos principios activos diferentes, con perfiles de liberación distintos, siendo uno de liberación inmediata y el otro de liberación prolongada.

Como se demuestra mediante los argumentos antes expuestos, un experto en la materia, aun partiendo de la información de los documentos D1 y D4, no alcanzaría el objeto definido en la actual reivindicación 1. Siendo así, la presente solicitud no puede ser considerada como carente de actividad inventiva en comparación con los documentos citados como anterioridades del estado de la técnica.



2.3. CONCLUSIÓN

La Superintendencia de Industria y Comercio violó el derecho del solicitante al debido proceso, toda vez que tomó la decisión de negar la presente solicitud de patente sin haberle notificado que la invención no cumplía con el requisito de nivel inventivo. Siendo así, le quitó al solicitante la oportunidad de haber modificado en debida forma las reivindicaciones y presentado sus argumentos para subsanar cualquier objeción que impidiera la concesión del privilegio de patente.

Ante estos hechos es evidente que dicha Superintendencia viola el artículo 45 de la Decisión 486, a los artículos 29 y 209 de la Constitución Política y los artículos 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo.

Sumado a lo anterior, hace una incorrecta interpretación de la invención y aplica de manera errada los artículos 14 y 18 de la mencionada Decisión. De esta forma, con base en los argumentos aquí expuestos, los solicitantes consideran que han demostrado que la información disponible en los documentos D1 y D4 **no hace que la presente invención sea obvia** para una persona versada en la materia. Por lo tanto, dichos documentos no afectan el requisito de la ACTIVIDAD INVENTIVA.

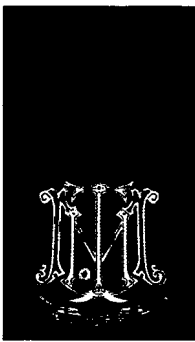
En consecuencia, el solicitante respetuosamente solicita que la Superintendencia de Industria y Comercio revise su actuar, se ciña a lo establecido en la norma, notifique mediante el artículo 45 las objeciones relativas al nivel inventivo de la solicitud, brinde al solicitante la oportunidad de efectuar las modificaciones requeridas para la concesión de la invención y como un acto de derecho y la justicia otorgue el privilegio de patente para la presente solicitud, pues claramente los documentos D1 y D4 no afectan el nivel inventivo .

3. ANEXO

- 3.1 Me permito anexar un documento en el cual se presentan los resultados de la evaluación de muestras de ketoprofeno y clorhidrato de tramadol en cuanto a la interacción con excipientes y entre los fármacos, empleándose técnicas termoanalíticas, dicho documento soporta algunos de los argumentos expuestos en el numeral 2 de este documento.

4. PETICIÓN

- 4.1 De acuerdo a lo manifestado en el numeral 2 del presente escrito, solicito a usted:



- 4.1.1 Que de conformidad con lo previsto por los artículos 3 (inciso 3); 35 (inciso 2) y 59 (inciso 2) del Código Contencioso Administrativo se tengan en cuenta y se resuelvan cada uno de los argumentos y cuestiones planteadas.
- 4.1.2 Que se revoque la Resolución No. 6085 del 25 de febrero de 2013 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, y se proceda a dar aplicación al artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y se le otorgue al solicitante la oportunidad de rebatir los argumentos del Señor examinador sobre los cuales no tenía concimiento.

Del Señor Jefe,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. C. Uribe Restrepo'.

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

ANEXO 1

1-Objetivo:

Evaluación de muestras de ketoprofeno e clorhidrato de tramadol en cuanto a la interacción con excipientes y entre los fármacos, empleándose técnicas termoanalíticas.

2-Metodología:

Las curvas DSC termoanalíticas fueron obtenidas empleándose la célula TA-2920 marca TA-Instruments® en el intervalo de temperatura de 10 a 200°C. Se utilizó cápsula de aluminio herméticamente cerrada, masa de muestra de ~3,0 mg, razón de calentamiento de 10°C/min y atmósfera dinámica de nitrógeno con solución de 50 mL/min. El cálculo de pureza fue realizado por el programa TA-Universal Analysis® usando la ecuación de rebajamiento crioscópico de Van't Hoff.

Las curvas termogravimétricas fueron obtenidas empleándose balanza termoanalítica TA-2950 marca TA-Instruments en el intervalo de temperatura de 25 a 300°C. Se utilizó puerta muestra de platina, masa de muestra de ~10,0 mg, razón de calentamiento de 20°C y atmósfera dinámica de nitrógeno con solución de 50 mL/min.

3-Resultados:

Los datos termoanalíticos obtenidos con el análisis del fármaco ketoprofeno están presentados en las Figuras 1 e 2. A partir de los datos obtenidos con el análisis inicial, fue realizado ensayo para determinación de la pureza del material. Los datos termodinámicos están presentados en la Tabla 1.

Tabla 1 – Datos termodinámicos obtenidos a partir de las curvas termoanalíticas del fármaco ketoprofeno.

