

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 14-122562
Solicitud de Patente de Invención – Fase Nacional Titulada “TABLETA
ORODISPERSABLE DE SILDENAFIL Y METODO PARA PREPARAR LA MISMA”
Solicitante: LABORATORIOS LIOMONT S.A. DE C.V.
Nuestra Re: P2014/000022

RESPUESTA AL OFICIO No. 3683 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA DEL 2 DE ABRIL DE
2020
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. El Examinador considera que el pliego reivindicatorio modificado con ocasión del recurso de reposición presentado dentro de la presente solicitud no cumple los requisitos del Artículo 34 de la Decisión 486. Específicamente, ese Despacho considera que la divulgación inicial no consideró la estructura de la tableta compuesta por tres granulados, que es objeto de la Reivindicación 16 introducida en las modificaciones.

b. Ante esta observación, el solicitante acepta la posición del Despacho solo con el fin de facilitar el trámite de la presente invención. Por lo tanto, se solicita continuar el trámite con las Reivindicaciones a 1 a 15 presentadas ante ese Despacho el 3 de agosto de 2015.

2. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 15 carece de nivel inventivo en vista de los documentos D1 (EP1120120) y D2 (WO2011030351), citados dentro del trámite de oposición y considerados por ese Despacho dentro del estudio de patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 14 de la presente invención.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con esta conclusión y pongo a consideración de ese Despacho los siguientes argumentos que demuestran el carácter inventivo del procedimiento de la Reivindicación 15 de la presente invención.

En primer lugar, pongo de presente que el estudio de nivel inventivo de la Reivindicación 15 no identificó correctamente las diferencias existentes entre la definición de la Reivindicación 15 y la divulgación del documento D1; específicamente, en cuanto a las etapas de formación de un primer granulado, segundo granulado y tercer granulado. Debe notarse que el documento D1, en efecto muestra un proceso para la preparación de comprimidos que comprenden el principio activo sildenafil y algunos de los componentes incluidos en la tableta de la presente invención; no obstante, **D1 no refiere la formación de tres granulados en tres etapas diferentes** que implican también condiciones de mezcla particulares en cuanto a los ingredientes incorporados en cada etapa y sus proporciones.

Debe notarse que el documento D1 enseña un proceso que comprende dos etapas de mezcla y una etapa de compresión, en donde en la primera etapa se mezcla el componente activo, y en la segunda etapa de mezcla se incorporan los demás ingredientes a la mezcla inicial para finalmente conformar las tabletas por compresión. Específicamente, según los apartes citados por el Examinador para anticipar las etapas del procedimiento reclamado en la presente invención, las tabletas de D1 se preparan como sigue:

"[0046] La tableta intraoral que se desintegra rápidamente se puede preparar de tal manera que se mezclen un sacárido y un aglutinante con un inhibidor de la fosfodiesterasa GMP, luego se le añadan agentes de relleno, lubricantes, edulcorantes, colorantes, agentes desintegrantes, etc. usados convencionalmente; si es necesario, se mezcla con un disolvente orgánico, agua o un disolvente orgánico acuoso, se llena en un molde y se somete a un moldeo por compresión..."

A partir de la lectura del párrafo [0046] de D1 se entiende con claridad que la tableta de esa invención comprende una primera etapa de mezcla del ingrediente activo, y una segunda etapa de mezcla de dicha primera mezcla con los ingredientes adicionales, para luego someterse a moldeo por compresión. No se indica que se forme un primer granulado, un segundo granulado ni un tercer granulado en etapas diferentes, y mucho menos bajo las condiciones de distribución de los ingredientes en cada granulado tal y como se reclama en la Reivindicación 15 de la presente invención.

Cabe aclarar que cuando se mencionan las operaciones de granulado, D1 lo hace de manera general sin indicar la formación de uno, dos o más granulados. Cualquier interpretación de D1 en este sentido correspondería a una interpretación subjetiva de esa divulgación, ya que allí no se divulga explícita ni implícitamente tal característica.

