

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

Señor(a)
NOVARTIS AG
patents@olartemoure.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2014/062136				
Fecha de Presentación Internacional	11 de junio de 2014				

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	15-288436-0000-0000	3 de diciembre de 2015
Reivindicaciones:	15-288436-0000-0000	3 de diciembre de 2015
	15-288436-0008-0000	18 de mayo de 2016
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/834,104 Fecha: 12 de junio de 2013	

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 15-288436-0008-0000).

Título de la solicitud: "FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN MODIFICADA." (Radicado N°. 15-288436-0000-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en una formulación de liberación modificada que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, de tal manera que el ingrediente farmacéutico activo se libere de la formulación de una manera controlada durante un período de 6 horas, o durante un período de 7 horas (Radicado N° 15-288436-0000-0000, Pág 4, líneas 18 - 24).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones farmacéuticas con excipientes que tienen la capacidad de modificar la liberación del principio activo tal como la Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61P 25/00, A61K 31/4439, A61K 9/22.

5. De la solicitud de patente

Título

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no es conciso toda vez que la expresión “Formulación de liberación modificada” puede corresponder a cualquier composición farmacéutica sin importar el tipo de principio activo que contenga, se recomienda que el nombre del principio activo se mencione, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2 y 5 caracterizan una composición por el resultado a obtener (tiempo de liberación), también las reivindicaciones 9 y 10 caracterizan una composición por el resultado a obtener (“tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 8 mm” y “tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11 mm.” respectivamente) lo cual no es aceptado. Una composición farmacéutica debe caracterizarse por sus componentes específicos tales como ingredientes activos y auxiliares de formulación, así como la proporción de estos ya que ellos son los que confieren el efecto técnico.

La reivindicación 1 no es concisa debido a que el término “agente de liberación modificada” puede comprender una gran cantidad de compuestos que cumplan con esta función, los cuales no se encuentran contenidos en la descripción.

Las reivindicaciones 2, 7, 8, 9, 10 no son concisas porque los términos “aproximadamente”, “alrededor de”, “menos que” y “más de” no delimitan de manera adecuada el alcance de la materia que se desea proteger.

Las reivindicaciones 7 y 9 no son claras pues la expresión “cualquiera de las reivindicaciones anteriores” puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención.

La reivindicación 6 no es concisa ya que el término “revestimiento” puede comprender una amplia gama de compuestos o composiciones que tienen dicha función.

La reivindicación 11 no es concisa porque los términos “diluyente”, “aglutinante”, “disgregante” y “agente de liberación modificada” pueden comprender una gran cantidad de compuestos que cumplan con estas funciones y los cuales no se encuentran contenidos en la descripción.

Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. 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: 12 de junio de 2013 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2007/006530	“USE OF MGLUR5 (ESP. AFQ056) IN GL (ESP. GERD)	18/Enero/2007
D2	WO 2012/019990	“Pharmaceutical compositions of metabotropic Glutamate 5 receptor (MGLU5) Antagonist”	16/Febrero/2012

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

El documento D1¹ revela composiciones de compuestos antagonistas de receptores de glutamato 5 (mGluR5) entre los cuales se identifica el principio activo de la presente solicitud, también se revelan las dosis diarias en humanos ideales para obtener un efecto terapéutico (Pág. 10, líneas 27 – 31).