	T _{onset} (°C)	T _{endset} (°C)	T _{pico} (°C)	ΔH (J/g)
Ketoprofeno	95,46	107,67	95,74	103,3
Ketoprofeno + lactosa	93,12	104,83	95,25	55,79
Ketoprofeno + croscarmellose	87,03	96,65	87,82	58,17
Ketoprofeno + estearato de magnesio	64,75	93,81	72,81	105,5

La mezcla binaria entre los excipientes empleados en la formulación fue evaluada en cuanto a la compatibilidad y los datos que están presentados en la Figura 3. El análisis complementario para la visualización de la interacción entre los componentes fue realizada empleándose comparación entre las curvas de los excipientes y del fármaco. Los datos obtenidos con este análisis fueron presentados en la Figura 4.

Ensayos para evaluación de las características termoanalíticas del clorhidrato de tramadol también fueron realizados. Estos datos están presentados en la Figura 5 y 6. Los datos termodinámicos de los análisis termoanalíticos están presentados en la Tabla 2.

Tabla 2 – Datos termodinámicos obtenidos a partir de las curvas termoanalíticas del fármaco clorhidrato de tramadol.

	T _{onset} (°C)	T _{endset} (°C)	T _{pico} (°C)	ΔH (J/g)
Tramadol Cl	181,34	217,87	183,98	113,6
Tramadol Cl + lactosa	163,20	185,87	172,45	34,18
Tramadol Cl + croscarmellose	177,35	191,56	182,44	51,95
Tramadol Cl + estearato de magnesio	166,16	189,43	181,47	56,48

Algunos eventos relacionados a la mezcla entre los fármacos y el fármaco clorhidrato de tramadol fueron evaluados en cuanto a modificaciones en el perfil termoanalítico de los componentes aislados. Las Figuras 8 y 9 están relacionadas al análisis termogravimétrico y termoanalítico de la mezcla entre el excipiente

lactosa y el fármaco, realizados con la intención de elucidar las interacciones observadas.

Luego de la caracterización de los fármacos, fue realizada mezcla binaria de estos en distintas proporciones con la intención de observarse la formación de eutéctico. Los datos obtenidos fueron analizados y están presentados en la Figura 10.

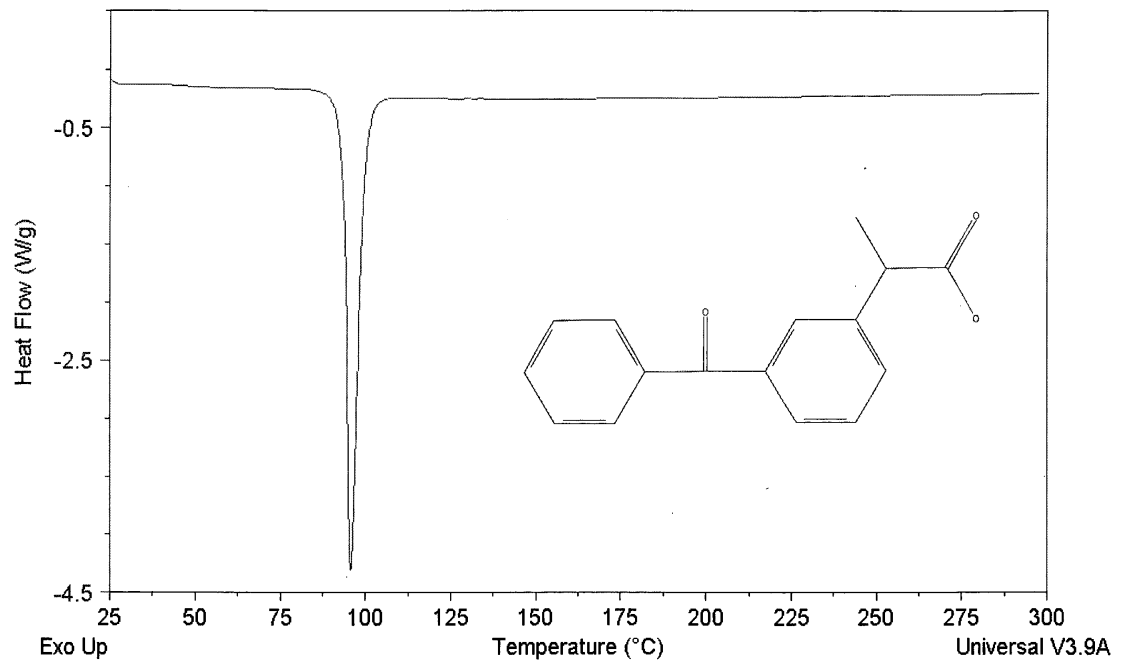


Figura 1-Curva termoanalítica DSC de la muestra de ketoprofeno.