“Ejemplo 1

[0088] En un mezclador, se mezclaron bien 50 g de sildenafil, que es un inhibidor de la fosfodiesterasa GMP de fórmula (III) y 228g de manitol. A esta mezcla se le añadió una solución acuosa de etanol en la que se disolvieron 2g de polivinilpirrolidona K30 en 15g de una solución de etanol al 5%, seguido de mezcla durante aproximadamente 3 minutos. El polvo húmedo mezclado resultante se sometió a un moldeo por compresión mediante un método mencionado en JP-A 8-19589 (la mezcla se llenó en un molde para el moldeo de tabletas del peletizador y al menos una superficie del polvo húmedo en el molde mencionado anteriormente se moldeó en una tableta mediante un molde de metal para el moldeo a través de una película que evita la adherencia), para fabricar tabletas donde cada tableta contenía 50 mg de sildenafil.”

Según el párrafo [0088] en D1 se mezcla inicialmente el sildenafil con manitol, y luego se incorporan otros ingredientes y se mezclan, formando un polvo húmedo el cual es finalmente sometido a moldeo por compresión. Evidentemente, allí no se describe que se forman granulados, mucho menos tres granulados independientes como si se realiza en el procedimiento reclamado por mi representada.

“[0090] A 280 g de la mezcla obtenida en el Ejemplo 1 se le añadieron 1,4 g de una hidroxipropilcelulosa poco sustituida y 0,1 g de estearato de magnesio, seguido de mezcla. La mezcla se sometió a formación de comprimidos mediante el mismo método que

en el Ejemplo 1, para dar comprimidos en los que cada comprimido contenía 50 mg de sildenafil.”

El párrafo [0090] de D1 indica que a la mezcla del ejemplo 1, es decir a la mezcla preparada antes del moldeo por compresión (polvo húmedo), se puede añadir hidroxipropilcelulosa y estearato de magnesio; tal preparación no anticipa de ningún modo la formación de granulados, menos aún de tres granulados independientes.

Ahora, ese Despacho cita el párrafo [0050] de D1 para anticipar la operación de formación de la tableta (etapa i) de la presente invención). En este párrafo también se puede comprobar que D1 no divulga un proceso en el que se formen tres granulados diferentes. Específicamente, este párrafo menciona:

“[0050] En la presente invención, se puede fabricar un comprimido intraoral que se desintegra rápidamente de tal manera que se mezcle un inhibidor de fosfodiesterasa GMP cíclico con un sacárido, se le añade además un aglutinante si es necesario, la mezcla se humidifica con un disolvente orgánico, agua o un disolvente orgánico acuoso y el polvo húmedo resultante se prepara en forma de comprimido seguido de secado.”

Así, los apartes de D1 citados en el Oficio, así como la lectura completa de este documento, permiten esclarecer que este no anticipa de ninguna manera las etapas tal y como se reivindican en la Reivindicación 15 de la presente invención. Se concluye entonces que las diferencias técnicas existentes entre el procedimiento reivindicado y el arte previo más cercano D1 no fueron correctamente identificadas en el Oficio, en donde tales diferencias radican en las etapas de formación de cada uno de los primer, segundo y tercer granulado y sus condiciones de mezcla en cuanto a los ingredientes presentes en cada granulado.

Con base en las mencionadas diferencias técnicas, para afectar el nivel inventivo del procedimiento reclamado por mi representada, un segundo documento del estado del arte deberá aportar una sugerencia clara que pudiese haber motivado al técnico medio, en el momento que la presente invención no se conocía, a modificar el arte previo más cercano con el fin de formar una tableta compuesta por tres granulados, que se producen en tres etapas independientes, tal y como se reclama en la Reivindicación 15. No

obstante, el documento D2 citado por ese Despacho no aporta tal sugerencia, de modo que a partir de este documento no habría sido obvio ni derivado de manera evidente el objeto de la Reivindicación 15.

