

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: **Expediente Nº. 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. 89 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA DEL 6 DE ENERO DE
2021
(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. La reivindicación 2 no es concisa cuando menciona aditivos adicionales de manera genérica por su función: lubricantes, deslizantes, edulcorantes, saborizantes y colorantes. Se requiere especificar los aditivos por su nombre o fórmula química y restringir a una razonable generalización conforme al sustento descriptivo.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con la observación anterior debido a que la reivindicación 2 es una reivindicación dependiente de la reivindicación 1. En esencia este tipo de reivindicaciones puede comprender características **adicionales** a las definidas en la reivindicación independiente a la que hagan referencia, las cuales **no son limitativas** de las características esenciales de la reivindicación independiente. la Reivindicación dependiente 2 hace referencia al término “adicionalmente”, con ello se establece con total claridad que las características de esta reivindicación dependiente NO limitan las características esenciales; en otras palabras, este término hace referencia a un

complemento opcional no limitativo. Cuando se hace referencia a un ingrediente opcional se establece que el mismo NO es esencial dentro de la solución al problema técnico, de modo que tal ingrediente no debe limitar el alcance de la protección a modalidades particulares.

Dada la observación del Despacho, cabe resaltar que la definición de una invención se basa en el concepto inventivo de la misma; es decir, en las características técnicas que resuelven el problema técnico identificado por los inventores. Por lo tanto, los elementos que limitan el alcance de la protección son aquellos esenciales para resolver dicho problema y que constituyen el aporte del solicitante al campo técnico. En el presente caso, el problema técnico identificado es: cómo proporcionar tabletas orodispersables que enmascaren el sabor desagradable de los inhibidores de PDE-5, y presenten propiedades de dureza adecuadas para su empaque y manipulación?, y la solución al mismo está dada por la combinación de rangos de composición específicos del compuesto activo y los excipientes: manitol, crospovidona, y polividona, y la limitación en cuanto al porcentaje específico en peso total de la tableta que corresponde a aditivos aceptables farmacéuticamente, tal y como se reclama en la Reivindicación independiente 1. Debe notarse que la solución al problema técnico mencionado no recae en aditivos particulares, de manera que los mismos pueden variar, sin realizar ningún esfuerzo inventivo, bajo los conocimientos del técnico medio en formulación de tabletas orodispersables, siempre que los porcentajes de composición de la tableta así como los componentes: principio activo, manitol, crospovidona y polividona, se mantengan dentro de los rangos definidos en la Reivindicación independiente 1.

Con base en los anteriores argumentos, respetuosamente solicito se retire la observación planteada a la Reivindicación dependiente 2.

2. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de los documentos D3 (US20070031349) y D4 (WO2010130393). Según el Despacho la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en D3 consiste en establecer porcentajes en peso para los excipientes manitol, crospovidona y polividona; no obstante, no se evidencia un efecto asociado al incluir porcentajes en peso para los excipientes manitol, crospovidona y polividona, porque las tabletas reivindicadas presentan un perfil farmacocinético similar a las conocidas en D3. Sobre esta base, concluye que D4 ya revelaba porcentajes en peso para los excipientes

manitol, crospovidona y polividona en una tableta orodispersable; por lo tanto se considera obvia su incorporación en el documento D3, para llegar al objeto de la reivindicación 1.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con los argumentos presentados por el Examinador, y expongo las siguientes consideraciones que demuestran el carácter inventivo de la invención reclamada en la Reivindicación 1.

En primer lugar, ese Despacho debe notar que dentro de todo el documento D3 US20070031349 nunca se propone una formulación que comprenda sildenafil, manitol, crospovidona y polividona. Al respecto, el Examinador señala que dentro de la memoria técnica del documento se mencionan los excipientes manitol, crospovidona y polividona; sin embargo, la mención de estos excipientes se realiza de una forma discrecional, sin un sentido de conjunción para la obtención de una invención, por lo que se presume sólo la mención de estos como una mera mención al azar. Por otra parte, no existe evidencia de porcentajes usados dentro de las formulaciones descritas en los ejemplos, por lo que la deducción del uso de los excipientes junto con el sildenafil no es obvia ni evidentemente derivada del arte previo para un experto en la materia.