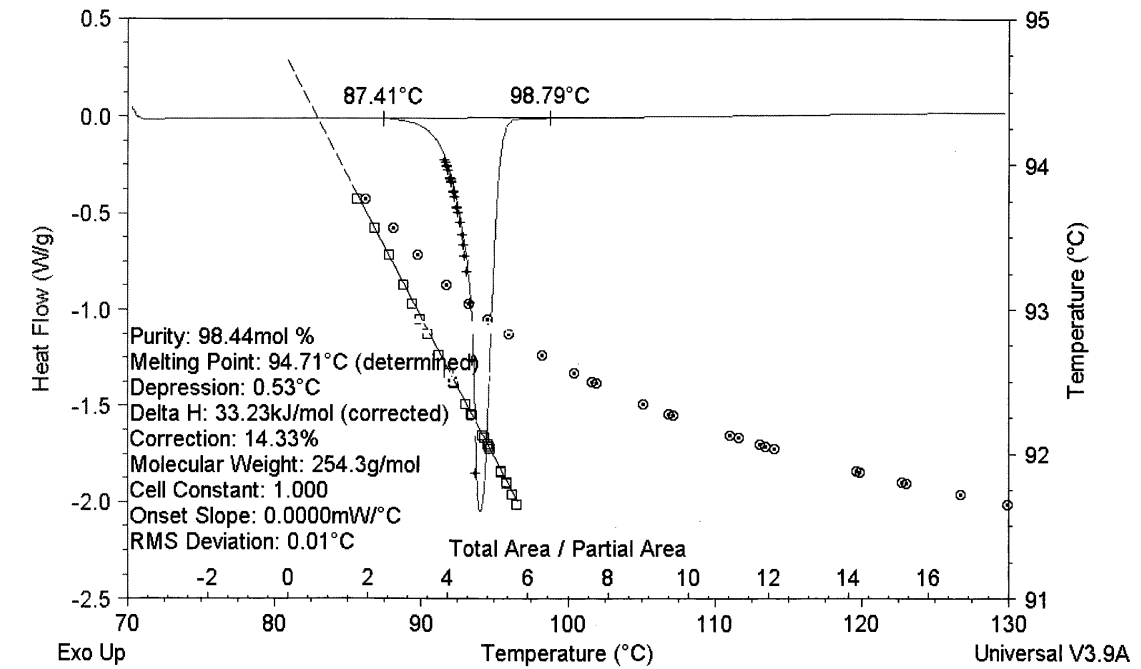


Figura 2-Curva termoanalítica DSC de ketoprofeno. La pureza del material fue obtenida con el tratamiento del programa TA systems Universal Analysis 2000®.

12

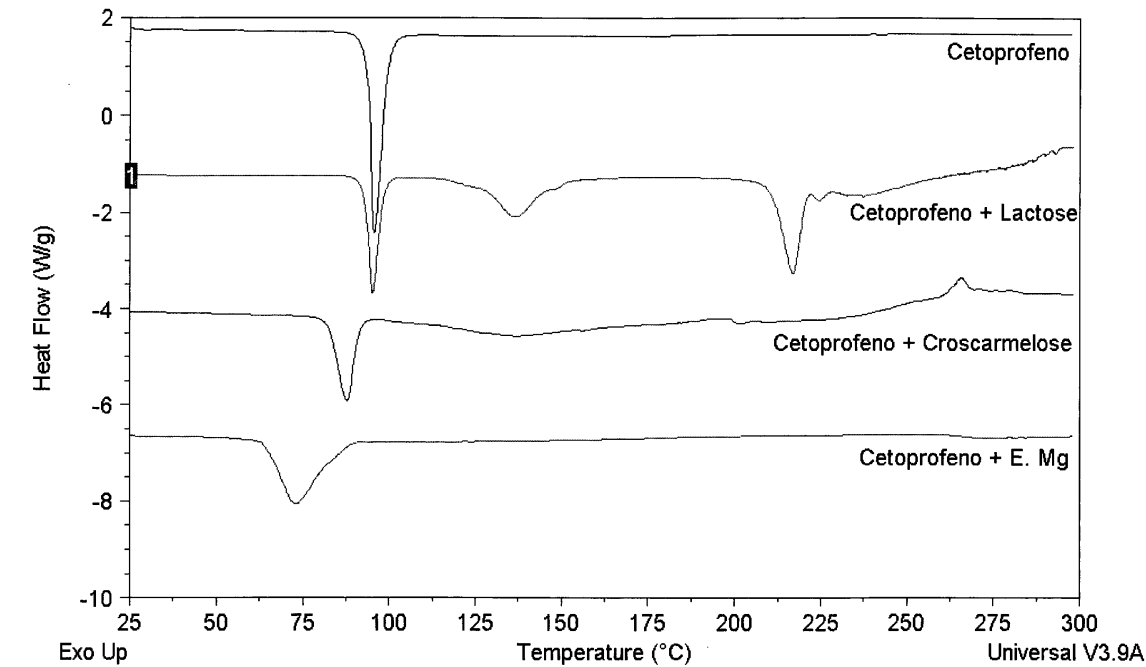


Figura 3- Curvas termoanalíticas DSC de la muestra de ketoprofeno y de las mezclas binarias con los excipientes.