Es preciso notar que el documento D2 no enseña ni sugiere de ninguna manera un método para elaborar una tableta con una estructura de tres granulados; este documento solamente refiere una tableta que comprende el principio activo sildenafil y los posibles excipientes, dentro de los cuales se mencionan aquellos incorporados en el procedimiento de la Reivindicación 15 de la presente invención. La divulgación general de los posibles excipientes a incorporar en la tableta de D2 no sugiere de ninguna manera incorporar tales excipientes mediante la preparación de tres granulados en etapas independientes, y menos aún los ingredientes específicos para cada uno de los granulados. Solo por citar un ejemplo, el Examinador refiere que D2 enseña el empleo de un agente deslizante; no obstante, mencionar de modo general que las composiciones de D2 pueden incluir tal agente deslizante, NO sugiere en lo absoluto que este ingrediente se deba incorporar en mezcla con un segundo granulado preparado previamente. Lo único que se infiere a partir de tal divulgación es que dicho ingrediente se puede emplear en las tabletas que comprenden sildenafil, pero no se puede anticipar en qué etapa del procedimiento se debe adicionar, y mucho menos se podría anticipar el efecto técnico de su específica selección e incorporación en un granulado específico. Del mismo modo, se podrían analizar uno a uno los ingredientes que convenientemente cita el Examinador, y no se encuentra en D2 sugerencia alguna sobre la etapa en la que se adiciona cada ingrediente en una tableta que comprende tres granulados. Cualquier conclusión contraria obedece a un análisis subjetivo del arte previo, el cual no está permitido en la evaluación del nivel inventivo de una invención.

En cuanto al método de elaboración que se muestra en D2, en efecto se hace referencia a la granulación en húmedo, entre muchas otras técnicas para la preparación de formas farmacéuticas; no obstante, debe notarse que los aspectos esenciales de la presente invención no radican en la técnica conocida de granulación en húmedo como tal sino en la formación de tres granulados en etapas separadas como bien se reclama en la Reivindicación 15; por lo tanto, son estas características técnicas las que deben evaluarse en cuando a su actividad inventiva y no el empleo de técnicas existentes para la formación de tabletas. Al respecto, pongo de presente que ninguna invención parte de la nada y es

necesario emplear técnicas conocidas para su desarrollo, no por ello se puede concluir que cualquier configuración de elementos conocidos sea obvia, ya que la invención se basa en dicha configuración y no en los elementos individuales. Así, el hecho que D2 mencione las técnicas de granulación, y que éstas hagan parte de los conocimientos generales de la técnica (Referencia bibliográfica 3 del oficio), no dice nada en cuanto a la formulación de las etapas en un proceso que implique la preparación de tres granulados tal y como lo desarrollaron los inventores de la presente invención.

Con base en las anteriores aclaraciones, respetuosamente solicito a ese Despacho reconocer que las características del procedimiento de la Reivindicación 15 no se enseñan ni se sugieren en ninguno de los documentos D1 y D2 por separado ni en combinación. Por lo tanto, el diseño de un proceso que involucra la formación de tres granulados con condiciones de mezcla de ingredientes particulares en cada granulado no es obvio ni se deriva de manera evidente a partir de dichos documentos.

Si bien se ha demostrado que D1 y D2 no aportan una motivación que lleve a desarrollar un proceso como el reclamado por mi representada, es preciso también tener en cuenta que el efecto técnico resultante de las características técnicas esenciales del procedimiento reclamado, no se podría anticipar a partir de la divulgación de los documentos citados por ese Despacho. Se debe considerar que el sabor del sildenafil es muy desagradable y el reto al desarrollar el procedimiento de la invención era enmascarar dicho sabor y obtener una tableta orodispersable. El realizar la fabricación de dicha composición a través de la formación de distintos granulados es parte fundamental de la composición farmacéutica, no se puede asumir como evidente la combinación de los activos y su adición secuenciada durante el proceso, ya que si se altera alguna de las proporciones o se modificar alguno de los pasos del proceso de fabricación, el resultado de dicho cambio daría como resultado un comportamiento distinto al deseado y por ende el efecto terapéutico se vería comprometido.