Así mismo, el documento D3 US20070031349 menciona una ventaja relativa a un perfil farmacocinético mejorado y efectivo aportado por la forma formulación descrita, haciendo alusión a lo descrito:

“[0057] La presente invención supera los problemas de las administraciones de la técnica anterior al proporcionar una formulación para administrar inhibidores de PDE5 rápidamente y lograr una rápida biodisponibilidad. Sin limitarse a la teoría, se cree que la administración bucal y/o sublingual del inhibidor de la PDE5 puede lograr parámetros farmacocinéticos más ventajosos que las dosis orales absorbidas únicamente a través del tracto gastrointestinal. Debido a la vía de administración, las formulaciones y los métodos de la invención logran un inicio de acción más rápido y AUC similares usando cantidades de dosificación menores del inhibidor de la PDE5 que las cantidades requeridas en las formas de dosificación oral sólidas convencionales.

[0058] Además, se cree que el perfil farmacocinético de las formulaciones de la invención es superior a las formulaciones de la técnica anterior en que se cree que el tiempo para alcanzar niveles efectivos en sangre disminuye, mientras que se cree que el AUC es igual o similar a fármacos de absorción gastrointestinal administrados en dosis

mucho más altas. Se cree que la liberación rápida del agente activo permite un rápido logro de niveles terapéuticos y una Tmax más rápida.

[0059] Por ejemplo, se cree que las formulaciones farmacéuticas son capaces de desintegrarse o dispersarse en la boca en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 segundos y el inhibidor de PDE5 se absorbe en el torrente sanguíneo de manera que los niveles terapéuticos se alcanzan dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 minutos. Preferiblemente, el inhibidor de la PDE5 alcanzará niveles terapéuticos en 3 minutos o menos. La invención abarca formulaciones farmacéuticas en las que se cree que el inhibidor de la PDE5 alcanza un Cmax de aproximadamente 5 µg/L a aproximadamente 60 µg/L en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos y un AUC de aproximadamente 10 µg/L a aproximadamente 200 µg/L.

[0060] En algunas realizaciones, se cree que el inhibidor de la PDE5 alcanza un Cmax de aproximadamente 200 µg/L a aproximadamente 400 µg/L en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos y un AUC de aproximadamente 4000 µg/L a aproximadamente 9000 µg/L. Se cree que las versiones de liberación extendida de esta realización logran un AUC de aproximadamente 8000 µg/L a aproximadamente 15.000 µg/L.

[0061] Se cree que las formulaciones de la invención tienen un efecto sistémico durante un período de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 24 horas. Preferiblemente, se cree que el efecto sistémico es de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 12 horas. Normalmente, se cree que el tiempo de aparición es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos. Preferiblemente, se cree que el tiempo de aparición es inferior a aproximadamente 10 minutos. Más preferiblemente, se cree que el tiempo de inicio es de aproximadamente 3 minutos.”

Sin embargo, todas las aseveraciones expuestas en D3 se realizan en forma de **suposición** sin presentar evidencia que demuestre que su invención proporciona dicho efecto. Un experto en la materia sabe que dichas afirmaciones no se pueden declarar si no se cuenta con un estudio clínico realizado, el documento D3 US20070031349 trata de justificar la falta de evidencia de un estudio clínico bajo el argumento de proporcionar una disolución rápida como lo muestra los siguientes párrafos:

“[0011] En algunas realizaciones, el componente de liberación rápida se desintegra en aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos. En algunas

realizaciones, el componente de liberación rápida se desintegra en menos de aproximadamente 5 segundos.”

“[0020] Los métodos y formulaciones de la presente invención administran eficazmente un inhibidor de la PDE5 en una formulación que se desintegra rápidamente por vía oral que proporciona una absorción bucal y/o sublingual sustancial de manera que se alcanzan rápidamente niveles en sangre eficaces a una dosis menor que la requerida en la técnica anterior.”

“[0038] En algunas realizaciones, el portador de desintegración oral de la invención es un portador capaz de formar un gel en forma de tira. El portador que se desintegra por vía oral debe ser capaz de desintegrarse en aproximadamente 0,5 segundos a 120 segundos desde el contacto con una superficie en la cavidad oral. Preferiblemente, el vehículo que se desintegra por vía oral es capaz de desintegrarse en aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 50 segundos. Más preferiblemente, el vehículo que se desintegra por vía oral es capaz de desintegrarse en menos de aproximadamente 5 segundos.”