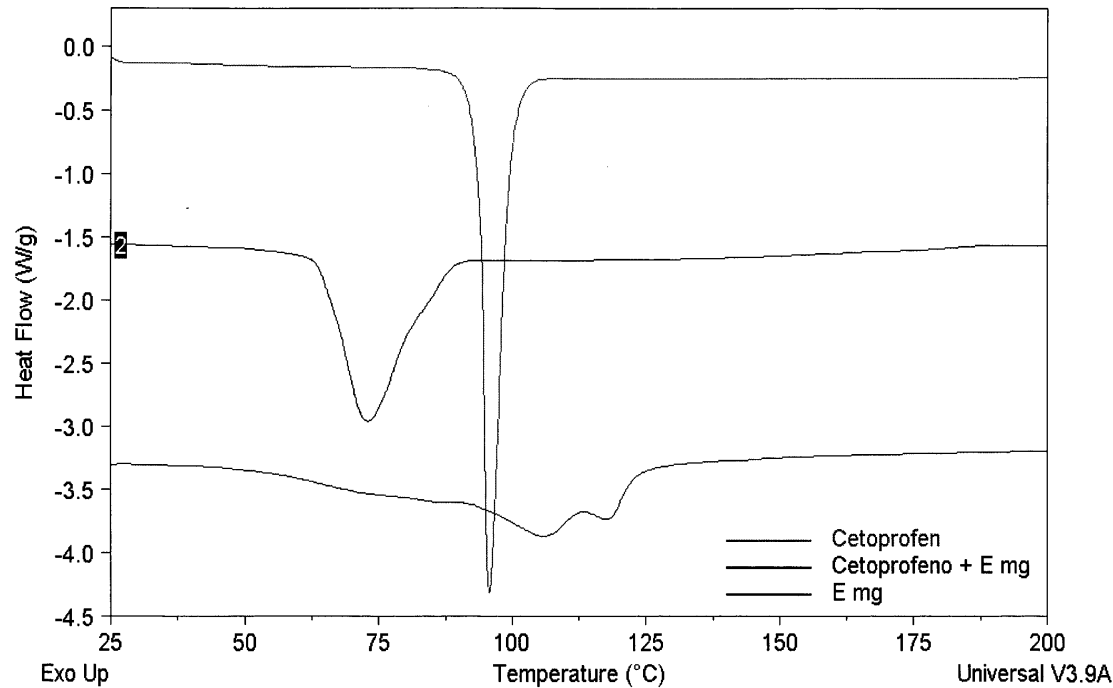
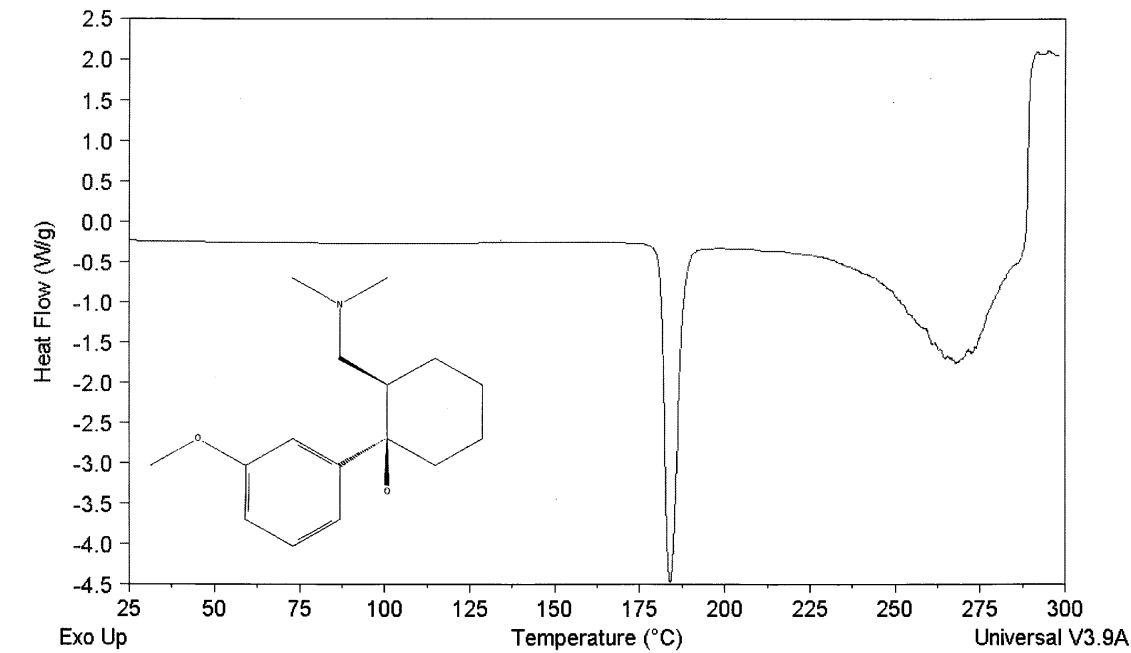


Figura 4- Curvas termoanalíticas DSC de la muestra de ketoprofeno y de la mezcla binaria con el excipiente estearato de magnesio.



