

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF:	Expediente No.	14-028388
	Patente de Invención:	“FORMULACION DE UNA CAPSULA QUE COMPRENDE MONTELUKAST Y LEVOCETIRIZINA”
	PCT No.	PCT/KR2012/005506
	Clasificación Int.:	A61P 11/06.
	Titular:	HANMI PHARM CO., LTD.

**RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO No. 15990 NOTIFICADO EL 26 DE
DICIEMBRE DE 2016
CON VENCIMIENTO 8 DE MAYO DE 2017**

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **HANMI PHARM CO., LTD.**, domiciliada en #893-5, Hajeo-ri, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-910, República de Corea, debidamente reconocido por su Despacho, encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.15990 notificado por fijación en lista del 26 de diciembre de 2016, cuya prorroga fue radicada ante esa entidad el 3 de marzo de 2017, y cuyo vencimiento para dar respuesta a la acción oficial es el 8 de mayo de 2017, me permito:

Manifestar:

I.- En el informe oficial relativo a la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. De la solicitud de patente

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

La reivindicación 1 no es clara porque una reivindicación se debe definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales y el uso de la expresión “para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma” empleada para definir la invención corresponde al uso de la cápsula y no es una característica técnica de la invención, se sugiere al solicitante excluir este tipo de expresiones del capítulo reivindicatorio.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-028388

Respuesta Acción Oficial Art 45

Mayo 2, 2017

Pagina 2 de 9

Las reivindicaciones 1, 5 y 8 no son admisibles porque una reivindicación se debe definir la materia a proteger por sus características técnicas esenciales y el uso de las expresiones “en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se preparan sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se preparan en una condición que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico”.

2. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de presentación de la solicitud de prioridad más antigua: 15 de julio de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2010107404	“Stable pharmaceutical combinations”	23/septiembre/2010
D2	Articulo	“FDC of montelukast with levocetirizine: focus on bilayer technology”	agosto 2009
D3	WO 2010038240	“Pharmaceutical composition comprising nimesulide and levocetirizina”	08/abril/2010

El documento D1[1] divulga una composición farmacéutica estable que comprende montelukast sódico y levocetirizina dihidroclorhidrato que superan los problemas de estabilidad entre los materiales de la composición farmacéutica (Págs. 7 y 8).

El documento D2[2] divulga que los comprimidos bicapa de montelukast con levocetirizina son más estables, en comparación con los comprimidos tipo matriz, por lo que recomienda preparar una tableta bicapa.

El documento D3[3] revela un procedimiento para la elaboración de una cápsula que contiene una tableta bicapa de nimesulide y levocetirizina (reivindicación 15).

Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas estables que comprende montelukast sódico y levocetirizina dihidroclorhidrato.

Sin embargo, el documento D2 revela que los comprimidos bicapa de montelukast con levocetirizina son más estables, en comparación con los comprimidos tipo matriz, por lo es recomendable preparar una tableta bicapa y el documento D1 revela que el comprimido se puede elaborar mediante la compresión por separado de las capas de montelukast y levocetirizina.

El documento D3 revela un procedimiento para la elaboración de una cápsula que contiene una tableta bicapa de nimesulide y levocetirizina.

Conclusión

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

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 14-028388
Respuesta Acción Oficial Art 45
Mayo 2, 2017
Pagina 3 de 9

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2010107404	1 a 20	Nivel Inventivo
D2	Artículo	1 a 17	Nivel Inventivo
D3	WO 2010038240	18 a 20	Nivel Inventivo

II.- En contestación a las objeciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

1. De la solicitud de patente
Reivindicaciones (Art 30 D486, Art 22 PCT)

1.1. Reivindicaciones

Con el objetivo de superar las objeciones relativas a la patentabilidad de la presente invención contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se adjunta a la presente respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (1-15), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486. Advirtiéndole que el capítulo reivindicatorio modificado no incluye materia nueva.

1.2. Modificaciones del pliego de reivindicaciones

A continuación, se explicarán en detalle las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio que se presenta con esta respuesta:

- (a) En las reivindicaciones, se ha eliminado la expresión “para prevenir o tratar la rinitis alérgica y el asma”.
- (b) Con respecto a las expresiones de las reivindicaciones 1, 5, y 7 “en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se preparan sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se preparan en una condición que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico” (reivindicación 1); “en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contienen agua en una cantidad de 5% o menos” (reivindicación 5); y “en donde dicha capa de recubrimiento se prepara sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se prepara como recubrimiento de base acuosa que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico” (reivindicación 7).

