

TRIANA, URI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-079003- -00018-0000

Fecha: 2014-01-29 16:14:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REFERENCIA : EXPEDIENTE N° 09-79003
ASUNTO : RESPUESTA AL OFICIO 19065 DEL 7 DE OCTUBRE DE
2013 A LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
TITULADA **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
CONTIENE UNA COMBINACIÓN DE TRAMADOL Y
KETOPROFENO"**.
SOLICITANTES : BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA
EUROFARMA LABORATORIOS LTDA.

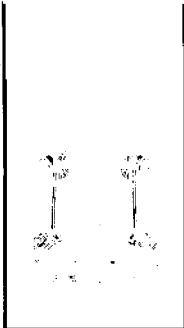
JUAN CARLOS URIBE RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C., República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **BIOLAB SANUS FARMACEUTICA LTDA.** y **EUROFARMA LABORATORIOS LTDA.**, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mis representados, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, de la siguiente manera:

1. ACLARACIONES.

- 1.1 El señor examinador afirma que la reivindicación 6 no es clara debido a que emplea el término "alivia el dolor", lo que hace referencia a un método de tratamiento y está excluido de patentabilidad. En respuesta a dicho requerimiento, nos permitimos presentar a ese despacho un nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual se ha omitido tal referencia al método.
- 1.2 Las modificaciones propuestas en las reivindicaciones se establecen conforme lo solicita el señor examinador en su escrito, de manera que estos cambios y la nueva redacción de las reivindicaciones no implican una adición a la invención inicialmente propuesta, sino que hacen referencia a las indicaciones del señor examinador con el fin de precisar y aclarar la invención.

2. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

- 2.1 Respecto al examen de patentabilidad, el señor examinador hace referencia a los siguientes documentos del estado de la técnica:

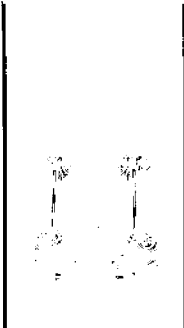


D1 – WO200700875

D4 – US2003152627

D5 – US2004180089

- 2.2 Conforme se ha definido en el Oficio objeto de respuesta, el señor examinador alega que la materia descrita en las reivindicaciones 1 a 6 no comprenden el requisito nivel inventivo necesario para la concesión de la solicitud de patente.
- 2.3 En el informe técnico presentado, el examinador sostiene que la cuestión que se describe en las reivindicaciones no es inventiva respecto a los documentos D1, D4 y D5, por tanto, no cumplen el requisito de ACTIVIDAD INVENTIVA necesario para la concesión de la solicitud de patente.
- 2.4 De acuerdo con el dictamen presentado, el examinador indica que los documentos D1, D4 y D5, se consideran relevantes para cuestionar la actividad inventiva de la invención, ya que describe composiciones que comprenden tramadol y ketoprofeno.
- 2.5 También de acuerdo a la comprensión del examinador, el documento describe una forma farmacéutica de múltiples partículas D4 adecuado para la liberación uniforme de medicamentos por vía oral, que consta de dos gránulos (A y B), en el que se añaden los activos, entre los cuales pueden estar el tramadol y el ketoprofeno. Los activos están aislados, es decir, no están en contacto unos con otros de una manera tal, que permita la liberación controlada de cada activo por separado.
- 2.6 Por otro lado, D5 da a conocer una composición en la que el AINE está separado del otro activo mostrando ventajas en su liberación, estabilidad y la farmacocinética de la forma farmacéutica.
- 2.7 Por último, el examinador concluye que un experto en la materia podría modificar las composiciones del documento D1 que contienen ketoprofeno, y en particular tramadol en las proporciones de 1:1, con las enseñanzas de las formas de multipartículas de D4 o puede colocar el tramadol y el ketoprofeno en capas separadas, como se enseña en el documento D5, a fin de alcanzar el objeto descrito en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, el examinador concluye que la invención carece de actividad inventiva frente a las enseñanzas de D5 y D1, D5 y D4 o D4 y D1.
- 2.8 Por lo tanto, los solicitantes han optado por hacer las enmiendas que figuran en las reclamaciones anexas y a dar la presente respuesta al Oficio No. 19065, con el fin de definir y diferenciar la presente invención de la técnica identificada. Los argumentos y explicaciones presentados a continuación, demuestran que los



documentos D1, D4 y D5 no eliminan el requisito de la actividad inventiva de la presente invención, ya que no es obvia para un experto en la técnica.

- 2.9 Para tal efecto, los solicitantes han restringido el conjunto de reivindicaciones, sin proporcionar materia adicional, con el fin de definir claramente la presente invención y por tanto, diferenciarla del nivel actual de la tecnología. Entre los cambios incluyen:

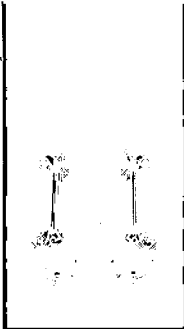
- 2.9.1 Reivindicación 1: Para definir mejor la invención, la composición farmacéutica de la reivindicación 1 ha sido restringida en la forma de una cápsula dura que consiste en una combinación de tramadol en forma de un comprimido recubierto y ketoprofeno en forma de polvos granulados, en el que los activos no están en contacto entre sí:

"1. Composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE consiste en una sola cápsula dura para uso oral conteniendo una combinación de: (a) 50 mg de tramadol o sus sales en forma de un comprimido recubierto; (b) 50 mg de ketoprofeno o sus sales en forma de gránulos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en que el tramadol no está en contacto con el ketoprofeno."

- i. El término "Comprende" fue sustituido por la palabra "consiste" con el fin de definir y limitar mejor la invención.
- ii. El término "aproximadamente" se eliminó de la reivindicación 1 para dar mayor claridad al alcance de la protección.
- iii. La forma definida como "cápsula dura" como se describe en la reivindicación 2 está formando ahora parte de la reivindicación 1, para definir y limitar mejor la presente invención.
- iv. La caracterización *"tramadol o sus sales en forma de un comprimido recubierto; (b) 50 mg de ketoprofeno o sus sales en forma de gránulo"* se apoya en la reivindicación 4 y 5 y en los ejemplos 1, 6 y 7 de la descripción y ahora se ha incorporado en la nueva reivindicación 1.

- 2.9.2 Las reivindicaciones 2 a 6 fueron eliminadas del anterior capítulo reivindicatorio.

- 2.10 Los cambios realizados, y los comentarios que a continuación se presentan, sustentan la actividad inventiva de la presente, de manera que se ha solucionado la falta de actividad inventiva mencionada por el señor examinador.



- 2.11 Ahora bien, a los solicitantes respetuosamente les gustaría hacer hincapié en que la presente invención tiene como objetivo principal una composición sólida farmacéutica estable para el alivio del dolor, que consiste esencialmente en la combinación de tramadol y ketoprofeno en una sola unidad de dosificación, en el que los activos no están en contacto físico directo. Así que la presente no se centra en la sencilla asociación de tramadol y ketoprofeno y no se aproxima con alguna de las anterioridades.
- 2.12 Como se mencionó en la respuesta al último oficio, durante el desarrollo de la tableta que contiene el activo, los investigadores observaron la formación de una masa pastosa difícil de disolver, más precisamente, la tableta se rompió formando una masa amorfa que se adhirió al recipiente, lo que resultó en una gran reducción de biodisponibilidad de los fármacos debido a la escasa estabilidad de la composición.
- 2.13 Para dilucidar la interacción observada desde los ensayos realizados, con el fin de evaluar los perfiles de termogravimetría y análisis térmico de los activos aislados, se mezcló cada uno de los activos con los excipientes y después se hizo una mezcla de los activos (véase el anexo 1). Sobre la base de estos resultados, los investigadores concluyeron que los excipientes evaluados no mostraron interacción con clorhidrato de tramadol y ketoprofeno, cumpliendo el objetivo del estudio. Además, se encontró que la suspensión se debía a una interacción físico-química entre el tramadol y ketoprofeno, dando como resultado la formación de una mezcla eutéctica tal como se describe en el Ejemplo 10 y se muestra en la Figura 1 de la solicitud de la patente en cuestión. Es importante mencionar, que dicha interacción no es obvia ni ha anticipado la técnica identificada por el señor examinador.
- 2.14 Después de estos estudios, los investigadores se dedicaron a desarrollar composiciones estables conteniendo la combinación de tramadol y ketoprofeno, con el fin de resolver el problema de la interacción físico-química observada y mejorar la biodisponibilidad de la sustancia activa. Durante los estudios, los investigadores observaron que después de un período de 30 días, la formulación que contenía una mezcla de tramadol granulado y ketoprofeno, sin aislamiento, daba la formación de una masa de aspecto pastoso y difícil de disolver, adherida a la pared de la cápsula, mientras que el contenido de las cápsulas que contenían un comprimido de tramadol y ketoprofeno granulado, se mantuvieron prácticamente sin cambios.
- 2.15 En consecuencia, los investigadores se dispusieron a realizar otros estudios clínicos que trataron de evaluar la biodisponibilidad del activo presente en la composición de la presente invención. En un estudio de biodisponibilidad relativa de tres formulaciones se evaluaron: (a) cápsula de gelatina dura que contiene ketoprofeno



(PROFENID®), (b) una cápsula de gelatina dura que contiene tramadol (Tramal®) y (c) una cápsula de gelatina dura que contiene un comprimido según la presente invención, con tramadol o sus sales en forma de un comprimido recubierto y ketoprofeno o sus sales en forma de gránulo. Las cápsulas se administran en una dosis oral única, seguido por la evaluación de sangre del paciente. Los resultados muestran que la composición de esta, no implica diferencias farmacocinéticas en comparación con las composiciones con activos aislados.