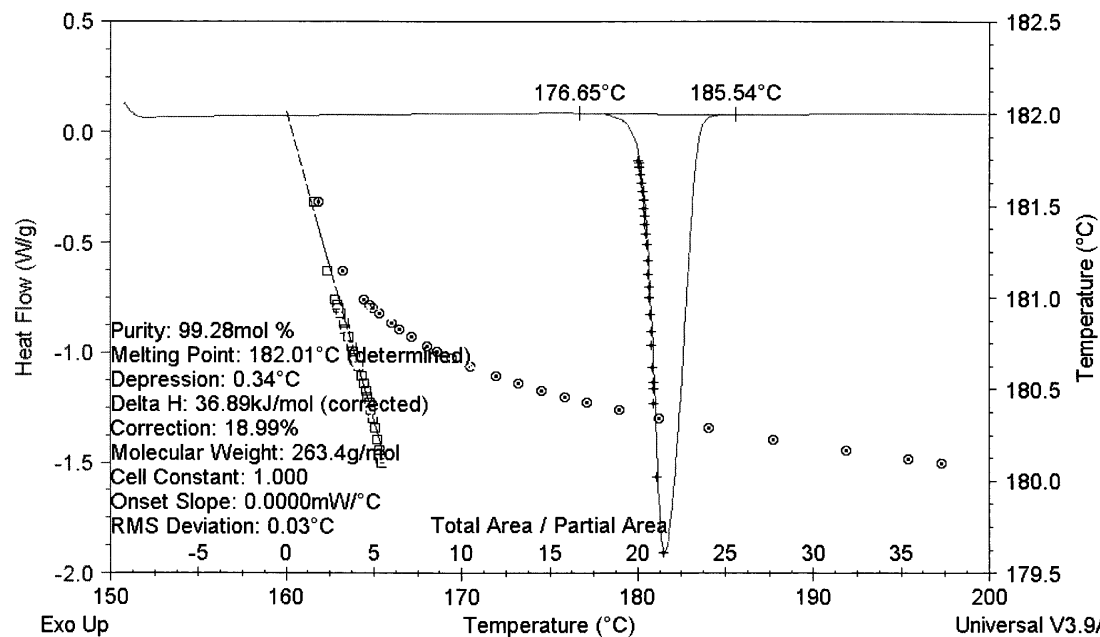


Figura 6-Curva termoanalítica DSC de la muestra de clorhidrato de tramadol. La pureza del material fue obtenida con el tratamiento del programa TA systems Universal Analysis 2000®.

22

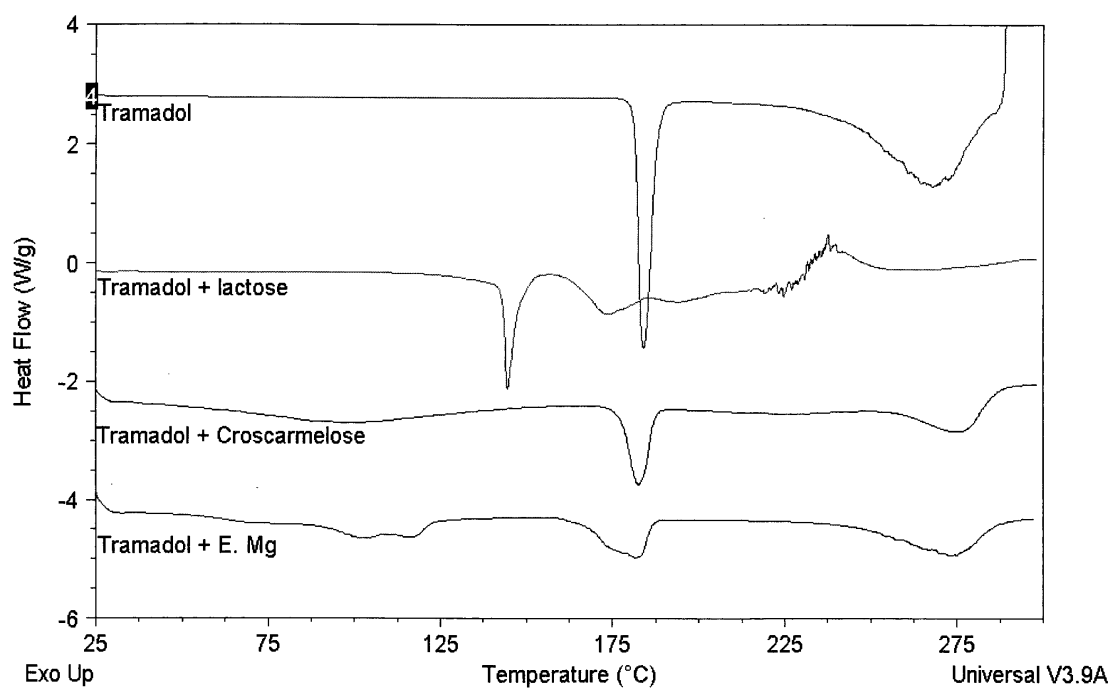


Figura 7- Curvas termoanalíticas DSC de la muestra de clorhidrato de tramadol y de las mezclas binarias con los excipientes.

