

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0001110

Solicitud de Patente titulada: "COMPOSICIÓN MEJORADA DE TENELIGLIPTINA Y METFORMINA Y PROCESO PARA PREPARARLA"

Solicitante: SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V.

Nuestra Re: P2019/000009

RESPUESTA AL OFICIO No. 8842 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DE FECHA 18 DE JUNIO 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. En cuanto a la claridad de las reivindicaciones, ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 1 carece de claridad por cuanto la frase "*para ser administrable oralmente como hipoglucémico*" hace referencia al uso que se le da a la composición.

b. En respuesta a esta observación, me permito aclarar que el objeto de la Reivindicación 1 no es el uso de la composición, sino la composición en sí debidamente caracterizada por sus componentes. Es preciso notar que la referencia al propósito de administración o funcionalidad de la composición como hipoglucémico, se da dentro del preámbulo de esta Reivindicación y no en su parte caracterizante; por lo tanto, la frase objetada se emplea en el preámbulo para indicar con precisión y claridad el objeto de la invención, acotando el campo de aplicación de la formulación farmacéutica en forma de comprimido. Lo anterior, de conformidad con la práctica de ese Despacho en cuanto al contenido del preámbulo de una reivindicación: "*El preámbulo indica cuál es el objeto de*

la invención, que suele coincidir con el título de la invención (aparato, proceso, composición, etc.) y las características técnicas conocidas en el estado de la técnica”¹

Así entonces, es claro que el preámbulo de la Reivindicación 1 no reclama “el uso de la composición” y por lo tanto las observaciones al respecto deben retirarse.

2. a. Ese Despacho considera que la Reivindicación 1 no es clara en cuanto a la definición de los componentes en el comprimido. Adicionalmente, sugiere incorporar los elementos de la Reivindicación 4 en la Reivindicación 1.

b. En atención a esta observación, informo que no se acepta la sugerencia del señor Examinador en cuanto a la incorporación de la Reivindicación 4 en la Reivindicación 1, teniendo en cuenta que tal modificación limitaría el alcance de la protección a la modalidad particular definida en la Reivindicación 4, lo cual resulta injustificado a la luz del concepto inventivo desarrollado por el solicitante. Debe notarse que dicho concepto inventivo radica en la incorporación de un lubricante y un aglutinante, como únicos excipientes presentes en el núcleo del comprimido, y así como la incorporación de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables molida a una granulometría menor de 300 micrones; por lo tanto, son estos elementos técnicos los que determinan el alcance de la protección y no modalidades particulares de reproducción del mismo.

Así, con el fin de mejorar la claridad en la definición de las características esenciales de la formulación, que corresponden al concepto inventivo antes mencionado, la Reivindicación 1 se ha modificado como sigue:

“1. Una composición farmacéutica mejorada en forma de un comprimido recubierto para ser administrable oralmente como hipoglucémico, que comprende en el núcleo la combinación de una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables con una cantidad terapéuticamente efectiva del antidiabético Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un aglutinante y un lubricante, y en donde la Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables se encuentra molida a una granulometría menor de 300 micrones.”

¹ [Instructivo para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, Numeral 2.6.2](#)

Así entonces, la nueva Reivindicación 1 presenta con claridad y concisión los elementos técnicos esenciales de la formulación, y solicito respetuosamente el retiro de las observaciones planteadas.

3. a. Ese Despacho considera que la frase “*cantidad terapéuticamente efectiva*” afecta la concisión de la Reivindicación 1. Adicionalmente, el Examinador manifiesta que la reivindicación 1 no es concisa porque: 1) no define los excipientes que hacen parte de la formulación; y 2) no se definen las proporciones o cantidades de cada uno de los agentes que la integran tanto principios activos como excipientes. Considera que la falta de una definición en este sentido abarcaría múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en el capítulo descriptivo.

b. En atención a las observaciones del Despacho, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo y expongo que, si bien una composición se debe definir en términos de los componentes esenciales y su composición, **las limitaciones del objeto a proteger deben basarse en los elementos técnicos esenciales que resuelven el problema técnico identificado por los inventores, es decir, el concepto inventivo**. Lo anterior, con el fin de evitar limitaciones injustificadas de dicho concepto inventivo a modalidades particulares de realización.