- 2.16 En cuanto a tramadol, los resultados del estudio mostraron que el fármaco que se administra como una combinación (composición de la presente invención) tiene la misma tasa de extensión de absorción, vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y el aclaramiento total (Cl_{total}), cuando se administra solo (Tramal®). El perfil de la concentración plasmática media frente al tiempo de administración de tramadol como la combinación de la presente invención (ensayo) y Tramal® (referencia) se muestra en la Figura 1, y otros parámetros farmacocinéticos se muestran en las Tablas 1, 2 y 3.

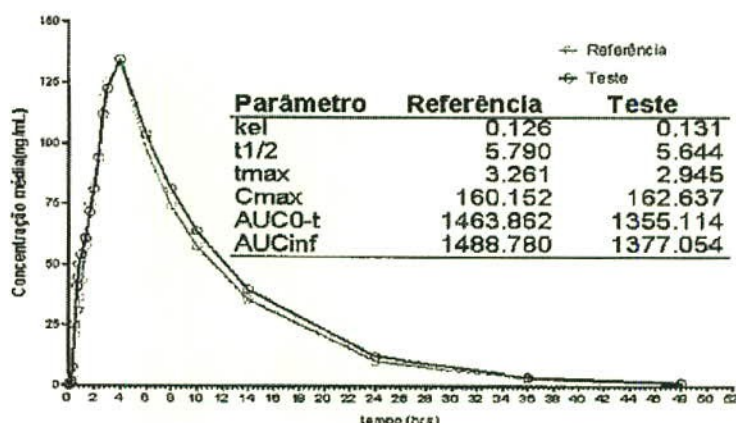


Figura 1 : Concentración plasmática media (ng/mL) de tramadol en función del tiempo (h) para las formulaciones de Tramal® (referencia) y la composición de la presente invención (ensayo).

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de tramadol para la combinación de dosis fija (ensayo).



Parámetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV
kel	0.1309	0.0332	0.0011	0.0730	0.1280	0.2170	25.3705
t _{1/2}	5.6437	1.5019	0.0518	3.1935	5.4141	9.4932	26.6113
t _{max}	2.9454	0.9976	0.0344	0.6667	3.0000	4.0000	33.0692
C _{max}	162.6373	37.6760	1.2992	85.4590	164.6200	223.6360	23.1656
AUC _{0-t}	1355.1141	481.4155	16.6005	630.3370	1307.9326	2532.5263	35.5258
AUC _{inf}	1377.0542	490.4016	16.9104	643.2113	1323.1262	2596.8433	35.6124
Clearance	41.1326	15.3201	0.5283	19.2541	37.7893	77.7350	37.2458

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de tramadol para la formulación de Tramal® (referencia).

Parámetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV
kel	0.1261	0.0284	0.0010	0.0770	0.1240	0.1790	22.4977
t _{1/2}	5.7895	1.3966	0.0482	3.8715	5.5887	9.0000	24.1234
t _{max}	3.2615	1.3972	0.0482	0.7500	3.0000	6.0000	42.8401
C _{max}	160.1524	44.0496	1.5190	92.9680	159.2700	259.5660	27.5048
AUC _{0-t}	1463.8624	583.8385	20.1324	639.0375	1345.3495	3009.1212	39.8834
AUC _{inf}	1488.7797	595.4177	20.5316	650.0487	1353.3028	3091.6796	39.9937
Clearance	38.9228	15.2168	0.5247	16.1724	36.9466	76.9173	39.0950

Tabla 3: Relación entre los parámetros farmacocinéticos de tramadol para la combinación (ensayo) y para la formulación de Tramal® (referencia).

Parámetro	Razón	IC de 90%	CV%	Poder
C _{max}	102,064	(95,686; 108,867)	14,35	99%
ASC _{0-t}	93,527	(88,270; 99,097)	12,85	99%
ASC _{0-inf}	93,469	(88,287; 98,955)	12,67	99%
t _{1/2}	96,633	(92,391; 101,071)	5,74	99%
ASC _{0-inf/t_{1/2}}	96,756	(93,322; 100,254)	4,21	99%
Clearance	102,783	(95,299; 110,856)	2,10	99%

- 2.17 En comparación con el ketoprofeno, los resultados del estudio mostraron que el fármaco se administra como una combinación (composición de la presente invención), tiene la misma tasa de extensión de la absorción, vida media de eliminación (t_{1/2}) y aclaramiento total (Cl_{total}) que cuando se administra solo (PROFENID®). Observando una relación de 87% entre las concentraciones medias plasmáticas máximas (C_{max}) del producto de ensayo y el producto de referencia (Figura 2), esta diferencia no fue considerada significativa a la eficacia de la combinación (ensayo), en vista de la similitud con los otros parámetros



farmacocinéticos (Tablas 4 , 5 y 6). El perfil de la concentración plasmática media frente al tiempo de la administración de ketoprofeno en forma de una combinación de la presente invención (ensayo) y PROFENID ® (referencia) se muestra en la Figura 2 y los otros parámetros farmacocinéticos se muestran en las tablas 4 , 5 y 6.

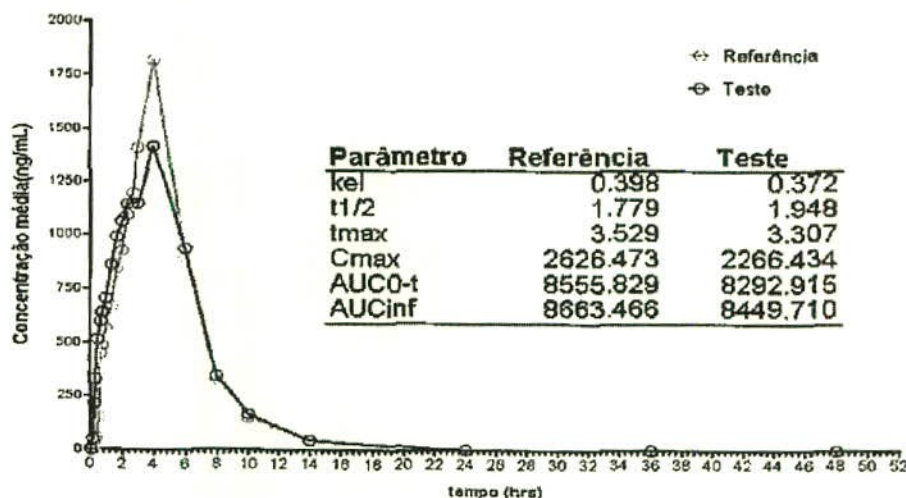


Figura 2 : Concentración media de plasma (ng/mL) de ketoprofeno frente al tiempo (h) para las formulaciones de PROFENID ® (referencia) y la composición de la presente invención (ensayo).

Tabla 4: Farmacocinética de ketoprofeno para la combinación de dosis fija parámetros (ensayo).

Parâmetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV
kel	0,3723	0.0848	0.0029	0.2540	0.3540	0.6040	22.7810
t1/2	1.9483	0.4097	0.0141	1.1474	1.9576	2.7283	21.0294
tmax	3.3075	1.6453	0.0567	0.5000	3.0000	6.0000	49.7439
Cmax	2266.4343	905.8722	31.2370	1143.4510	2108.0690	5685.0670	39.9690
AUC0-t	8292.9151	1709.3975	58.9447	4425.7391	8616.8081	11026.9847	20.6127
AUCinf	8449.7097	1713.9336	59.1012	4482.2315	8748.6099	11152.7293	20.2839
Clearance	6.2103	1.5491	0.0534	4.4832	5.7152	11.1552	24.9445

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de la formulación de ketoprofeno Profenid ® (referencia).

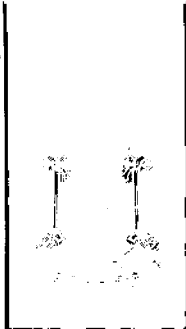


Parâmetro	Média	DP	EP	Mínimo	Mediana	Máximo	CV
kel	0.3978	0.0574	0.0020	0.2920	0.3890	0.5170	14.4377
t1/2	1.7793	0.2694	0.0093	1.3404	1.7815	2.3733	15.1432
tmax	3.5287	1.4016	0.0483	0.6667	4.0000	6.0000	39.7190
Cmax	2626.4726	1169.3601	40.3228	1143.8590	2427.5950	7078.6770	44.5221
AUC0-t	8555.8291	1522.2276	52.4906	4525.3240	8305.6037	11699.4817	17.7917
AUCinf	8663.4661	1540.1678	53.1092	4574.2457	8409.3481	11809.9962	17.7777
Clearance	5.9806	1.2903	0.0445	4.2337	5.9458	10.9308	21.5745

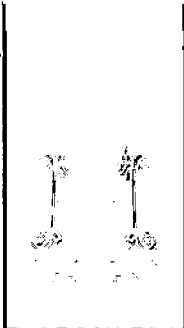
Tabla 6: Relación entre los parámetros farmacocinéticos de ketoprofeno para la combinación (ensayo) y para la formulación de PROFENID® (referencia).