23

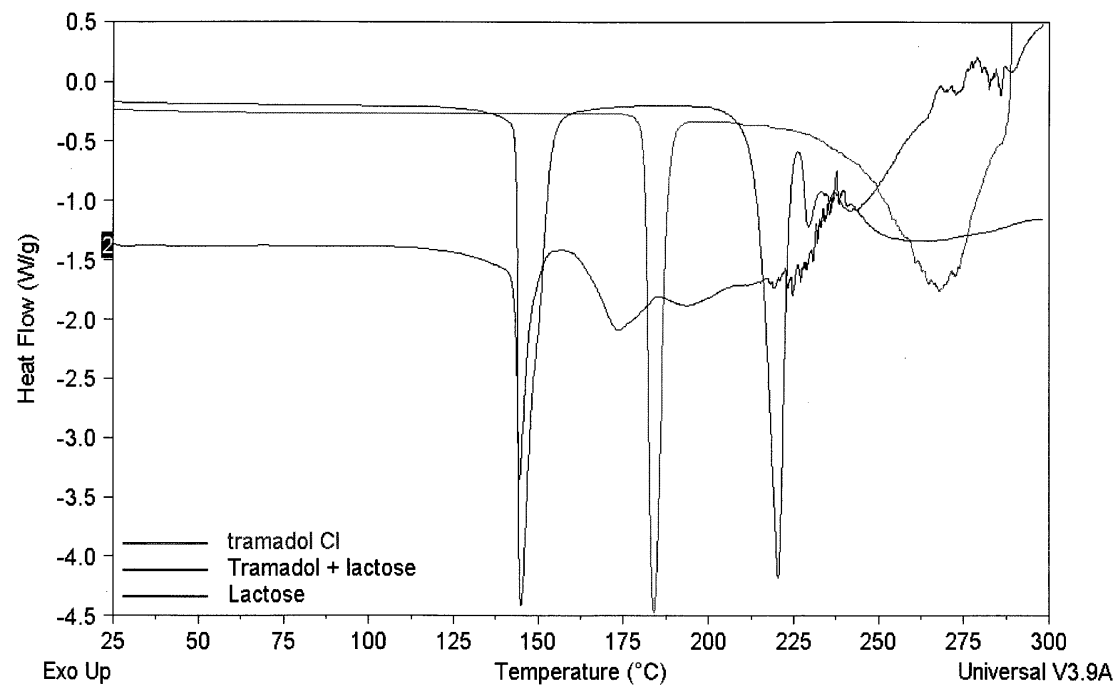


Figura 8-Curvas termoanalíticas DSC de la muestra de clorhidrato de tramadol y de las mezclas binarias con los excipientes.