En el presente caso, como ya mencioné en el punto 2.b de este memorial, el concepto inventivo de la presente invención radica en la incorporación en el núcleo del comprimido de un lubricante y un aglutinante como **únicos excipientes** farmacéuticamente aceptables, así como la incorporación de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables molida a una granulometría menor de 300 micrones. Sobre esta base, resultaría injustificado limitar dicho concepto inventivo a excipientes y rangos de composición particulares, los cuales podrán variar bajo los conocimientos generales del formulador **siempre y cuando se mantenga** la condición en cuanto a un lubricante y un aglutinante como únicos excipientes presentes en el núcleo, y la granulometría en la que se incorpora la Metformina molida. Lo anterior es de gran relevancia en la práctica de patentes, ya que la definición de una invención mediante la limitación del concepto inventivo a modalidades particulares, dejaría por fuera de la protección otras modalidades de la invención, permitiendo a terceras partes reproducir el concepto inventivo desarrollado por el solicitante, sin infringir un eventual derecho de patente.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicito a ese Despacho el retiro de las observaciones, teniendo presente el concepto inventivo de la presente invención a la hora de evaluar la definición de los elementos técnicos que determinan el alcance de la protección.

4. a. Ese Despacho objeta las Reivindicaciones 11 y 12 por cuanto considera que la materia allí definida corresponde a un método de tratamiento y no a un objeto susceptible de patentabilidad tal como un producto o procedimiento, y sugiere el retiro de las mismas.

b. Informo que las Reivindicaciones 11 y 12 se retiran del pliego reivindicatorio con el fin de facilitar el trámite.

5. a. Ese Despacho objeta las Reivindicaciones 13 a 17 porque no presentan la secuencia lógica de pasos que comprende el proceso, incluyendo las condiciones de operación que lo caracterizan.

b. Respetuosamente discrepo del Despacho y expongo que el proceso reclamado en la anterior Reivindicación 13 ya menciona la secuencia lógica de pasos para preparar la formulación. Adicionalmente, en atención a la observación del Despacho, informo que la Reivindicación 13 (nueva Reivindicación 8) se modificó en el sentido de establecer con claridad la etapa de formación del núcleo, que da lugar a la composición reivindicada en la Reivindicación 1.

Así, específicamente, en la nueva Reivindicación 1 se establece la etapa de formación del núcleo que comprende las sub etapas de:

- *granular Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables previamente molida hasta granulometría inferior a 300 micrones, por malla de 0,5 mm, con una cantidad de entre 5% y 6 % de Povidona disuelta en alcohol etílico;*
- *secar el granulado;*
- *mezclarlo con una cantidad entre 0,1% y 1% de Estearato de Magnesio; y*
- *comprimir la Teneligliptina con la Metformina.*

Del mismo modo, las condiciones para la realización de cada etapa también se establecen con claridad, toda vez que se dan los componentes que intervienen en cada etapa, las condiciones de granulometría de la metformina previamente molida, la cantidad de povidona empleada, así como la cantidad de estearato de magnesio.

Las etapas y condiciones antes relacionadas son los elementos técnicos esenciales que resuelven el problema técnico identificado por el Solicitante, y por lo tanto corresponden al concepto inventivo desarrollado por éste. Ese Despacho debe notar que la definición de los elementos característicos de una invención está dada por el concepto inventivo correspondiente, esto con el fin de evitar limitaciones del alcance de la protección a formas de realización particulares amparadas por dicho concepto inventivo. En el caso del proceso reclamado en la presente invención, dicha definición se debe basar en el concepto inventivo desarrollado por los inventores, el cual radica en la formulación de un comprimido con Povidona y Estearato de Magnesio **como únicos expedientes en el núcleo, así como la incorporación de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables previamente molida hasta granulometría inferior a 300 micrones**; por lo tanto, cualquier limitación adicional es injustificada ya que correspondería a limitar el concepto inventivo a modalidades particulares. Tal limitación debe evitarse en el trámite de patentes ya que daría lugar a que terceros reprodujeran el concepto inventivo de la invención sin infringir un eventual derecho de patente.