Parâmetro	Razão	IC de 90%	CV%	Poder
Cmax	82,247	(74,589 ; 102,054)	35,75	64%
ASC 0-t	96,762	(89,546 ; 104,570)	17,30	99%
ASC 0-inf	97,372	(90,227 ; 105,083)	16,98	99%
t 1/2	107,895	(102,111 ; 114,006)	1,49	99%
ASC 0-inf/t 1/2	92,248	(81,846 ; 99,512)	1,45	98%
Clearance	102,699	(95,163 ; 110,832)	2,84	99%

- 2.18 Por lo tanto, estos resultados demuestran que la composición desarrollada resuelve el problema técnico de la interacción físico-química y baja biodisponibilidad de los activos identificados, ya que la **biodisponibilidad** de los fármacos presentes en la composición de la presente invención es similar a la observada para los fármacos individuales, y presenta una mayor eficiencia en comparación con el activo administrado por separado.
- 2.19 Además, como los inventores identificaron una fuerte interacción entre tramadol y ketoprofeno, se vió la necesidad de la separación entre ellos, incluso en el momento de su disolución en el tracto gastroininal (TGI) para evitar posibles incompatibilidades que alteran su biodisponibilidad.
- 2.20 Con la forma de cápsula dura de gelatina que contiene el tramadol en forma de comprimido revestido y ketoprofeno recubierto en forma de polvo granular sin revestir, ambos de **liberación inmediata**, se evita el contacto entre los activos y permite tiempos de diferente disolución, evitando así su interacción cuando se liberan en el tracto gastrointestinal.



- 2.21 La buena bioequivalencia dada por la composición de la presente invención muestra que las interacciones activas no han estado presentes juntas durante el almacenamiento y durante el proceso de desintegración y la absorción de la droga. Después de la desintegración de la cápsula de gelatina dura, el polvo de ketoprofeno es libre de ser absorbido, mientras que el tramadol comprimido recubierto tiene una longitud de absorción un poco más grande debido a la necesidad de la desintegración de la tableta. Por lo tanto, el activo incluso después de la administración no estaría disponible para la absorción simultánea, evitando de este modo la interacción durante su desintegración, sin que afecte la biodisponibilidad del fármaco.
- 2.22 Respecto a las anterioridades propuestas D1, D4 y D5, el señor examinador se refiere al documento D1 definiendo que da a conocer composiciones que proporcionan una liberación altamente controlada de agentes farmacéuticamente activos solubles en agua, tramadol y ketoprofeno y menciona que la diferencia entre D1 y la presente invención, es el hecho de que en la presente invención, los principios activos se preparan en una forma de dosificación separada de manera similar. Sin embargo, de acuerdo con el examinador, la separación de los ingredientes activos no parece proporcionar ningún o inesperado efecto ventajoso a la composición con respecto a la técnica anterior.
- 2.23 Además, el examinador informa que el problema técnico que la presente invención pretende resolver, se puede definir en la modificación de las composiciones farmacéuticas orales de tramadol que contienen ketoprofeno y cantidades de ingrediente activo con la relación 1:1 descrita en D1, de manera que los ingredientes activos no están en contacto entre sí directamente. En ese sentido, para el señor examinador, D4 ha demostrado una forma farmacéutica multiparticulada adecuada para pellets de liberación uniformes que comprenden dos fármacos orales A y B, donde se añaden dos ingredientes activos diferentes, tramadol y ketoprofeno, en donde tales sustancias activas son aisladas y se permite la liberación controlada de cada uno por separado. Mientras que el documento D5 da a conocer una composición en la que un AINE se separa de otro principio activo, que muestra ventajas en la liberación, estabilidad y farmacocinética de la forma farmacéutica.
- 2.24 Por último, el señor examinador completa su opinión, indicando que un experto en la técnica podría combinar las composiciones del documento D1 que contienen tramadol y ketoprofeno en una relación 1:1, con las técnicas de D4 y podría tener tramadol y ketoprofeno preparado en capas separadas como se describe en D5 a fin de obtener la materia objeto de la reivindicación 1. Por lo tanto, la presente invención se considera obvia para una persona experta en la técnica, al estar desprovisto de la actividad inventiva.



- 2.25 Después de analizar el documento D1, los solicitantes no están de acuerdo con la opinión del señor examinador, toda vez que el documento D1 describe una liberación sostenida, prolongada y controlada de la composición farmacéutica activa y no tiene ninguna conexión técnica en el ámbito de protección de esta solicitud de patente, que busca la protección de una composición ESTABLE y biodisponibilidad igual a la observada para cada activo aislado. Por lo tanto, la diferencia entre la composición de la presente invención y las enseñanzas de D1, va más allá de la simple diferencia mencionada por el examinador. Con el fin de hacer hincapié en el enfoque técnico de la D1, se transcribe a continuación un extracto del documento que describe el mismo: *"The invention relates to compositions, which provide sustained release (SR), extended release (ER), or controlled release of highly water-soluble pharmaceutically active agents, including those, which are categorized as highly water-soluble, with a short metabolic half-life, and therapeutically efficacious at a high daily dose."*
- 2.26 Brevemente, D1 describe una formulación de liberación controlada de activos y en ningún momento el documento hace referencia a **la necesidad de aislar los ingredientes activos con el fin de evitar una interacción físico- química entre ellos**. Por lo tanto, a la luz del documento D1, un experto en la técnica que desea preparar formas de dosificación orales que comprenden dos principios activos no sabría de la necesidad de ser inducida y la producción de la composición de la presente invención. Y para llegar a esta composición, un experto en la materia tendría que realizar varias pruebas para asegurarse de que su composición presenta biodisponibilidad y bioequivalencia igual a los activos administrados solos.
- 2.27 Por lo tanto, basado en el conjunto modificado de las reivindicaciones y el hecho de que la presente invención no se centra en composiciones de liberación controlada de la información descrita en D1, manifiesto que ello no hace que la presente invención sea obvia para un experto en la técnica. Por lo tanto, D1 no se debe considerar como un antecedente que cuestiona la actividad inventiva de la presente invención, toda vez que un experto en la técnica basándose en las enseñanzas de D1, no sería capaz de asumir ni buscar una solución a la interacción fisicoquímica entre los activos, durante el almacenamiento del producto y su biodisponibilidad.
- 2.28 Por su parte, con base en lo que dicta el documento D4, después de estudiado, los solicitantes han encontrado que D4 describe una tecnología para la liberación controlada de fármacos con diferencia en la liberación en función de la ubicación del tracto gastrointestinal. Esta tecnología se centra en dos formas de **pellets**: "A" y "B", que comprende un ingrediente farmacológicamente activo, pero que tienen diferentes recubrimientos de polímeros que determina la liberación de los activos a **diferentes valores de pH** (D4, página 1, párrafo [0019]), caracterizado por el hecho



de que en forma de pellets "A" está formado por un recubrimiento de polímero interior que permite la liberación continua del principio activo, que tiene un recubrimiento entérico exterior que se disuelve rápidamente a un pH por encima de 5,5. El pellet en forma de "B" está formado por un recubrimiento de polímero que libera menos de 20% del ingrediente activo a pH 6,8 en 6 horas y entregando más de 50% del ingrediente activo a pH 7,2 durante 6 horas en prueba de liberación de USP (D4, página 7, reivindicación 1).

- 2.29 Por lo tanto, las enseñanzas descritas en D4 no tienen relación técnica con el alcance de protección de la presente solicitud, dado que ésta tiene por objeto resolver un problema de la interacción físico-química entre los ingredientes activos, tramadol y ketoprofeno, para obtener una composición estable de **liberación inmediata** y de **biodisponibilidad igual a la observada para los activos aislados**, no una que contiene dos principios activos de **liberación controlada** con diferentes perfiles de liberación.
- 2.30 Además, esta solicitud se centra en la **liberación inmediata** de los activos que se produce en el pH ácido del estómago, mientras que las enseñanzas de D4 describen una plataforma para la **liberación controlada** con perfiles de liberación en el intestino delgado (pellet de forma "A") y el otro en el intestino grueso (pellet de forma "B"), para la liberación de los activos contenidos en pellets de forma "A" y "B" que no ocurre en un pH ácido. Por lo tanto, un experto en la técnica, basado en las enseñanzas de D4 no sería capaz de predecir y mucho menos resolver el problema de la interacción físico-química entre el tramadol y ketoprofeno, propuesta en la presente invención, que es una composición de **liberación inmediata**.
- 2.31 Como comentario adicional, a los solicitantes les gustaría aclarar que la tecnología de preparación de pellets, descrita en D4, es específico y muy diferente de la tecnología de acuerdo con la presente solicitud. Por lo tanto, un experto en la técnica, con un enfoque en el desarrollo de plataformas farmacéuticas de liberación inmediata, sin tener en cuenta los activos, no apelaría a las enseñanzas de D4. Por otra parte, como se muestra en los ejemplos 1 a 3 del documento D4, su foco principal es el **revestimiento entérico de liberación prolongada** de pellets para los activos que presentan un perfil de **liberación controlada**. El comprimido recubierto de tramadol de la presente solicitud, utiliza un sencillo revestimiento polimérico, que no altera el perfil de liberación del activo utilizado sólo para aislar el tramadol del contacto directo con los gránulos de ketoprofeno.
- 2.32 Con el fin de hacer hincapié en las diferencias entre la invención y el documento D4, los demandantes presentan en la Tabla 1, donde:

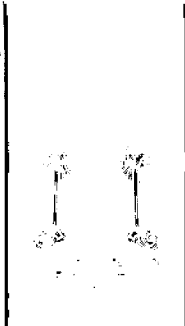
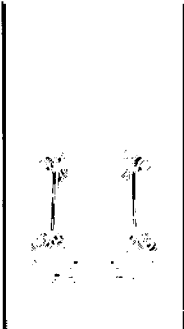


Tabla 1: Comparación entre las formulaciones de la presente solicitud y el documento D4.