“[0050] En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención están en formas de dosificación para aplicación directa en el área bucal, lingual o sublingual para lograr un inicio rápido. Cuando se aplica lingualmente (en la lengua), la forma de dosificación estimula la producción de saliva, mejorando así la rápida desintegración de la forma de dosificación y la disolución del inhibidor de la PDE5. Cuando se aplica por vía sublingual, la forma de dosificación se aplica directamente a la membrana absorbente en la parte inferior de la lengua. Por ejemplo, la forma de dosificación puede estar en forma de tira, neblina oral, partículas granuladas, goma de mascar, oblea / tableta liofilizada, pastilla, píldora, tableta, tableta de desintegración rápida, pastilla y similares que tienen las propiedades de desintegración discutidas anteriormente. Las formas de dosificación preferidas incluyen, pero no se limitan a tiras, neblinas orales, comprimidos que se desintegran rápidamente, obleas / comprimidos liofilizados y partículas granuladas.”

Como se puede observar en los párrafos anteriores, la invención del documento D3 US20070031349 propone de una forma subjetiva que a mayor velocidad de disolución mayor será la absorción del fármaco. Un experto en la materia sabe que esa afirmación es incorrecta debido a que la absorción de un fármaco no solo depende de la disolución de la forma farmacéutica, depende de distintos factores como la naturaleza del

principio activo, debido a sus características químicas, físicas y fisicoquímicas, la naturaleza de los excipientes, ya que estos son vectores para su administración y estabilidad, entre otros. Además, una sobreabsorción del fármaco puede causar el efecto “dose dumping”, el cual, es un fenómeno del metabolismo de los medicamentos en el que distintos factores pueden causar la liberación prematura y exagerada de un medicamento. Esto puede aumentar considerablemente la concentración de un fármaco en el cuerpo y, por lo tanto, producir efectos adversos o incluso toxicidad inducida por el fármaco. El efecto “dose dumping” se observa con mayor frecuencia en medicamentos que se toman por vía oral. Casi al mismo tiempo que los pacientes toman sus medicamentos, también pueden ingerir otras sustancias como comidas grasas o alcohol que aumentan el suministro de drogas. Las sustancias pueden actuar sobre la forma farmacéutica del fármaco para acelerar la liberación del fármaco, o pueden estimular las superficies absorbentes del cuerpo para aumentar la tasa de absorción del fármaco, por ello, resulta de gran importancia tener un perfil farmacocinético bien identificado como es el caso de la presente invención. Por lo tanto, en D3 no hay evidencia de que las ventajas planteadas sean reales y recaen solo en especulación.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto se puede afirmar que el vínculo entre el principio activo sildenafil y los excipientes manitol, crospovidona y polividona en el documento D3 US20070031349 **se establece de forma aleatoria, sin fundamento y sin descripción de una composición específica**, así mismo el efecto ventajoso proporcionado por la composición de la invención del documento D3 US20070031349 se establece bajo supuestos y sin evidencia de dicho efecto. Por lo tanto, a partir de este documento no se puede anticipar con expectativa razonable de éxito qué excipientes se deberían formular con el principio activo sildenafil ni en qué proporciones particulares, con el fin de lograr una composición como la reclamada en la presente Reivindicación 1.

En segundo lugar, el Examinador se cita el documento D4 WO2010130393, exponiendo que este divulga:

“El incluir porcentajes en peso para los excipientes manitol, crospovidona y polividona para obtener una composición en forma de tabletas orodispersables de 50mg, 100mg del principio activo, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a una tableta orodispersable de vardenafil, compuesto análogo del sildenafil, que comprende de 5 a 20% del principio activo y manitol 50% (párr. 72, 73), crospovidona 1% a 35%, 5% a 25% (párr. 71, 74), polividona 1% a 35%, 5% a 25% (párr.71,74). Además, se menciona que

las tabletas obtenidas tienen una dureza de 25 a 80 N, preferiblemente 35 a 70N, más preferiblemente 40 a 65N, en particular de 45 a 60N, una friabilidad de menos de 5%, preferiblemente menos que 3%, en particular menos de 1%.”