Ese Despacho debe considerar que el arte de formular un producto no puede ser considerado un acto de la obviedad ni de casualidad, es un acto que requiere aplicación del conocimiento, experimentación, reproducibilidad y comprobación y tratándose de un producto farmacéutico el reto es aún mayor, ya que, se requiere de la comprobación del efecto terapéutico. Durante el desarrollo de las tabletas de la invención, se probaron

distintos tipos y cantidades de agentes lubricantes encontrando que el estearato de magnesio era el que más interfería tanto en el sabor desagradable como en el tiempo de desintegración de la tableta en la cavidad bucal. También se probaron distintos materiales que permitieran recubrir al principio activo sildenafil, con el objetivo de retardar la percepción del sabor desagradable que este tiene sin tener resultados satisfactorios ya que no se enmascara el sabor desagradable y/o se retarda el tiempo de desintegración en la cavidad bucal. Los problemas anteriormente descritos se resolvieron solo hasta que se descubrió que era necesario elaborar **una composición farmacéutica que tuviera un agente edulcorante y un agente diluyente tanto de forma intragranular como extragranular**, por ello el proceso de fabricación se volvió de gran importancia, dado que la sola presencia del agente edulcorante no es suficiente para resolver el problema, **sino su disposición en la composición farmacéutica se vuelve de gran importancia y este se obtiene a través de la formación de los tres granulados**, además de proporcionar la desintegración idónea en la cavidad bucal.

Una vez establecidos los componentes, las cantidades y las condiciones de la composición farmacéutica, se corroboró, con un estudio de bioequivalencia, que la cantidad de sildenafil absorbida en cantidad y velocidad al producto de referencia. No obstante, la actividad inventiva de la presente invención no recae en la obtención de un comportamiento farmacocinético comparable a las tabletas del medicamento de referencia, **sino en la determinación de los componentes, cantidades y condiciones de obtención de una composición farmacéutica** que resuelva los problemas antes mencionados, así mismo la bioequivalencia sirve para demostrar que el producto es útil, seguro y eficaz para su uso.

Así entonces, el efecto técnico en cuanto al enmascaramiento del sabor del principio activo no pudo haber sido anticipado por el técnico medio a partir del arte previo citado o de los conocimientos generales en técnicas de granulación. Este hecho demuestra el carácter inventivo del procedimiento de la Reivindicación 15, como bien lo establece la jurisprudencia (Proceso 654-IP-2018). Dentro del mencionada Proceso, el Tribunal Andino de Justicia establece que para determinar si una invención se deriva de manera evidente del estado de la técnica, *“el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:*

- *“¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?,*
- *¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?, y*
- *¿de prever el resultado?*

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo”

Aplicando las anteriores preguntas al presente caso, se tiene que en efecto el técnico con conocimientos medios en la materia técnica podría haber planteado la necesidad de nuevas formas para preparar composiciones de sildenafil que permitan enmascarar su sabor; por lo tanto, la respuesta a la primera pregunta es afirmativa. La respuesta a la segunda pregunta, podría también ser afirmativa dado que el técnico medio podría haber desarrollado diferentes procesos, eventualmente incorporando específicamente los excipientes seleccionados por el solicitante (entre muchos otros farmacéuticamente aceptables disponibles en la técnica), en granulados independientes.

No obstante, de cara a la tercera pregunta, la respuesta es **negativa** toda vez que el técnico medio, a partir del arte previo, no podría haber anticipado con expectativa razonable de éxito que la selección específica de ingredientes, proporciones y su presencia en cada granulado, llevaría a enmascarar el sabor del principio activo sin comprometer la efectividad de este último.

Así entonces, la respuesta a las tres preguntas anteriores no es afirmativa, lo que lleva por lo tanto a reconocer la altura inventiva de la presente invención como lo establece la jurisprudencia.