El documento D2² divulga composiciones farmacéuticas de un producto antagonista del receptor metabolotrópico de glutamato 5 (mGlu5). Dichas composiciones farmacéuticas comprenden excipientes que permiten la liberación controlada del fármaco (Pág. 14, líneas 30 – 31).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una formulación de liberación modificada estable que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre como ingrediente farmacéutico activo y un agente de liberación modificada ...”* (Radicado N°. 15-288436-0008-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación de liberación modificada estable que comprende éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S, 7aR)-4-Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre y un agente de liberación modificada.	Formulación en forma de tabletas, cápsulas. (Pág. 10, líneas 33 - 36)	Formulación de liberación modificada
Reiv. 1 Antagonista no competitivo de mGluR5 que corresponde a: éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre <u>y un agente de liberación modificada.</u>	Antagonista de mGluR5 que corresponde a: éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre. (Pág. 2, líneas 17 - 18) no mencionado	Divulga otros antagonistas de mGlu5 (Reivindicación 1) Agente de liberación modificada es HPMC (Pág. 14, líneas 30 - 31)
Reiv. 3 según la Reiv. 1 o 2 Agente de liberación modificada es HIDROXIPROPILMETILCELULOSA (HPMC)	No se menciona	Agente de liberación modificada es HPMC (Pág. 14, líneas 30 - 31)
Reiv 4 Según la Reiv. 3		

1

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&T=D&date=20120216&CC=WO&NR=2012019990A2&KC=A2

2

https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&T=D&date=20070118&CC=WO&NR=2007006530A1&KC=A1

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

Distribución de tamaño de partícula del principio activo $x10 \leq 50 \mu\text{m}$, $x50 \leq 100 \mu\text{m}$ y $x90 \leq 200 \mu\text{m}$.	No se menciona	Distribución de tamaño de partícula del principio activo $< 50 \mu\text{m}$; $< 20 \mu\text{m}$; $< 10 \mu\text{m}$ (Pág. 10, líneas 1 - 3)
Reiv. 7 según cualquiera de las Reiv. anteriores Formulación en forma de una dosificación unitaria única que comprende aproximadamente de 25 mg a aproximadamente 250 mg de éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4- Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre. HPMC (tipo 2208 caracterizado por viscosidades entre aproximadamente 80 a aproximadamente 120 cP (20 °C)): 69 – 135 mg Lactosa monohidratada: 20 - 160 mg Glicolato de almidón sódico: 3 - 38 mg Estearato de magnesio: 2 - 4,5 mg Dióxido de silicio coloidal: 1 - 2,2 mg	Éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre (Pág. 2, líneas 17 - 18) Vehículos farmacéuticos o diluyentes (Pág. 11, líneas 2 - 5)	5 – 50 % HPMC 10 – 35 % HPMC 10 – 25 % HPMC (Pág. 15, líneas 8 - 13) Lactosa: 6,7 – 71,7 mg Glicolato de almidón sódico: 2 – 8%³ Estearato de magnesio: 1 mg Dióxido de silicio coloidal: 0,1 – 1 %³ (Pág. 15, líneas 14 - 23) (Pág. 24 y 25, tabla Ejemplo 1)
Reiv. 8 La formulación de liberación modificada según la Reivindicación 7 en la que el éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre está presente en una cantidad de alrededor de 25-250 mg.	0.1 – 1000 mg 1 – 400 mg 10 – 100 mg (Pág. 10, líneas 27 - 31)	No se menciona
Reiv. 9 La formulación de liberación modificada según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de dosificación unitaria única que comprende $\leq 100\text{mg}$ de éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico y tabletas de diámetro 8 mm.	0.1 – 1000 mg 1 – 400 mg 10 – 100 mg (Pág. 10, líneas 27 - 31)	No se menciona
Reiv. 10 La formulación de liberación modificada según las Reivindicaciones 1-8 en forma de dosificación unitaria que comprenden $> 100\text{mg}$ de éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico comprimido en tabletas redondas con un diámetro de aproximadamente 11 mm.	0.1 – 1000 mg 1 – 400 mg 10 – 100 mg (Pág. 10, líneas 27 - 31)	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas tales como cápsulas y tabletas para uso oral que contienen el éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR) – 4 - Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico y sus

3 Rowe, R., Sheskey, P. and Quinn, M. Handbook Pharmaceutical Excipients. Sixth Ed. Pharmaceutical Press. 2009. Pág. 186, 663.

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

concentraciones terapéuticas en seres humanos (Pág. 1, líneas 4 – 9; Pág. 2, líneas 17 – 18).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que comprende un agente de liberación modificada.