Adicionalmente, informo que se retira la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva”, atendiendo así a las sugerencias del Despacho.

Cabe anotar también que la presente Descripción divulga de manera suficiente las formulaciones de la invención, mostrando mediante ejemplos la preparación de las mismas bajo los requerimientos técnicos que obedecen al concepto inventivo antes mencionado. Al respecto debe notarse que los ejemplos incorporados en la Descripción de una invención tienen como objetivo ilustrar la mejor forma conocida por el solicitante de llevar a la práctica la invención, y por lo tanto no deben interpretarse como limitativos del concepto inventivo de la invención; lo anterior, de conformidad con lo requerido por la Decisión 486, Artículo 28, literal e). Así, los ejemplos incluidos en la Descripción de la presente invención son meramente ilustrativos, y suficientes para establecer una generalización razonable limitada por los elementos que revisten el concepto inventivo de la invención. Solicito a ese Despacho tener presente que es materialmente imposible para

un solicitante presentar un ejemplo de realización por cada modalidad posible de una invención, y es por esta razón que el alcance de protección de una invención debe estar dado por el concepto inventivo de la misma.

En vista de las anteriores consideraciones y de las modificaciones realizadas a la nueva Reivindicación 8, la misma presenta de manera clara y concisa las características esenciales del método reclamado, las cuales además están enteramente sustentadas por la Descripción.

6. a. Ese Despacho considera que las Reivindicaciones 13, 15 y 17 comprende la preparación de la misma composición, sin que existan entre ellas diferencias sustanciales y por tanto se repite materia innecesariamente.

b. Me permito aclarar que las Reivindicaciones 13 y 15 (nuevas 10 y 12), aunque aparentemente comprenden las mismas etapas para la formación del núcleo, la forma en la que se llevan a cabo dichas etapas es diferente. En particular, la Reivindicación 13 (nueva 8) define la modalidad en la que se granula Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables y Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y la Reivindicación 15 (nueva 10) la modalidad en la que se granula Metformina con una solución aglutinante conteniendo Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables disuelta. Así, las Reivindicaciones 13 y 15 aunque refieren procesos para la preparación de la misma composición, dichos procesos revisten modalidades de preparación diferentes.

Por otra parte, informo que la Reivindicación 17 se retira del pliego reivindicatorio, removiendo cualquier posible defecto en cuanto a la concisión.

Adicionalmente, informo que se retiró la expresión “cantidad suficiente” de la Reivindicación 15 (nueva 10). Así, se atiende a cabalidad las observaciones planteadas por ese Despacho.

7. a. Ese Despacho considera que la Reivindicación 1 de la presente invención no cumple el requisito de nivel inventivo, frente a la divulgación del documento **WO2015/132679** del 11 de septiembre de 2021(**D1**).

b. Con el ánimo de presentar de manera más clara las características técnicas de la presente invención, y por ende mejorar la diferenciación de la presente invención frente al arte previo citado, se han enmendado las reivindicaciones de la presente solicitud, de la siguiente manera:

(i) En la Reivindicación 1 se incorpora la característica de la granulometría de la metformina menor de 300 micrones para la metformina molida, anteriormente reclamada en la Reivindicación 3;

(ii) En la Reivindicación 1 se indica con claridad que el núcleo es el que contiene los dos principios activos;

Las anteriores modificaciones presentan de manera más clara los elementos que representan el concepto inventivo de la presente invención, el cual ya he explicado en detalle en este memorial.