	Presente Solicitud	D4
Forma de dosis	Cápsula Dura	Comprimido
Forma del primer principio activo	Gránulos con revestimiento <u>Liberación inmediata</u>	Pellets Forma "A" contiene revestimiento externo entérico <u>Liberación entérica (ácido pH 5,5)</u>
Forma del segundo principio activo	Comprimido con revestimiento simples <u>Liberación inmediata</u>	Pellets "B" contiene revestimiento de liberación prolongada (en 6h) <u>Liberación prolongada</u>

- 2.33 Por lo tanto, aclaramos que los gránulos de ketoprofeno descritos en el presente documento se disuelven y se absorben en algún tiempo después de haber sido ingerido, ya que no tiene un revestimiento. Por otro lado, el simple recubrimiento de la tableta de tramadol sólo necesita un tiempo más largo para su desintegración y posterior disolución. Sin embargo, el recubrimiento utilizado en el comprimido recubierto de tramadol no cambia el perfil de liberación del principio activo.
- 2.34 Por otra parte, los demandantes señalan que es muy importante tener en cuenta que los activos tienen el perfil de liberación inmediata, permitiendo así que la acción conjunta de tramadol y ketoprofeno, un hecho que hace que la plataforma que se describe en D4 no sea apropiada para lograr el objetivo de esta invención. Por lo tanto, el documento D4 no hace obvia la presente invención y un experto en la materia, sobre la base del conocimiento revelado en este documento, no sería llevado a la solución técnica descrita en la presente invención, ni tendría suficiente información para conjugar sus conocimientos técnicos y obtener la presente.
- 2.35 Respecto al documento D5, este se centra principalmente en un comprimido multicapa que contienen AINE y triptanos, en el que los activos se organizan en diferentes capas. De acuerdo con lo que se describe en el documento, las capas se fijan lado a lado, lo que permite la disolución del AINE y se produce independientemente de la disolución de triptano.
- 2.36 Con base a la información descrita en D5, los solicitantes señalan que se requiere la separación de las capas de activos con el fin de resolver un problema de la disolución de los activos, es decir, un perfil de liberación diferente y no menciona la



necesidad de aislamiento de los activos con el fin de evitar la interacción físico-química de los mismos. Además, a pesar de ser activo en diferentes capas, tales capas están en contacto, lo que llevaría a un experto en la técnica con el conocimiento de la interacción entre tramadol y ketoprofeno, a no utilizar una composición de este tipo, ya que la probabilidad de interacción sería muy grande.

- 2.37 Por lo tanto, basado en el análisis del documento D5, el actual conjunto de nuevas reivindicaciones y explicaciones presentadas en el presente documento, los solicitantes creen que han demostrado que D5 no se puede considerar como relevante frente a la presente solicitud.
- 2.38 El D1 se centra principalmente en la asociación de los activos. Basándose en esta información, los solicitantes están de acuerdo en que sería obvio para un experto en la opioídes, asociados de arte con analgésicos no opioídes, para su uso en el tratamiento y/o alivio del dolor. Sin embargo, a los solicitantes les gustaría hacer hincapié en que el objetivo de la presente invención no es la simple asociación de activos, sino más bien el desarrollo de una composición farmacéutica ESTABLE, de liberación inmediata y que tiene una biodisponibilidad adecuada.
- 2.39 Basado en las enseñanzas de D4 y D5, los solicitantes están de acuerdo en que estas enseñanzas serían útiles para el desarrollo de composiciones para la liberación controlada y/o sostenida solo o activos asociados. Sin embargo, estas enseñanzas no hacen la presente invención obvia para un experto en la materia, ya que en ninguno de los documentos se menciona la probabilidad de interacción del activo.
- 2.40 Sin embargo, si un técnico tratara de cambiar las presentes composiciones que pueden contener D1 tramadol y ketoprofeno en proporciones de 1:1 con las enseñanzas de D4 o D5, llegaría a un solo comprimido que comprende gránulos de principios activos, con perfiles de liberación controlada, una liberación entérica y otra de liberación retardada (D4) o una composición en forma de tableta de múltiples capas con el perfil de disolución independiente.
- 2.41 Por lo tanto, un técnico calificado, con el conocimiento de D1 (combinación de activos) con las enseñanzas de D4 o D5, no se animaría a desarrollar composiciones farmacéuticas con perfil de liberación diferencial. De hecho, la técnica anterior no evitaría el contacto de los activos con el fin de evitar una interacción físico-química. Es decir, que las enseñanzas de D1, D4 y D5 no hacen que la presente invención sea obvia para un experto en la técnica y no se deben considerar que cuestionan la actividad inventiva de la presente invención.



- 2.42 Así, basándose en los argumentos establecidos en la presente respuesta y con las modificaciones propuestas en el nuevo capítulo reivindicatorio, los solicitantes creen que los documentos D1, D4 y D5 no anticipan la composición objeto de la presente invención, ya que no describen composiciones en forma de cápsulas o comprimidos que contienen la combinación específica de tramadol y ketoprofeno, de modo que estos activos no están en contacto físico con el fin de prevenir la interacción fisicoquímica entre los agentes de tramadol y ketoprofeno. Por lo tanto, estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NIVEL INVENTIVO, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.

3. PETICIÓN

De conformidad con lo anterior, manifiesto Usted que **RENUNCIO** al resto del término de ejecutoria y solicito al Despacho, que esta solicitud sea concedida conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con la nueva reivindicación o el razonamiento que aquí se presenta, las solicitantes ruegan respetuosamente que se les ofrezca una nueva oportunidad, a través de otro Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 4.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2 En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS.

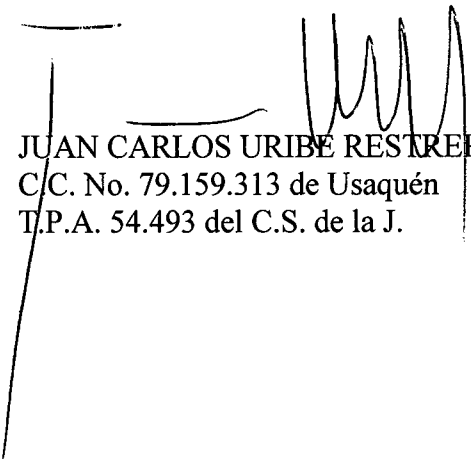
- 5.1 NUEVAS REIVINDICACIONES.
- 5.2 ANEXO I. ENSAYO.

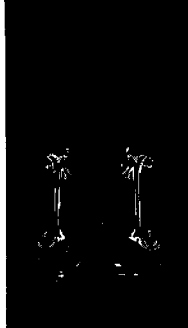
6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones, informo que mi representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

4290210331942/aml
Colo 5739 0301 42453


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C/C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. 54.493 del C.S. de la J.



REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **CARACTERIZADA PORQUE** consiste en una sola cápsula dura para uso oral conteniendo una combinación de: (a) 50 mg de tramadol o sus sales en forma de un comprimido recubierto; (b) 50 mg de ketoprofeno o sus sales en forma de gránulos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en que el tramadol no está en contacto con el ketoprofeno.

-/-

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **CARACTERIZADA PORQUE** consiste en una sola cápsula dura para uso oral conteniendo una combinación de: (a) 50 mg de tramadol o sus sales en forma de un comprimido recubierto; (b) 50 mg de ketoprofeno o sus sales en forma de gránulos y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en que el tramadol no está en contacto con el ketoprofeno.

ANNEX I

The thermoanalytical data obtained from the active ingredient ketoprofen is shown on Figures 1 and 2. From the data obtained by the initial analysis, a test was made in order to determine the material’s purity. The thermodynamic data is presented on Table 1.

Table 1 – Thermodynamic data obtained from the thermoanalytical curves of the active ingredient ketoprofen.

	T _{onset} (°C)	T _{endset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
Ketoprofen	95.46	107.67	95.74	103.3
Ketoprofen + lactose	93.12	104.83	95.25	55.79
Ketoprofen + croscarmellose	87.03	96.65	87.82	58.17
Ketoprofen + magnesium stearate	64.75	93.81	72.81	105.5

The binary mixture between the excipients employed in the formulation was evaluated in concern with compatibility and the data is shown on Figure 3. Complementary analysis for the interaction’s visualization between the components was conducted employing a method of comparison among the curves of both the excipients and the active ingredient. Data obtained with such analysis is shown on Figure 4.

Tests concerning evaluation of tramadol chloride’s thermoanalytical characteristics were also carried out. The data is presented on Figure 5 and 6. Thermodynamic data obtained by thermoanalytical analysis is presented on Table 2.

Table 2 – Thermodynamic data obtained by the thermoanalytical curves of the active ingredient tramadol chloride.

	T _{onset} (°C)	T _{endset} (°C)	T _{peak} (°C)	ΔH (J/g)
Tramadol Cl	181.34	217.87	183.98	113.6
Tramadol Cl + lactose	163.20	185.87	172.45	34.18
Tramadol Cl + croscarmellose	177.35	191.56	182.44	51.95
Tramadol Cl + magnesium stearate	166.16	189.43	181.47	56.48

Some events related to the mixture of active ingredients and the specific active ingredient tramadol chloride were evaluated in respect to modifications on thermoanalytical profile of the isolated components. Figures 8 and 9 are related to the thermogravimetric and thermoanalytical analysis of the mixture between excipient lactose and the active ingredient, both conducted in order to clarify the observed interactions.

After the characterization of the active ingredients, binary mixtures with different ratios were made out of them in order to observe the formation of a eutectic mixture. The data obtained was analyzed and is presented on Figure 10.