Se ha demostrado entonces que las características técnicas de la presente invención no se enseñan ni se sugieren en los documentos citados, y que por lo tanto para el técnico medio no habría sido obvio ni se habría derivado de manera evidente el procedimiento reclamado en la Reivindicación 15. Asimismo, el arte previo ni la técnica en general permitía anticipar el efecto de incorporar tres granulados como lo reclama la invención representada. De esta manera se debe reconocer el nivel inventivo del procedimiento de la Reivindicación 15.

3. a. En el presente oficio técnico, ese Despacho no incorpora observaciones sobre la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 14, debido a que la Resolución No. 220241 ordenó en su Artículo 2 *“Regresar el expediente a la etapa procedimental correspondiente, para que se disponga lo relacionado con la práctica del examen de patentabilidad previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, con respecto de la materia reclamada en la reivindicación 15”*; no obstante, la mencionada Resolución, en su Artículo 1, resolvió *“Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 90979 del 29 de diciembre de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención”*. Así las cosas, ante la revocatoria de la Resolución en su totalidad, las Reivindicaciones 1 a 14 aún se encuentran en trámite y procede su defensa dentro del presente estudio de patentabilidad fundamentado en el Artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, respetuosamente reitero los argumentos presentados durante el trámite en favor de las Reivindicaciones 1 a 14. Los cuales demostraron con suficiencia que la divulgación general de los documentos D1 y D2 no lleva de manera obvia ni evidente a la tableta reclamada por mí representada.

Ese Despacho debe notar que, a partir del análisis técnico detallado de los documentos técnicos citados EP1120120 (D1) y WO2011030351 (D2), ninguno de estos describe una tableta orodispersable que comprende: a) 11 a 14% en peso del agente activo sildenafil; b) 55 a 65% en peso de manitol; c) de 13 a 17% en peso de crospovidona; d) de 3 a 5% en peso de polividona; y e) de 8 a 12% en peso de uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. Los documentos D1 y D2 de alguna forma describen las tabletas que se disuelven en la boca que comprende al activo sildenafil, manitol, crospovidona, polividona, **pero nunca describen una tableta con únicamente esos componentes y en esas proporciones**. Por ejemplo, la tableta del D1 comprende un 17.7% en peso del activo sildenafil, un 80% en peso de manitol, 0.71% en peso de polivinilpirrolidona y 0.49% de hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Ahora, los documentos citados muestran diferentes posibles combinaciones de excipientes, no obstante, no permiten concluir que una selección particular de los mismos llevaría una tableta con suficiente dureza y que no se desintegra en su empaque y durante su manipulación, y que a su vez conserve sus características de disolución que le permitan desintegrarse y disolverse en la boca sin necesidad de agua.

Es preciso aclarar que los efectos de la tableta orodispersable de la presente invención se deben al balance los componentes establecidos por los inventores y no por una obviedad que se expusiera en los documentos D1 y D2. Debe notarse que la presente invención difiere de D1 no solo en la incorporación de la crospovidona, sino también en los rangos de la composición de los ingredientes. Es preciso puntualizar que el documento D2 no menciona de ninguna manera que fuese deseable incorporar crospovidona en una tableta de sildenafil que también comprende povidona y mucho menos sugiere que tal combinación junto con el principio activo sildenafil, manitol y aditivos aceptables farmacéuticamente, dentro de los rangos de la composición reclamados, pudiesen resultar en una tableta que enmascara el sabor del principio activo sildenafil y que reduce el tiempo de desintegración de la tableta en la cavidad bucal.

Debe tomarse en cuenta que la sola divulgación de posibles composiciones que comprenden el principio activo sildenafil no resulta suficiente para afectar la actividad inventiva de la presente invención, sino que necesariamente debe tener una indicación clara que surja del arte previo y que motive al técnico en la materia a establecer componentes específicos y valores de la composición con el fin de resolver el problema técnico identificado. Así, en ausencia de tal motivación por parte de los documentos citados, no se encuentra un fundamento para desvirtuar la actividad inventiva de las reivindicaciones de la presente invención.