Ahora, presento los siguientes argumentos que demuestran, junto con las modificaciones realizadas, que la Reivindicación 1 de la presente invención es inventiva frente al documento D1:

Partiendo del documento **D1**, para el técnico en la materia no habría resultado obvio emplear metformina con una granulometría menor a 300 micrones en una composición farmacéutica en la forma de comprimido recubierto, cuyo núcleo contiene Metformina y Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como podrá observar el Examinador, en todos los ejemplos de la presente solicitud (Ejemplo 1 a Ejemplo 9) se utilizó la Metformina molida por Fitz Mil/ con malla 0.020 (0,5 mm) martillos adelante, a 4800 rpm, de modo que en todos los casos se utilizó Metformina con una granulometría menor a 300 micrones. Los efectos técnicos asociados con la granulometría corresponden a los valores de dureza (en KP) y friabilidad (en %) mencionados en las tablas presentes en cada ejemplo que, para una pronta referencia, muestran una dureza de aproximadamente 15 kp a 25 kp y una friabilidad de 0.1% a 0.2%. El soporte para los efectos técnicos mencionados se encuentra en la presente solicitud de patente (ver página 4 línea 23 a la página 5 línea 8), en donde se desprende que no es posible medir valores de dureza de comprimidos obtenidos con Metformina de mayor tamaño de partícula, como es el caso de 1000 micrones (malla 18, 1 mm), porque los comprimidos laminan, y la dureza obtenida es muy baja.

El solicitante manifiesta que cuando se intentó comprimir el granulado obtenido con Metformina, de una granulometría de 1000 micrones, estableciendo la comprimidora con parámetros normales de compresión, los comprimidos obtenidos **no tomaron dureza**; por lo tanto, utilizando experiencia galénica, disminuyó la velocidad de la

comprimidora para aumentar el tiempo de estadía del punzón sobre el granulado, y aumentó la fuerza de compresión, como resultado, se obtuvieron comprimidos de baja dureza. Al continuar disminuyendo la velocidad de la comprimidora y aumentando la fuerza de compresión, los comprimidos obtenidos no tomaron dureza y se laminaron. Esto significa que el granulado obtenido con la Metformina de ese tamaño de partícula tiene muy baja compresibilidad.

En este contexto, **D1** no enseña ni sugiere la granulometría menor de 300 micrones, por lo que la materia reivindicada en la presente solicitud de patente cumple con el requisito de actividad inventiva, pues para un técnico en la materia no habría resultado obvio ni derivado de manera evidente, en vista del estado de la técnica, el emplea metformina con una granulometría menor a 300 micrones en una composición farmacéutica en la forma de comprimido recubierto, cuyo núcleo contiene Metformina y Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Es preciso resaltar que las características técnicas esenciales de la presente invención, según se definen en la Reivindicación 1, resuelven los siguientes problemas técnicos:

i) la baja compresibilidad de la metformina clorhidrato al formularse con la teneligliptina.

Como se divulga en la descripción de la presente invención, utilizar la Metformina molida (es decir, granulometría menor de 300 micrones), mejora notablemente su compresibilidad, permitiendo a su vez optimizar las condiciones operativas. Los ejemplos muestran valores de aproximadamente 0.1% de friabilidad según USP General Tests and Assays <1216>.

En comparación, cuando los principios activos y excipientes se calibraron por malla 18 (1 mm según Estándares de los Estados Unidos), se mezclaron y granularon con una solución alcohólica de Povidona utilizando una rotogranuladora, al momento de comprimirlo con una comprimidora rotativa, el granulado presentó grandes inconvenientes de compresibilidad. Por lo tanto, los comprimidos obtenidos fueron altamente friables, tomaron muy baja dureza trabajando con elevada fuerza de compresión, y además decaparon (se abrían en láminas).

Al respecto, **D1** no hace referencia a una relación entre la granulometría de la metformina y la compresibilidad, por lo que con base en este documento, no es posible que el técnico en la materia predijera los efectos técnicos de la presente invención.

ii) la disparidad en la dosis de los principios activos, ya que cada dosis unitaria comprende un rango entre 10 mg y 20 mg de teneligliptina y un rango entre 500 y 2000 mg de Metformina clorhidrato.