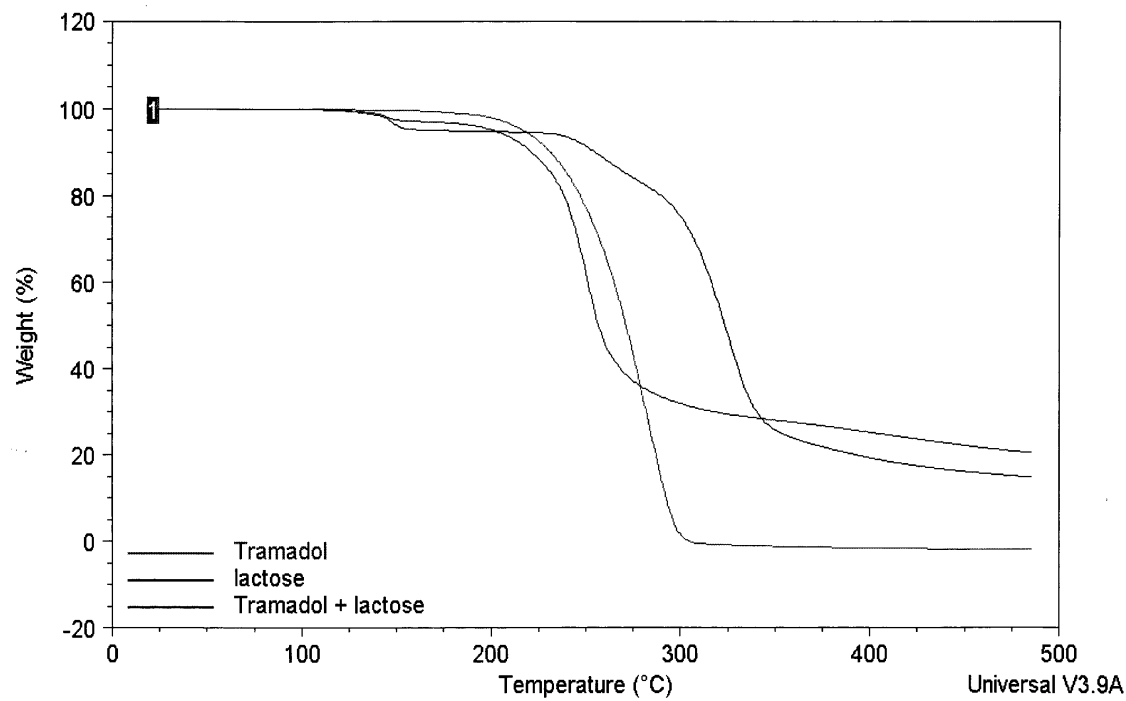


Figura 9- Curvas termogravimétricas de las muestras de clorhidrato de tramadol y del excipiente lactosa en mezcla binaria (1:1) en masa.

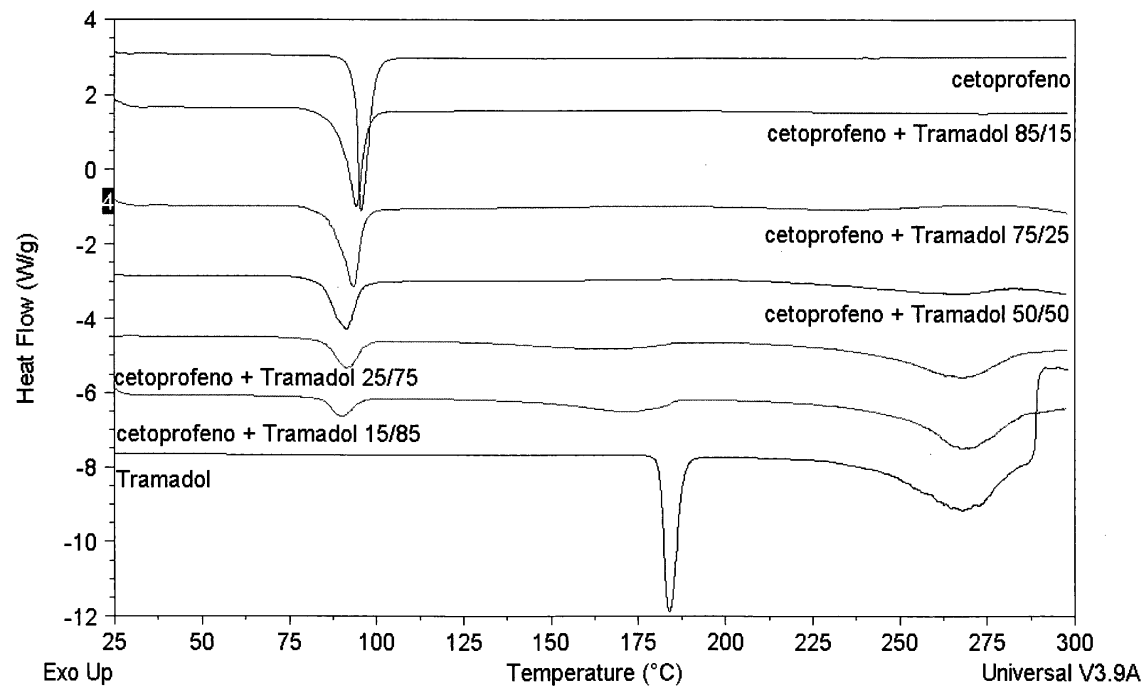


Figura 10- Curvas termoanalíticas DSC de las muestras tramadol y ketoprofeno en mezcla binaria en masa en diferentes proporciones.

27

4-Discusión

Los datos obtenidos con las curvas termoanalíticas del fármaco ketoprofeno indicaron apenas un evento endotérmico con inicio en 90°C y término en 108°C con entalpia resultante de 103,3J/g. Con la continuidad del ensayo se observó que el fármaco presenta buena estabilidad térmica, no siendo observadas alteraciones en el perfil termoanalítico hasta la temperatura de 300°C (Figura 1). En cuanto al evento observado y comparándose con los datos físico-químicos del fármaco, este evento se refiere a la fusión - cambio de fase (sólido – líquido) (USP, 2006, Mura et al., 1995, Jachowicz et al., 2000).

La curva termoanalítica del fármaco ketoprofeno posibilitó el empleo del cálculo de pureza e indicó valor superior a 99,0% (Figura 2).