De igual manera, se debe considerar que el sabor del sildenafil es muy desagradable y el reto al formular la presente composición era enmascarar dicho sabor y obtener una tableta orodispersable. No se puede asumir como evidente la combinación de los activos, ya que, si se altera alguna de las proporciones, el resultado de dicho cambio daría como resultado un comportamiento distinto al deseado y por ende el efecto terapéutico se vería comprometido. Por lo tanto, no es posible afirmar que la composición de la presente invención corresponde a una alternativa a las tabletas descritas en el arte previo, ya que no el efecto de cambios en la formulación no se puede anticipar.

Al respecto reitero que el arte de formular un producto no puede ser considerado un acto de la obviedad ni de casualidad, es un acto que requiere aplicación del conocimiento, experimentación, reproducibilidad y comprobación y tratándose de un producto farmacéutico el reto es aún mayor, ya que, se requiere de la comprobación del

efecto terapéutico. Así, a partir de las enseñanzas generales del campo técnico, en el cual existen innumerables publicaciones de preparaciones farmacéuticas que enmascaran el sabor de principios activos, no es posible identificar específicamente una selección de componentes y rangos de composición y concluir que estos en particular son obvios o derivados de manera evidente de las enseñanzas previas. De nuevo, la formulación de un nuevo producto no es un proceso de selección arbitrario, y menos aún es posible anticipar qué combinaciones de componentes y en qué concentraciones se puede obtener una tableta que tiene propiedades de dureza adecuadas, que enmascara el mal sabor del principio activo y que no compromete su efectividad.

Como ya se ha explicado, dentro de la presente invención, una vez establecidos los componentes, las cantidades y las condiciones de la composición farmacéutica, se corroboró, con un estudio de bioequivalencia, que la cantidad de sildenafil absorbida en cantidad y velocidad se equipara con la del producto de referencia. No obstante, la actividad inventiva de la presente invención no recae en la obtención de un comportamiento farmacocinético comparable a las tabletas del medicamento de referencia, sino en la determinación de los componentes, cantidades y condiciones de obtención de una composición farmacéutica que resuelva los problemas antes mencionados, así mismo la bioequivalencia sirve para demostrar que el producto es útil, seguro y eficaz para su uso.

De nuevo, me permito manifestar que de conformidad con las disposiciones del Tribunal Andino de Justicia dentro del proceso 654-IP-2018, una invención tiene nivel inventivo si el técnico medio no hubiese podido anticipar el efecto técnico resultante de una característica técnica o conjunto de características técnicas. La tableta orodispersable de las Reivindicaciones 1 a 14 no es ajena a este análisis, toda vez que, si bien el técnico medio podría haberse planteado el problema técnico relacionado con nuevas formulaciones que enmascaran el mal sabor del sildenafil, y pudo haber eventualmente desarrollado una formulación como la de las Reivindicaciones 1 a 14, NO pudo haber anticipado que dicha formulación llevaría con certeza a enmascarar el sabor del principio activo sin comprometer su eficacia.

Por lo tanto, respetuosamente solicito a ese Despacho aplicar las disposiciones de la jurisprudencia al presente caso, y reconocer que a partir del arte previo citado no era posible, al momento que la invención no se conocía, anticipar el efecto técnico

de las tabletas desarrolladas por mí representada. Por lo tanto, las Reivindicaciones 1 a 14 sí son inventivas, contrario a lo afirmado por ese Despacho en la Resolución 220241, revocada en su totalidad.

4. Teniendo en cuenta que el solicitante ha atendido de manera completa al requerimiento, respetuosamente solicito se proceda a conceder la patente de invención a las Reivindicaciones 1 a 15, o a aquellas que ese Despacho considere cumplen los requisitos de patentabilidad en vista de las justificaciones aquí aportadas. En el evento de subsistir cualquier objeción, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirla.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. 135.799 del C. S. de la J.