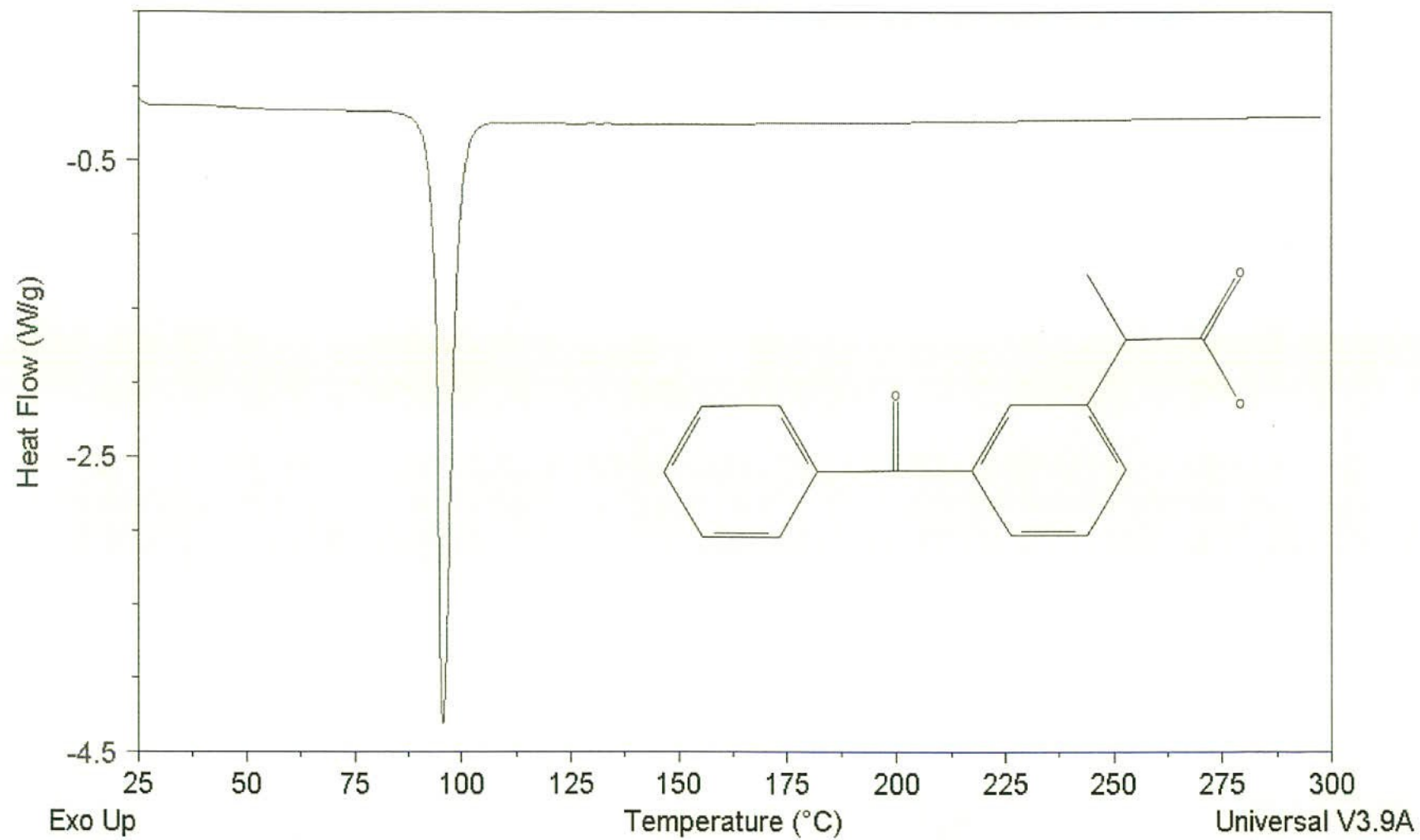


Figure 1-Thermoanalytical curve (DSC) of a ketoprofen sample.

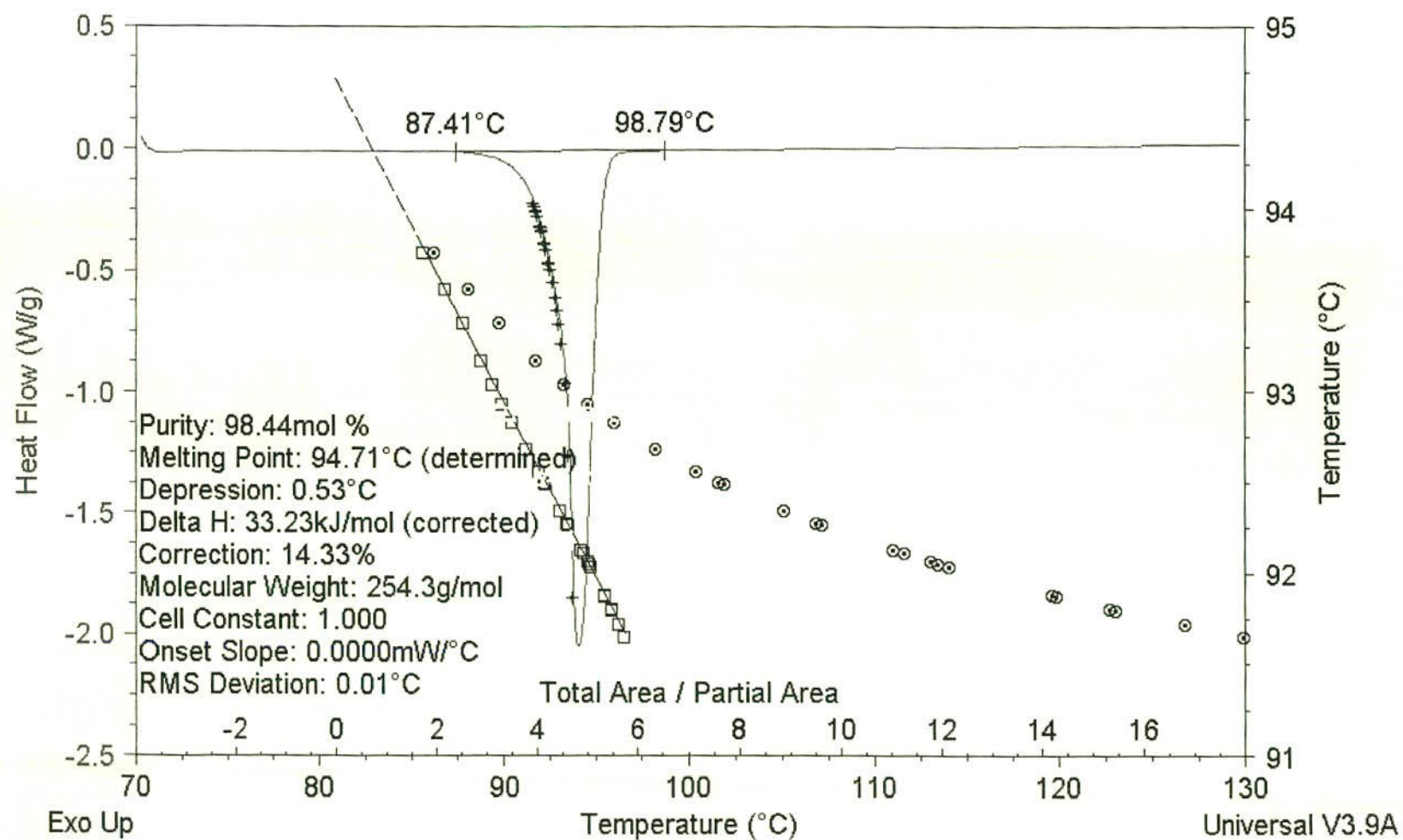


Figure 2- Thermoanalytical curve (DSC) of ketoprofen. The material's purity was achieved by TA systems Universal Analysis 2000® program treatment.

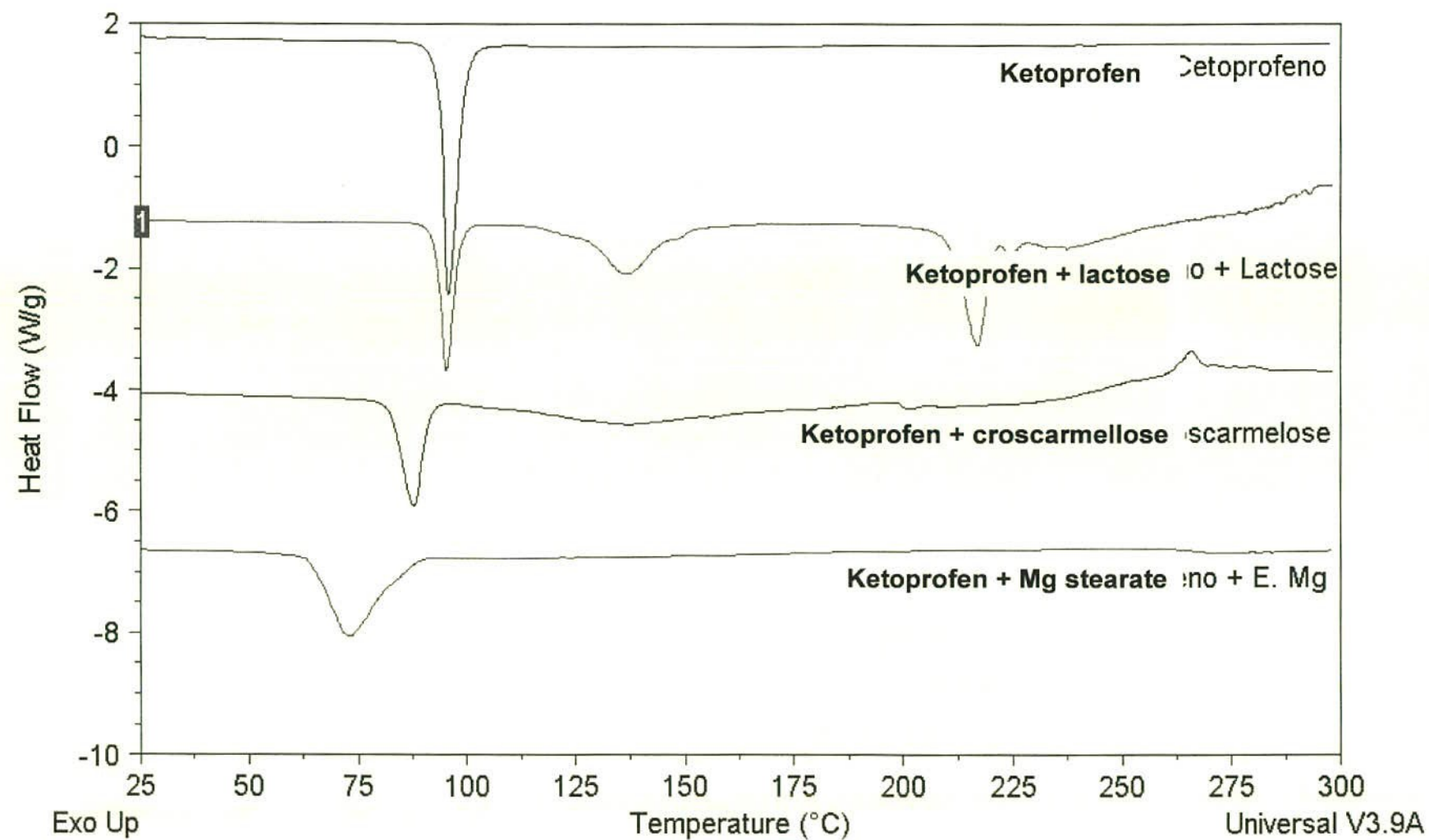


Figure 3- Thermoanalytical curves (DSC) of ketoprofen sample and of binary mixtures with excipients.