Con respecto a dichas expresiones de las reivindicaciones 1, 5 y 7, el solicitante manifiesta que el contenido de agua o un solvente orgánico es una característica técnica esencial de la presente invención basada en nuestros comentarios incluyendo los Experimentos adicionales, que se indican más abajo.

En particular, para demostrar el significado técnico del contenido de agua en una cantidad de 5% o menos, se adjuntan a continuación datos experimentales adicionales.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-028388

Respuesta Acción Oficial Art 45

Mayo 2, 2017

Pagina 4 de 9

Específicamente, esta invención tiene mejores efectos en términos de mayor estabilidad y una tasa de desintegración mejorada al incluir el contenido de agua en una cantidad de 5% o menos.

1.3. Datos Experimentales Adicionales

La cápsula para formulaciones que comprenden Montelukast y Levocetirizina preparada en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 3 se almacenaron bajo condiciones de almacenamiento acelerado según las siguientes condiciones para medir los cambios en el contenido de Montelukast y Levocetirizina y las cantidades de sustancias relacionadas (impurezas).

(a) Condiciones de Análisis para el Montelukast y sus Sustancias Relacionadas

Columna: Zorbax SB-Fenil columna para HPLC (Agilent Zorbax) que tiene un tubo de acero inoxidable (diámetro interno de 4,6 mm x longitud de 25 cm) relleno con gel de sílice de diisopropilentil (tamaño de partícula 5 µm)

Eluyentes:

A - Agua destilada que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA)

B - Acetonitrilo que contiene 0,1% de TFA

[Tabla 1] Condiciones de Elución

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	60	40
20	10	90
30	10	90
31	60	40
35	60	40

Detector: detector de absorción UV (absorbancia a 238 nm)

Caudal: 1.5 mL/min

Temperatura de la columna: 25 °C

(b) Condiciones de análisis para la Levocetirizina y sus sustancias relacionadas

Columna: columna de Escudo de Simetría RP18 para HPLC (Waters) que tiene un tubo de acero inoxidable (diámetro interior de 4,6 mm x longitud de 25 cm) relleno con gel de sílice de octadecil de sililo (tamaño de partícula: 5 µm)

Eluyentes:

A - DW: Acetonitrilo: 10% TFA = 69: 30: 1 (v/v)

B - DW: Acetonitrilo: 10% TFA = 29: 70: 1 (v/v)

[Tabla 2] Condiciones de Elución

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0	100	0
2	100	0

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 14-028388
Respuesta Acción Oficial Art 45
Mayo 2, 2017
Pagina 5 de 9

30	25	75
40	100	0
50	100	0

Detector: detector de absorción UV (absorbancia a 230 nm)
Caudal: 1.2 mL/min
Temperatura de la columna: 30°C

(c) Resultados experimentales

Los cambios de las sustancias relacionadas con Montelukast, es decir, sulfóxido de Montelukast y cis-isómero de Montelukast, así como los cambios de las sustancias relacionadas con Levocetirizina A, B, y D se midieron y se muestran en la Tabla 3 y 4 a continuación, respectivamente.

[Tabla 3] Cambios en las sustancias relacionadas con Montelukast

Muestra	Inicial			Condición acelerada por 6 meses		
	Sulfóxido de Montelukast (%)	cis-isómero de Montelukast (%)	Total (%)	Sulfóxido de Montelukast (%)	cis-isómero de Montelukast (%)	Total (%)
Ex.1	0,01	0,02	0,03	0,09	0,03	0,15
Com. Ex.3	0,04	0,08	0,15	1,98	0,98	3,47