No obstante, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con la anterior observación, y en particular con la afirmación **“ya está divulgado en el documento D4”**, ya que a lo largo de todo el documento D4 no se describe alguna composición que comprenda sildenafil, incluso se hace la siguiente mención:

[pag. 18, línea 14 a 18] *“Finalmente, se ha encontrado que los comprimidos según la invención son ventajosamente adecuados para el tratamiento de pacientes intolerantes al sildenafil. El término "intolerancia" significa que **la ingesta de sildenafil está contraindicada para este grupo de pacientes** por razones médicas.”* (Énfasis añadido)

El Examinador expone que el vardenafil es un compuesto análogo del sildenafil; sin embargo, es un error afirmar que al ser un análogo tienen el mismo comportamiento físico, químico, fisicoquímico y farmacocinético, **un experto en la materia sabe que al ser moléculas distintas, cada principio activo tiene diferencias de disolución, absorción, distribución y metabolismo, además, un experto en la materia sabe que no se puede correlacionar y sustituir un fármaco en una misma composición farmacéutica sin evidencia científica como un estudio clínico que proporcione información sobre la seguridad, toxicidad, eficacia y estabilidad**. Además, las ventajas afirmadas en la cita [pag. 18, línea 14 a 18] solo son relacionadas a la intolerancia al sildenafil. Por lo tanto, la formulación y porcentajes descritos en el documento D4 WO2010130393 no pueden considerarse arte previo relevante para afectar la patentabilidad de la presente invención.

Por otra parte, el Examinador establece que los porcentajes de los excipientes en la presente invención ya habían sido revelados por el documento D4 WO2010130393, sin embargo, dentro de la memoria descriptiva de este documento se menciona lo siguiente:

[página 12, línea 23 a 41 y página 13, línea 1 a 6] *“El o los polímeros solubles en agua pueden incluir, por ejemplo, los siguientes polímeros: almidón, en particular almidón pregelatinado, carboximetilcelulosa (CMC, en particular sales de sodio y calcio), crospovidona, polivinilpirrolidona (povidona), acetato de polivinilo (PVAC). , polivinil alcohol (PVA), copolímeros de acetato de vinilo pirrolidona de vinilo (por ejemplo Kollidon ® VA64, BASF), polialquilenglicoles tales como polipropilenglicol o, preferentemente,*

polietilenglicol, polímeros co-bloque de polietilenglicol, en particular co-bloque polímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol (Pluronic ®, BASF) y mezclas de los polímeros mencionados. El polímero soluble en agua tiene preferiblemente un peso molecular medio ponderado (determinado mediante el método de dispersión de luz) de 1.000 a 100.000 g / mol, más preferiblemente de 4.000 a 70.000 g / mol, en particular de 5.000 a 50.000 g / mol. En el caso de los polialquilenglicoles, el peso molecular medio ponderado asciende preferentemente a 2.000 a 10.000 g / mol.

Ejemplos de alcohol de azúcar adecuados son manitol, sorbitol, xilitol, isomalt, glucosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos.

El componente (e) contiene de forma especialmente preferente uno o varios compuestos del grupo constituido por alcoholes de azúcar (especialmente manitol), acetato de polivinilo, copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polivinilpirrolidona y almidón (especialmente almidón pregelato).

En el comprimido bucodispersable según la invención, el componente (e) se utiliza habitualmente en una cantidad del 0 al 50% en peso, más preferiblemente del 1 al 35% en peso, en particular del 5 al 25% en peso, referido a el peso total de la tableta.”

Como se puede observar, la mención de estos excipientes se realiza de una forma discrecional, **sin un sentido de conjunción para la obtención de una invención**, por lo que se presume sólo la mención de estos como una mera mención al azar, además los porcentajes descritos en el documento D4 WO2010130393 son establecidos de forma general para todos los excipientes mencionados, no hay porcentajes específicos para cada uno de los componentes mencionados. El examinador deduce que el documento menciona el uso de 50% de manitol, sin embargo, el documento afirma que el porcentaje más preferido es de 5% a 25%, aun así, ninguno de los porcentajes descritos corresponde al descrito en la presente invención. Así mismo, los ejemplos descritos en el documento D4 WO2010130393 nunca se menciona el uso de manitol.

A la luz de lo anteriormente descrito y fundamentado se puede concluir que a partir del documento D4 WO2010130393 la invención reclamada en la Reivindicación 1 no resulta obvia ni se deriva de manera evidente; por lo tanto, este documento solo o en combinación con D3 no afecta la altura inventiva de dicha Reivindicación, y solicito respetuosamente a ese Despacho retirar el documento D4 del estudio de patentabilidad.

3. a. Ese Despacho reporta en el Oficio técnico que las etapas definidas en la reivindicación 15 de la presente invención están anticipadas por el documento D3 US20070031349 y el documento D5 WO2010130393, y expone que el documento D5 ya mencionaba las etapas de formar un primer granulado con material intragranular y un segundo granulado a partir de la mezcla del granulado anterior con materiales extra granulares, menos el lubricante. Asimismo, ese Despacho afirma que el documento D3 US20070031349 menciona que las tabletas de esa invención se preparan por medio de procesos conocidos según se divulga en la Farmacia de Remington.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con esta observación y expongo los siguientes argumentos que justifican su retiro.