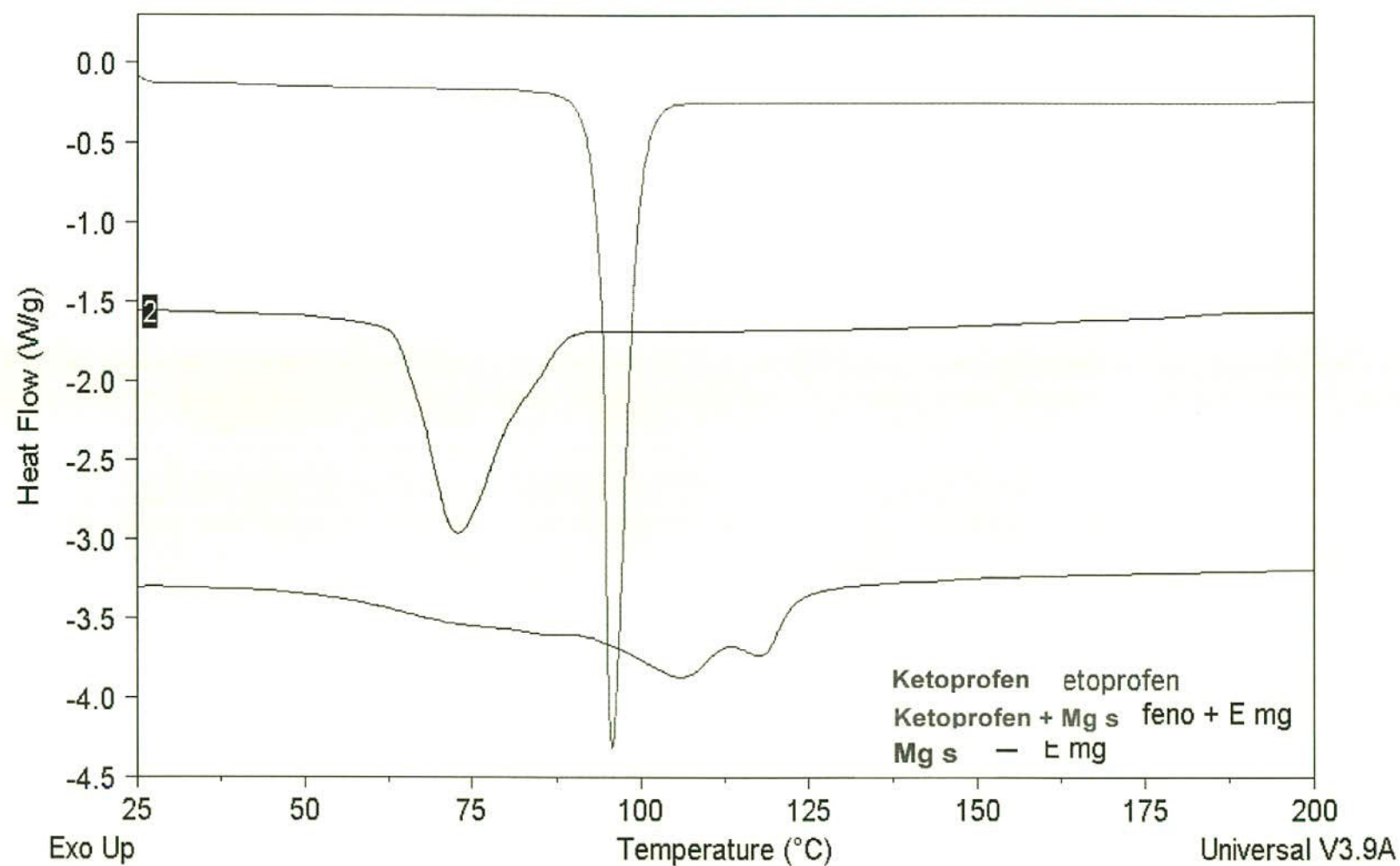


Figure 4- Thermoanalytical curves (DSC) of ketoprofen sample and of the binary mixture with magnesium stearate as excipient.

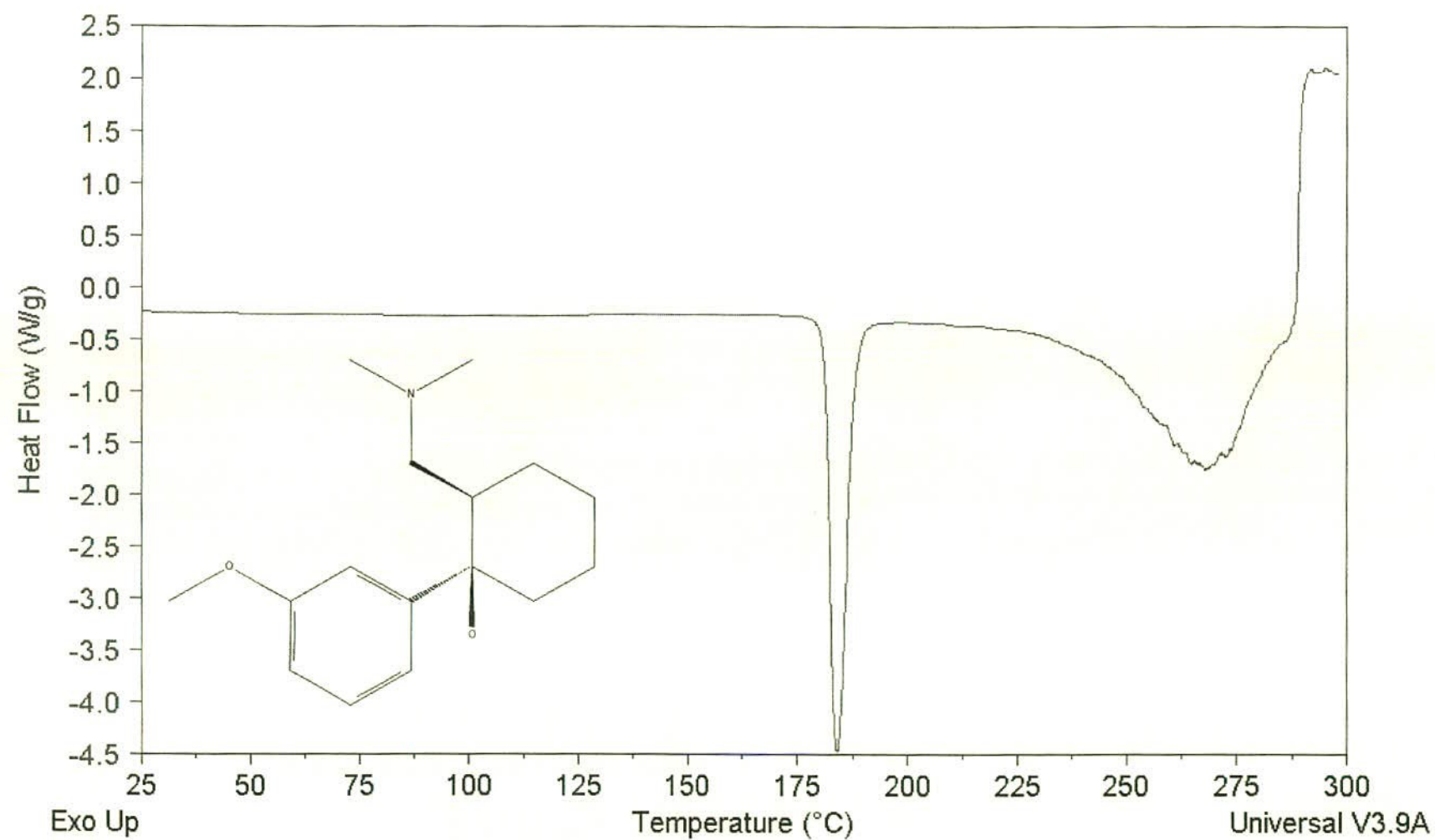


Figure 5- Thermoanalytical curves (DSC) of tramadol chloride's sample.