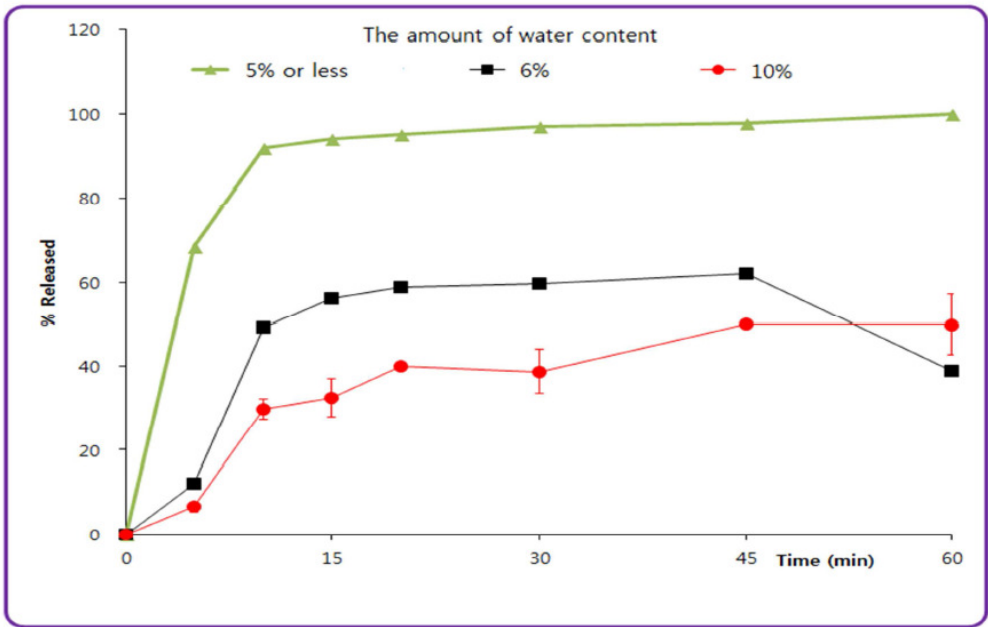
[Tabla 4] Cambios en las sustancias relacionadas con Levocetirizina

Muestra	Inicial				Condición acelerada por 6 meses			
	Sub. Rel. A (%)	Sub. Rel. B (%)	Sub. Rel. D (%)	Total (%)	Sub. Rel. A (%)	Sub. Rel. B (%)	Sub. Rel. D (%)	Total (%)
Ex.1	0,02	0,01	0,01	0,06	0,12	0,11	0,02	0,35
Com. Ex.3	0,03	0,04	0,12	0,19	0,97	0,76	1,79	4,96

(d) Resultados Experimentales Adicionales

Como se muestra en la Figura 1, la formulación de cápsulas que comprende dos capas separadas, una capa de Montelukast y una capa de Levocetirizina, que contiene agua en una cantidad de 5% o menos muestra una velocidad de desintegración rápida, mientras que las formulaciones de cápsulas comprenden dos capas separadas de una capa de Montelukast y Levocetirizina que contiene agua en una cantidad de 6% o 10%, muestran una velocidad de desintegración retardada.

[Fig 1]



2. Examen de Patentabilidad (Art 14. D486)
Nivel Inventivo

En su evaluación del nivel inventivo, el examinador considera que la presente solicitud se ve afectada por los documentos:

D1: WO2010107404

D2: Art de FDC

D3: WO2010038240

1) Esta Invención se refiere a “Una formulación de una cápsula que comprende dos capas separadas de: (1) una capa de Montelukast que comprende montelukast o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (2) una capa de Levocetirizina que comprende levocetirizina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina contienen agua en una cantidad de 5% o menos, y en donde dicha capa de Montelukast y dicha capa de Levocetirizina se preparan sin el empleo de agua o un solvente orgánico, o se preparan en una condición que sustancialmente no contiene agua o solvente orgánico; donde dicha capa de Montelukast o dicha capa de Levocetirizina se encuentra en la forma un comprimido”.

2) Las invenciones citadas

D1 describe un comprimido en capas que comprende mezclas de montelukast y levocetirizina como se muestra abajo. (véase las reivindicaciones 5 y 27 de D1).

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-028388

Respuesta Acción Oficial Art 45

Mayo 2, 2017

Página 7 de 9

*“5. Un proceso de fabricación de una composición farmacéutica según la reivindicación 4, caracterizado porque la última etapa del procedimiento comprende opcionalmente **alimentar dos mezclas separadamente** a una máquina prensadora de comprimidos **para obtener un comprimido en capas.**”*

*27. Una composición farmacéutica, preparada mediante el proceso de fabricación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque, la composición farmacéutica está en forma de comprimido convencional, comprimido recubierto con película, comprimido masticable..., caplet, **cápsula**, ... o polvo seco para preparar jarabe.”*

D2 describe que “Por lo tanto se recomienda preparar un comprimido bicapa” para mejorar e incrementar la estabilidad tanto del montelukast sódico como del diclorhidrato de levocetirizina. (véase la página 563 de D2).

D3 describe una composición en forma de un comprimido multicapa, más preferiblemente un comprimido bicapa que comprende nimesulida y levocetirizina. (véase las reivindicaciones 1 a 3 de D3).

Es decir, ni D1 ni D3 describe la formulación de cápsula de la presente invención que comprende dos capas separadas en forma de comprimido.