El efecto que logra esta diferencia consiste en una liberación prologada del éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo lograr una liberación prolongada del éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR) – 4 - Hidroxi4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre.

Sin embargo, las formulaciones de liberación modificada que incorporan compuestos que actúan como antagonistas de mGluR5 ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden auxiliares de formulación importantes en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación prolongada tales como: surfactantes, dióxido de silicio coloidal (deslizante), estearato de magnesio (lubricante), lactosa (aglutinante, agente de relleno) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)(**polímero que modifica la liberación**). Por otra parte, el documento D2 también revela tamaños de partícula óptimos del principio activo debido a que tienen impacto en la etapa de liberación farmacocinética y en la farmacotécnica de la forma farmacéutica. (Pág. 10, líneas 1 – 3; Pág. 14, líneas 30 – 3; Pág. 15, líneas 1 – 23).

En la descripción de la presente solicitud se observa la realización de varios ensayos en los cuales puede apreciarse el comportamiento de las tabletas de liberación controlada con respecto a cápsulas de liberación inmediata (Figuras 1 y 8) (Radicado N° 15-288436-0000-0000, Pág. 32 y 41); en efecto, se observa una diferencia substancial en la forma que el principio activo es liberado de la tableta de liberación modificada; no obstante, se considera que un modelo adecuado de comparación con la forma sólida reivindicada es la tableta ya divulgada en D1. Sin embargo, el resultado obtenido no es sorprendente, toda vez que era de esperarse una liberación modificada al adicionar excipientes, particularmente la HPMC, diseñados para tal fin, lo cual puede observarse en el arte previo, evidenciándose en el documento D2 (Pág. 40 y 41 (1/12 y 2/12) figuras 1A y 1B).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el excipiente que modifica la liberación (HPMC) de la composición de liberación modificada divulgada en el documento D2, adicionándolo a la forma farmacéutica del documento D1, para así llegar a la reivindicación 1 de la solicitud.

La reivindicación 3 es afectada por el documento D2 en cuanto ya divulga que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es una gente de liberación modificada (Pág. 14, líneas 30 - 31).

La reivindicación 4 es afectada por el documento D2 debido a que revela tamaños de partícula para el principio activo importantes para los procesos farmacocinéticos y farmacotécnicos (Pág. 10, líneas 1 - 3).

La reivindicación 6 es afectada por el documento D2 que revela la obtención de tabletas recubiertas de liberación modificada (Pág. 25, líneas 16 - 18); adicionalmente,

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

es ampliamente conocido en el estado de la técnica que las tabletas pueden tener un recubrimiento con funciones estéticas, organolépticas y protectoras de sus componentes.

Las reivindicaciones 7, 8, 9 y 10 son afectadas por los documentos D1 (Pág. 10, líneas 27 - 31) y D2 (Pág. 15, líneas 8 – 23 y Pág. 24 y 25 Tabla Ejemplo 1) por cuanto revelan las concentraciones terapéuticas del principio activo y las concentraciones de excipientes respectivamente; es de resaltar, que es conocido en el estado de la técnica las concentraciones de excipientes para la manufactura de formas farmacéuticas sólidas³.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 11 consiste en: *“Un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada según la Reivindicación 1...”* (Radicado N°. 15-288436-0008-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Reiv. 11 Procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada. Mezclar éster metílico del ácido (-)-(3aR,4S,7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletiniloctahidro indol-1-carboxílico con diluyente, aglutinante y disgregante en un granulador de alto cizallamiento.	Las tabletas pueden ser manufacturadas de manera convencional. (Pág. 11, líneas 1 - 5) Mezclado del principio activo con diluyentes (p.e. Lactosa), aglutinantes (p.e. Polivinilpirrolidona) ⁴ .	Procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada. Mezclar Principio activo + lactosa + celulosa microcristalina + HPMC + Copovidona + manitol. (Pág. 23, líneas 25 - 29) (Pág. 24, líneas 1 – 20 y Tabla) (Pág. 25, Tabla)
Adicionar agua purificada bajo mezcla;	Adicionar solvente (p.e. alcohol) ⁴ .	Agregar agua + Povidona K30 (Pág. 24 líneas 3 - 5)
Amasar la mezcla en un granulador de alta cizalla	Amasado ⁴ .	Amasar y granular en un granulador de lecho fluido (Pág. 24, línea 3)
Hacer pasar el granulado a través de un tamiz utilizando un molino de cribado	Tamizar la masa húmeda a través de una malla (Granulación) ⁴ .	Secar el granulado y tamizado (Pág. 24, líneas 10 - 11)
Secar el granulado en un secador de lecho fluido	Secar la granulación toda la noche ⁴ .	
Mezclar el granulado seco con un agente de	No menciona un agente de	No se menciona