Las mezclas binarias entre los excipientes y el fármaco fueron evaluadas y los datos termodinámicos presentados (Tabla 1) indicaron que hubo interacción con el excipiente estearato de magnesio. Comparándose los demás valores relacionados al evento endotérmico del fármaco, en todas las mezclas binarias el valor de entalpia y de pico máximo son bien cercanos. Entretanto, en la presencia de estearato de magnesio hay un desplazamiento del pico observado (Figura 3). Comparándose la curva termoanalítica aislada del estearato de magnesio con la mezcla entre los dos componentes (PA + excipiente) se observó una suma de eventos (Figura 4). Esto es más evidente cuando relacionado el valor de entalpia de este evento (105,5J/g), que se refiere a la suma de los eventos del estearato de magnesio y a la fusión del fármaco. Oliveira y colaboradores (2005) observaron interacción entre el fármaco glibenclamida y estearato de magnesio, entretanto, la reducida concentración presente en formulaciones puede ser un factor que va a contribuir para la reducción de la interacción entre el fármaco y este excipiente.

El fármaco clorhidrato de tramadol también fue evaluado en cuanto a sus características termoanalíticas (Figura 5). Este presentó estabilidad térmica elevada y punto de fusión en temperatura superior a 180°C. Luego de este evento endotérmico, fue observado que ocurre a partir de 210°C modificación del perfil termoanalítico y probable degradación con la presencia de eventos exotérmicos. La pureza del fármaco fue calculada obteniéndose valor superior a 99%.

Las curvas referentes a la mezcla con los excipientes indicaron modificación del perfil termoanalítico del fármaco en la presencia de lactosa, con desplazamiento del pico característico endotérmico. Con la intención de elucidar la interacción observada, fue realizada la superposición de las curvas del excipiente aislado y de la mezcla binaria. Basándose en los eventos presentes en la curva termoanalítica de la lactosa, se observa que hay dos eventos, relacionados a la deshidratación y fusión de las formas α y β . El desplazamiento en el evento endotérmico del fármaco se debe probablemente a la deshidratación de la lactosa, evento que ocurre muy cercano a la fusión. Para elucidar la interacción observada, fue realizado análisis termogravimétrica del fármaco y del excipiente aislado y en mezcla binaria. De acuerdo con Araújo y colaboradores (2003), la pérdida de masa en temperaturas inferiores es una evidencia de incompatibilidad entre excipientes y fármaco. De esta forma, analizándose los datos obtenidos en la Figura 9, no fue observada alteraciones en los eventos relacionados a la pérdida de masa del fármaco en asociación con el excipiente lactosa, no caracterizando, por lo tanto, incompatibilidad.

El blanco de este estudio fue, además de caracterización termoanalítica de los fármacos, la investigación de interacción entre los fármacos. En este sentido, fueron preparadas mezclas binarias en distintas proporciones con la intención de observarse alteraciones en sus perfiles termoanalíticos. Observándose las curvas presentadas en la Figura 10, se nota que en concentraciones superiores a 30% de fármaco ketoprofeno en mezcla binaria con el fármaco tramadol, los eventos característicos del fármaco tramadol no ocurren, y de esta forma la fusión referente al evento que ocurriría en temperatura superior es desplazada, no siendo evidente. De acuerdo con Gordon y colaboradores (1984) y Dwivedi y colaboradores (1992), la formación de eventos en temperaturas inferiores o hasta mismo el desplazamiento de eventos característicos, constituye la formación de eutéctico en que la mezcla entre los dos componentes promueve el paso en temperatura común de la fase sólida a la fase líquida.

5-Conclusión

De acuerdo con los datos presentados, los excipientes evaluados no presentan interacción con los fármacos clorhidrato de tramadol y ketoprofeno, blanco de este estudio.

Las mezclas binarias entre los fármacos en distintas proporciones indicaron la formación de eutéctico en proporciones superiores a 30% de clorhidrato de tramadol.

6-Referencias bibliográficas

ARAÚJO AAS, STORPIRTIS S, MERCURI LP, CARVALHO FMS, SANTOS-FILHO M, MATOS JR. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *Int J Pharm* 2003; 260: 303–314.

MURA, P., MANDERIOLI, A., BRAMANTI, G., FURLANETTO, S., PINZAUTI, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. *Int. J. Pharm.* v. 119, p. 71-79, 1995.

DWIVEDI, S. K., SATTARI, A. S., JAMALI, B. F., MITCHELL, A. G. Ibuprofen racemate and enantiomers: Phase diagram, solubility and thermodynamic studies. *Int. J. Pharm.*, v. 87, p. 95-104, 1992.

JACHOWICZ, R., NURNBERG, E., PIESZCZEK, B., KLUCZYKOWSKA, B., MACIEJEWSKA, A. Solid dispersion of ketoprofen in pellets. *Int. J. Pharm.* v. 206, p. 13–21, 2000.

ÜNER, M., GÖNÜLLÜ, U., YENER, G., ALTINKURT, T. A new approach for preparing a controlled release ketoprofen tablets by using beeswax. **IL FARMACO**. v. 60, p. 27–31, 2005.

GORDON, R. E., VANKOEVERTING, C. L., REITS, D. J. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. **Int. J. Pharm.** v. 21, p. 99-105, 1984.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 26.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.

G. G. G. OLIVEIRA, H. G. FERRAZ AND J. S. R. MATOS. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. **J. Therm. Anal. Cal.** 79, n. 2, p. 267-270, 2005.