Además, como se menciona en la presente invención (véase la línea 29 en la página 2 a la línea 5 en la página 3), con respecto al el comprimido bicapa revelado en la invención citada, *“es muy difícil separar por completo el montelukast y la levocetirizina entre sí. Incluso en el caso de que se forme un comprimido bicapa, es imposible separar mecánicamente cada ingrediente activo completamente. Además, se requiere una máquina de comprimidos bicapa para fabricar dichos comprimidos”*.

Es decir, el comprimido de dos capas revelado en la invención citada no puede bloquear suficientemente la reactividad entre los dos ingredientes activos ya que los ingredientes no están completamente separados en el comprimido.

Especialmente, la presente invención muestra la reactividad minimizada entre los dos ingredientes activos y su estabilidad mejorada como se indica a continuación:

“La formulación de cápsula de la presente invención comprende montelukast y levocetirizina por separado en la cápsula dura, y por lo tanto separa completamente dichos dos ingredientes activos. Por lo tanto, la reactividad entre dos ingredientes activos puede minimizarse y mejora la estabilidad de la formulación, optimizando así la eficacia terapéutica. También es ventajoso porque el método analítico preexistente para la evaluación de la estabilidad dependiente del tiempo de una formulación única también se puede usar para la formulación inventiva, en lugar de Desarrollar un nuevo método analítico.” véase las líneas 20 a 27 de la página 11 del documento PCT/KR2012/005506)

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-028388

Respuesta Acción Oficial Art 45

Mayo 2, 2017

Página 8 de 9

En particular, los presentes inventores llevaron a cabo **Experimentos Adicionales** para demostrar el efecto de la presente invención.

En primer lugar, se compara la cápsula para formulaciones que comprende una capa de Montelukast y una capa de Levocetirizina en forma de un comprimido preparado en el Ejemplo 1 de la presente invención y el comprimido bicapa que comprende los dos fármacos preparados en el Ejemplo Comparativo 3 con respecto a Sustancias Relacionadas.

Como se muestra en las Tablas 3 y 4 de “3. Resultados Experimentales”, las formulaciones de cápsulas del Ejemplo 1 dieron lugar a aumentos insignificativos de las sustancias relacionadas bajo la condición de ensayo acelerado después de 6 meses, y así exhibieron una estabilidad de almacenamiento excepcionalmente buena. Por el contrario, el comprimido complejo del Ejemplo Comparativo 3 preparado como un comprimido bicapa, mostró un aumento de sustancias relacionadas en aproximadamente 14 veces a 23 veces o más bajo que la condición de prueba acelerada después de 6 meses.

En segundo lugar, se preparó la formulación que tenía la misma composición que en el Ejemplo 1, y el contenido de agua se ajustó a "5% o menos, 6% o 10%" secando y retirando agua si era necesario. (También se relaciona con “1. Claridad”)

El contenido de agua se midió mediante el método de valoración volumétrica, el método de medición de la humedad (método de Karl Fischer), el método de ensayo general en la Farmacopea Coreana, y se midió específicamente mediante un método de valoración directa utilizando metanol para la medición de la humedad.

Además, los presentes inventores realizaron el ensayo de disolución a 75 rpm usando SLS al 0,5%, basado en un método de paletas (jaula, n=3) de acuerdo con la Farmacopea Coreana.

Como se muestra en la Figura 1 a continuación, la formulación de cápsula en cuestión que comprende la capa de Montelukast y la capa de Levocetirizina que contiene agua en una cantidad de 5% o menos muestra una velocidad de desintegración rápida, mientras que las formulaciones de cápsulas comprenden una capa de Montelukast y una capa de Levocetirizina que contiene agua en una cantidad de más del 5% muestran una velocidad de desintegración retardada.

Además, se considera que este efecto de la velocidad de desintegración rápida se debe a la mejora en la estabilidad de aditivos tales como el desintegrante contenido en la formulación, ya que el contenido de agua se limita al 5% o menos.

Por lo tanto, la presente invención tiene mejores efectos en términos de estabilidad incrementada y una velocidad de desintegración mejorada, que no podría esperarse de D1 a D3.

Teniendo en cuenta que las nuevas reivindicaciones presentadas con esta respuesta

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-028388

Respuesta Acción Oficial Art 45

Mayo 2, 2017

Pagina 9 de 9

definen la materia que se desea proteger, siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción original, consideramos que se han superado las objeciones expuestas por el examinador, por lo que el capítulo reivindicatorio cumple con los requisitos de patentabilidad conforme lo establece el artículo 14 y demás afines de la Decisión 486.

III. SE ANEXA:

- (i) Nuevo capítulo reivindicatorio (1-15)

IV. PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que aquí se presenta, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior de la Judicatura

COD. 4134