En la descripción de la presente solicitud se menciona que los comprimidos obtenidos cumplieron perfectamente el ensayo de uniformidad de contenido de ambos principios activos, lo cual fue medido por HPLC.

En contraste, **D1** no anticipa un comprimido con un núcleo de metformina y teneligliptina, por lo que tampoco divulgan un problema de uniformidad de contenido de teneligliptina ni mucho menos la solución al mismo y, por ende, no se puede anticipar que emplear metformina con una granulometría menor a 300 micrones en una composición farmacéutica en la forma de comprimido recubierto, cuyo núcleo contiene Metformina y Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables, resolvería el problema de uniformidad de contenido de ambos principios activos.

iii) el comprimido no debe ser muy voluminoso como consecuencia de la elevada dosis de la metformina clorhidrato.

En la descripción de la presente solicitud (ver página 4 línea 23 a la página 5 línea 8), se explica que cuando se formula la metformina y la teneligliptina con cantidades variables de celulosa microcristalina o almidón pregelatinizado como diluyentes, croscarmelosa sódica como desintegrante, povidona (PVP) como aglutinante y estearato de magnesio como lubricante, a través de una granulación con una solución alcohólica de povidona (PVP) utilizando una rotogranuladora, el granulado presenta inconvenientes de compresibilidad y los comprimidos son altamente friables, presentan muy baja dureza trabajando con elevada fuerza de compresión y decapan.

Respecto de este problema, la descripción de la presente solicitud menciona:

*“Inesperadamente, se halló que, utilizando un solo excipiente, en este caso el aglutinante Povidona, disuelto en alcohol etílico, y granulando la mezcla de principios activos con dicha solución, previa molienda de la Metformina a polvo fino, (**granulometría menor de 300 micrones**) el inconveniente técnico fue salvado, **mejoró la uniformidad de contenido de la Teneligliptina y disminuyó el tamaño del comprimido**. Por medio de este proceso, **se logró aumentar la fuerza de cohesión entre las partículas** y por lo tanto **disminuir la tensión superficial entre las mismas** y como consecuencia **aumentar notablemente la compresibilidad del granulado**. Como consecuencia, **se obtuvieron mayores durezas a menores fuerzas de compresión.**” [Énfasis añadido]*

Así entonces, resulta absolutamente claro que el documento D1 no menciona ni sugiere la incorporación de metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables se realiza de forma molida a una granulometría menor de 300 micrones. Menos aún se podría anticipar el efecto técnico producido por esta condición técnica en la obtención de comprimidos de dureza aceptable y de menor tamaño. Por lo tanto, la Reivindicación 1, tal y como se modifica en esta oportunidad, no es obvia ni evidente a partir del documento D1.

Asimismo, las nuevas Reivindicaciones independientes 8 y 10 son inventivas frente al documento D1.

Por último, me permito presentar para la consideración de ese Despacho los resultados de pruebas técnicas desarrolladas por el solicitante (Anexo I), que corroboran la información ya aportada en la Descripción en cuanto a los efectos técnicos resultantes de la incorporación de Metformina o sus sales farmacéuticamente aceptables molida a una granulometría menor de 300 micrones. Específicamente, se muestra que se resuelve el problema técnico relativo al tamaño de un comprimido recubierto cuyo núcleo contiene Metformina y Teneligliptina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Teniendo en cuenta que las Reivindicaciones 1 a 11 que presento en esta oportunidad atienden a cabalidad a las observaciones planteadas por el Despacho en cuanto a la claridad, y que el documento D1 no enseña ni sugiere los elementos técnicos reclamados en la nueva Reivindicación 1, la presente invención cumple los requisitos de claridad de conformidad con el Artículo 30 de la Decisión 486 y de nivel inventivo estipulado por el Artículo 18 de la misma Decisión.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexo:

- **Nuevo Pliego Reivindicatorio** (El pago por reivindicación adicional a la número 10 ya se aportó durante el trámite)
- **Comprobante de pago por modificación voluntaria**
- **Anexo (I) - Ejemplos experimentales**