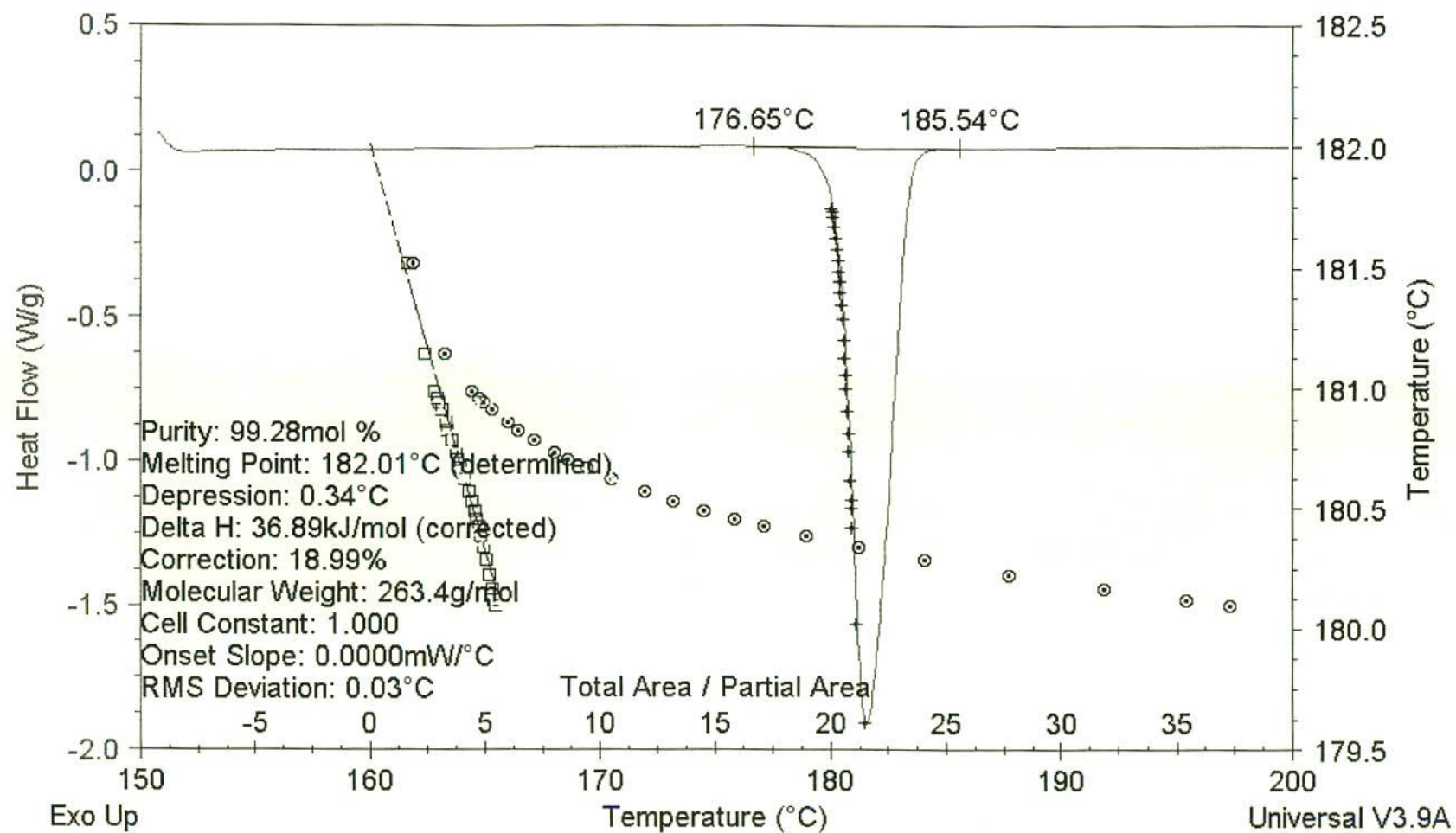


Figure 6- Thermoanalytical curves (DSC) of tramadol chloride's sample. The material's purity was achieved by TA systems Universal Analysis 2000® program treatment.

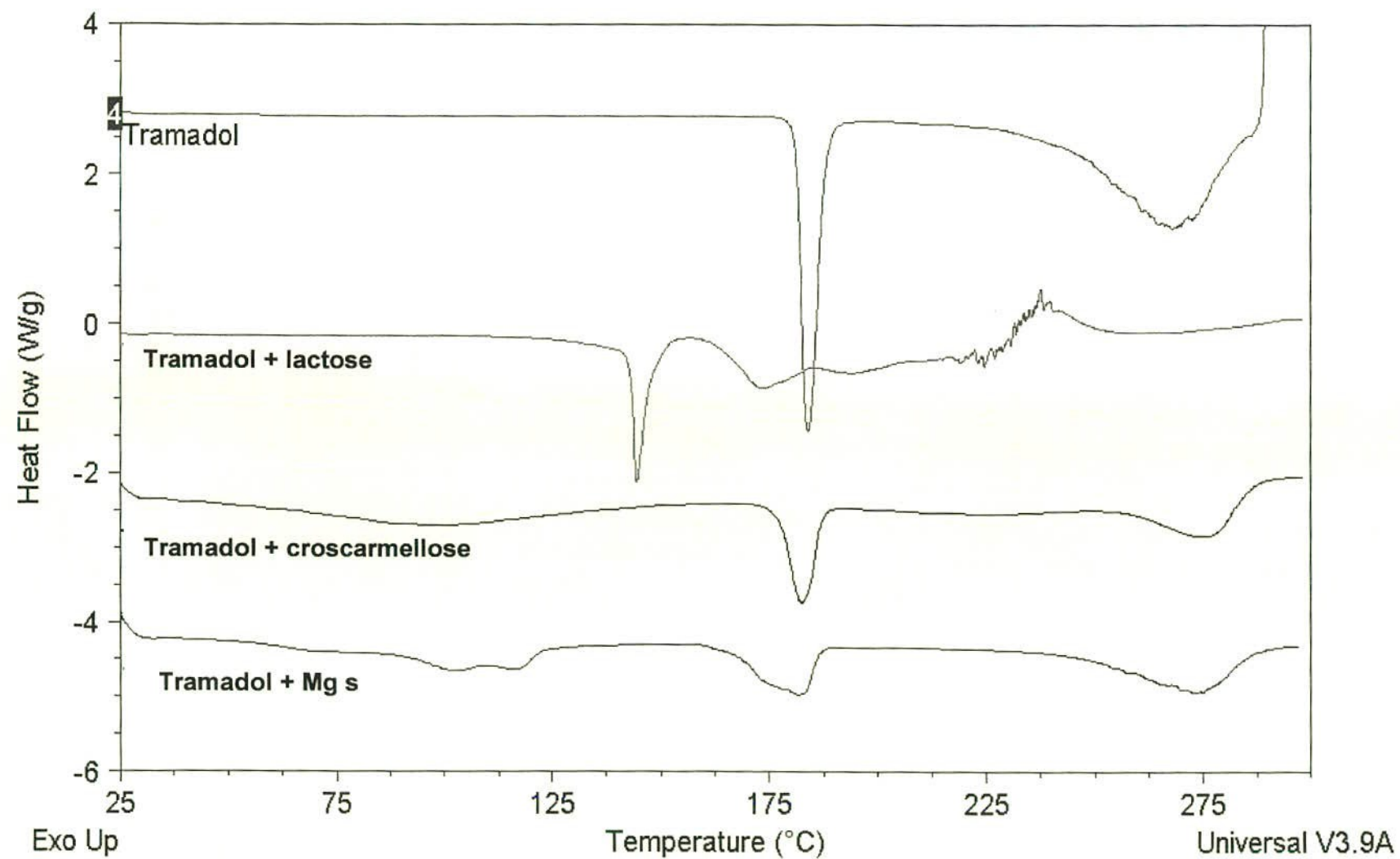


Figure 7- Thermoanalytical curves (DSC) of tramadol chloride's sample and of binary mixtures with excipients.