Ese Despacho debe tener en cuenta que, tanto el documento D3 US20070031349 y como el documento D5 WO2010130393 únicamente hacen mención de operaciones unitarias, **sin establecer un orden específico de adición de excipientes, ni mencionar porcentajes de adición;** esto es, sin proporcionar una motivación para establecer una secuencia de etapas y las condiciones técnicas particulares de cada una de dichas etapas. Un punto a destacar es que ninguno de los documentos citados describe de forma específica el uso de **un mismo diluyente tanto de forma intragranular como de forma extragranular**, por lo que no existe motivación alguna para diseñar un proceso para tal fin. Asimismo el documento D5 WO2010130393 hace referencia a un principio activo **totalmente distinto a sildenafil;** un experto en la materia sabe que un proceso para la obtención de una composición farmacéutica que contiene un principio activo específico no puede ser trazable con la sustitución de dicho principio activo con otro. Los procesos divulgados en el documento D3 US20070031349 y el documento D5 WO2010130393 pueden coincidir en las operaciones unitarias empleadas, sin embargo, cada operación unitaria en un proceso específico cuenta con características distintivas como es el caso de la presente invención.

Es importante mencionar que no es objetivo de la presente invención proteger de forma general el proceso de obtención de tabletas orodispersables, sino obtener protección para un proceso específico tal y como se limita por las etapas y condiciones definidas en la Reivindicación 15, las cuales no se enseñan ni se sugieren en el arte previo citado por el Examinador.

Me permito exponer que para afectar el nivel inventivo del proceso reclamado en la presente invención, el segundo documento D5 debería aportar una clara sugerencia que llevase al técnico medio modificar los posibles procesos amparados por la divulgación de D3, de modo de precisamente se llegara a la propuesta del solicitante que implica la preparación de tres granulados bajo las limitaciones particulares de la Reivindicación 15. No obstante, el documento D5 no aporta tal sugerencia pues, como mencioné anteriormente, en primer lugar se dirige a la formulación de un principio activo distinto, específicamente se relaciona con la preparación de composiciones farmacéuticas estables de un compuesto inhibidor de los receptores de endotelina, y no con composiciones que comprenden un inhibidor de fosfodiesterasa 5, tal como el sildenafil; por lo que no aporta motivación alguna para combinar estas enseñanzas con las de arte previo relacionado con sildenafil. En segundo lugar no enseña ni sugiere que mediante la distribución de un edulcorante y un diluyente inter y extra granularmente en una tableta llevaría a mejorar la ingesta del medicamento sildenafil sin necesidad de líquidos, que es el problema técnico abordado en la presente invención. Adicionalmente, D5 busca proporcionar composiciones estables del principio activo, sin abordar de alguna manera los problemas relacionados con tabletas orodispersables en cuanto a la necesidad de una tableta que pueda ingerirse sin líquidos.

Por lo tanto, no existe en D5 ninguna sugerencia que lleve al técnico medio a precisamente preparar una tableta orodispersable de sildenafil que incluya un edulcorante de modo intra y extragranular, menos aún en las proporciones que se reclaman en la presente invención. Adicionalmente, el documento D5 no enseña ni sugiere ninguna formulación que precisamente incorpore los excipientes que se emplean en el proceso de la presente invención, mucho menos las etapas y cantidades en las que se incorporan en la tableta. Por lo tanto, no existe una indicación que surja del arte previo para modificar D3 y llegar a un proceso como el reclamado por Laboratorios Liomont; ante la falta de tal sugerencia no es obvio ni se deriva de manera evidente el proceso específico reclamado en la Reivindicación 15.

Por último, con base en la falta de una lógica técnica para desear modificar D3 de conformidad con las enseñanzas de D5, se concluye que citar el documento D5 como arte previo a la presente invención sólo es posible partiendo del beneficio ofrecido por la misma invención bajo estudio, buscando arte previo que relacione precisamente aquellos elementos que el Examinador identificó como diferenciadores de la invención

frente al documento D3. Por lo tanto, el análisis planteado en el Oficio técnico se realizó en retrospectiva, lo que no se permite en el estudio de nivel inventivo, y respetuosamente solicito el retiro de las objeciones planteadas.

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.