4 Gennaro. A. Remington Farmacia 19 Ed. Editorial Médica Panamericana. 1995. Pág. 2481, 2500-2501.

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

liberación modificada, diluyente y deslizante seguido por tamizado consecutivo utilizando molino de cribado y mezclando en un mezclador de difusión;	liberación modificada. Tamizar por una malla ⁴ .	
Tamizar un lubricante y adicionar a la mezcla desde el mezclador de difusión	Tamizar el lubricante (p.e. ácido esteárico, talco, almidón de maíz) y mezclar ⁴ .	Tamizar talco + estearato de magnesio y adicionar a la mezcla (Pág. 24, líneas 12 - 16)
Formar la composición .	Compresión ⁴ .	Compresión y recubrimiento (Pág. 24, líneas 19 - 20)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga que las composiciones (tabletas) pueden ser manufacturadas de forma convencional; es decir, a través de un proceso de elaboración de tabletas el cual incluye pasos tales como: mezcla, amasado, granulado, tamizado y compresión⁵ (Pág. 1, líneas 4 – 9; Pág. 2, líneas 17 – 18).

La diferencia entre el procedimiento reivindicado y el divulgado en D1 consiste en que este incluye un agente de liberación modificada.

El efecto que logra esta diferencia consiste en obtener un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada del éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo lograr un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada del éster metílico del ácido (-)-(3aR, 4S, 7aR)-4-Hidroxi-4m-toliletinil-octahidro-indol-1-carboxílico en forma de base libre.

Sin embargo, un procedimiento para la producción de una formulación de liberación modificada de compuestos antagonistas de mGluR5 ya estaba divulgado en el documento D2 que describe procedimientos para la manufactura de tabletas de liberación modificada que incluyen pasos tales como: la mezcla (del principio activo con los excipientes sólidos como HPMC que es el agente de liberación y líquidos), amasado, granulado, secado de los gránulos y tamizado. Adicionalmente, se resalta, que no obstante la adición del polímero que controla la liberación (HPMC) se produce en un paso diferente del proceso, los resultados obtenidos en los ensayos en la presente invención demuestran que se logra la liberación prolongada del principio activo, al igual que la composición del arte previo (D2) que también es liberada de forma prolongada (Pág. 17, líneas 5 – 15; Pág. 23, líneas 27 – 29; Pág. 24, líneas 1 – 20; Pág. 40 y 41 (1/12 y 2/12) figuras 1A y 1B).

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, adicionaría del agente de liberación modificada del documento D2 en el paso correspondiente a la mezcla del principio activo, el diluyente y el aglutinante del procedimiento divulgado en el documento D1, para llegar así al objetivo de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 1 – 11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Las reivindicaciones 1 - 11 son afectadas por nivel inventivo de acuerdo a lo mostrado en el numeral 7 de este Oficio.

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2007/006530	1, 7, 8, 9, 10, 11	Nivel Inventivo
D2	WO 2012/019990	1, 3, 4, 6, 11	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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Oficio N° 4854

Ref. Expediente N° 15288436

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: LEONARDO FERNANDEZ RODRIGUEZ
Revisado: LYNA DEL CARMEN MORDECAY DUNOYER
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