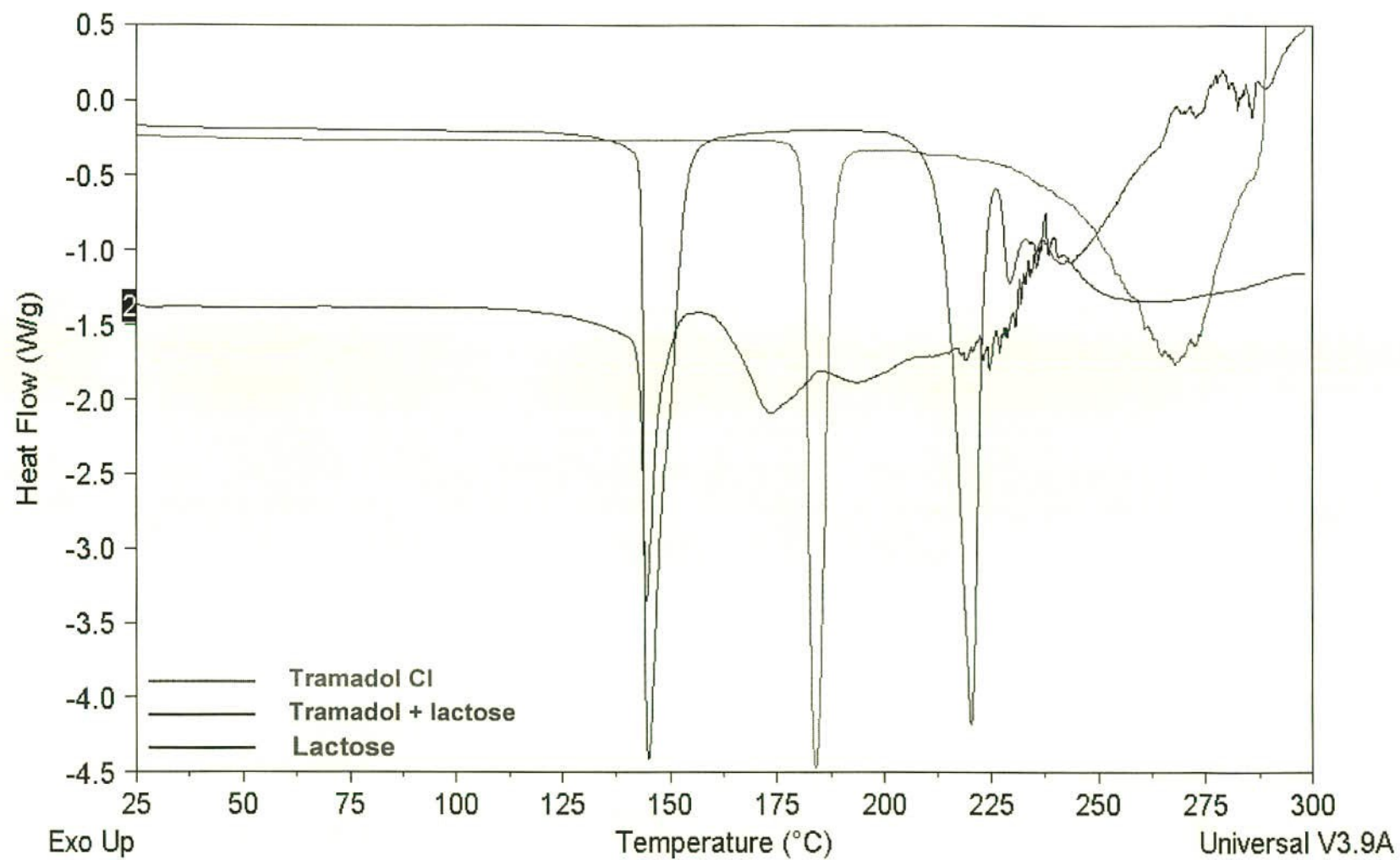


Figure 8- Thermoanalytical curves (DSC) of tramadol chloride's sample and of the binary mixture with lactose as excipient.

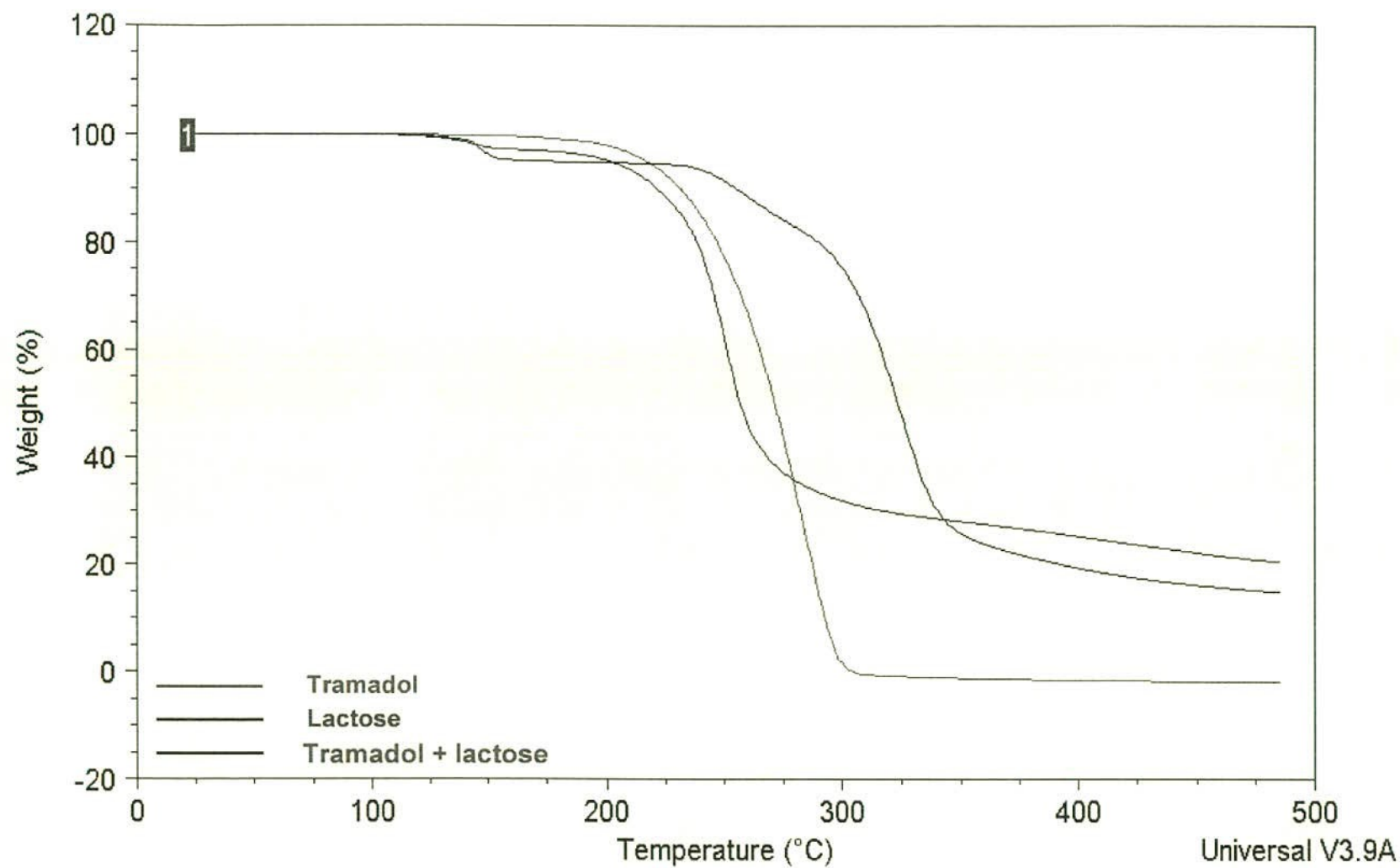


Figure 9- Thermoanalytical curves of tramadol chloride's sample and of lactose as excipients in a binary mixture with 1:1 ratio in weight.

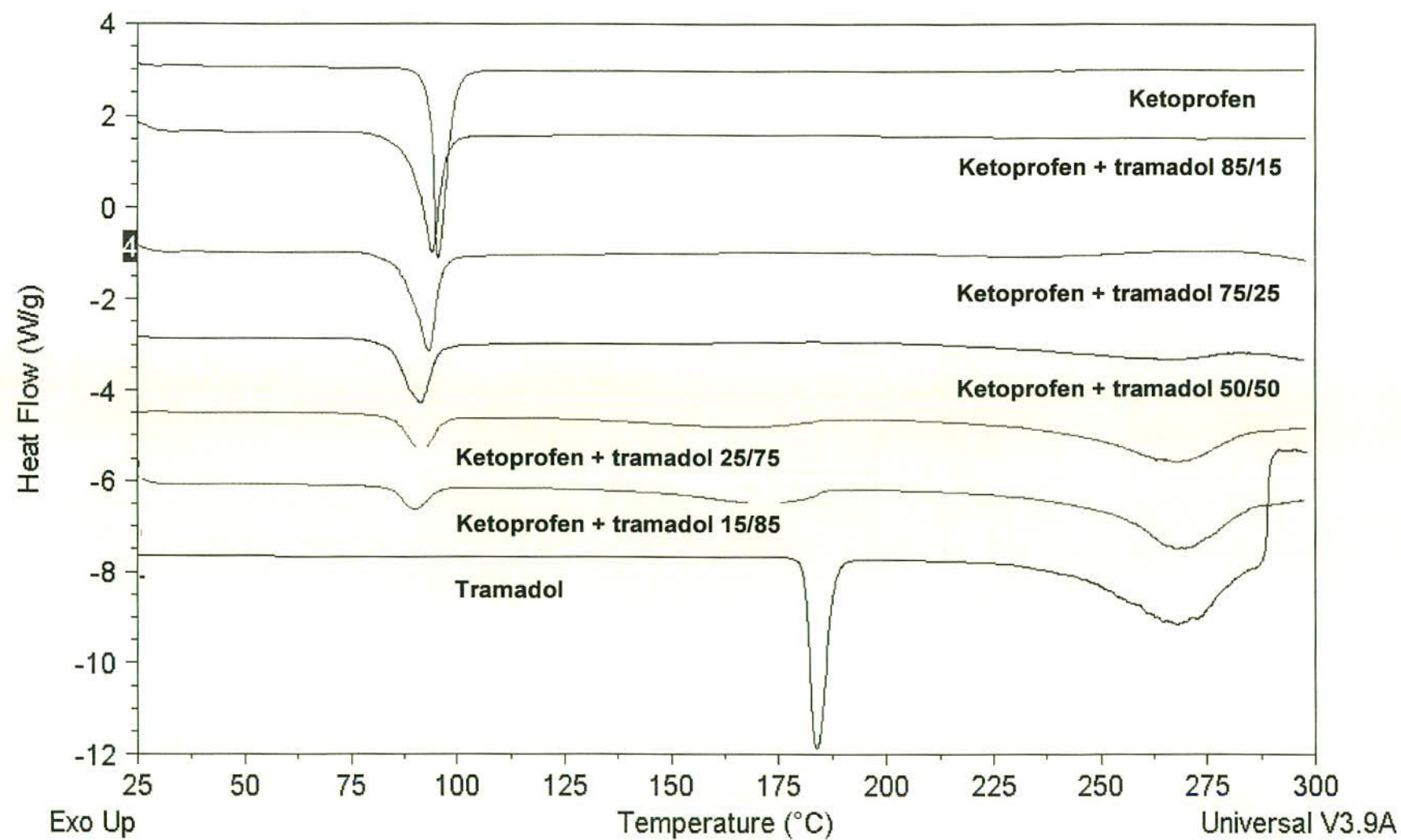


Figure 10- Thermoanalytical curves (DSC) of both tramadol and ketoprofen samples in binary mixture in different weight ratios.