

135
H21

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SEÑORES

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-048944- -00011-0000
Fec: 2006-10-23 16:17:35 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 7

COD:08

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE N° **00-48944**

TITULO: NUEVA COMPOSICION FARMACEUTICA

SOLICITANTE: ORION CORPORATION

FECHA SOLICITUD: 29 DE JUNIO DE 2000

ASUNTO: CONTESTACIÓN A REQUERIMIENTO OFICIAL

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito doy respuesta a su auto notificado por estado de 15 DE JUNIO DE 2006, para el cual se presentó prórroga y vence 27 DE OCTUBRE DE 2006 y me permito presentar las siguientes aclaraciones:

Nivel inventivo:

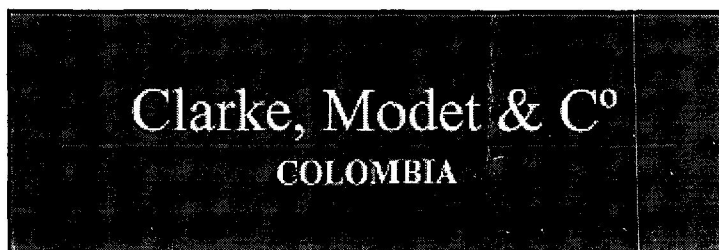
D1: AHTILA, S. et. al., Clin. Neuropharmacol., 18 (1995) 46.

D2: DELEU, D. et. al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273 (1995) 1323

D3: SMITH, L.A. et. al., Mov. Disord., 12(1997) 935.

D4: BURGUERA, J.A. et. al., Rev. Neurol., 28 (1999) 817.

Los documentos citados por el Examinador muestran el uso combinado de entacapona, levodopa y carbidopa, mientras que la presente invención se refiere a un **producto combinado** que comprende entacapona, levodopa y carbidopa contenida en una

~~st~~

forma de dosificación unitaria. Los documentos citados por el Examinador no muestran una composición oral sólida que comprenda a los tres ingredientes activos.

La simple mezcla de entacapona, levodopa y carbidopa resulta en una formulación insatisfactoria. Esto se muestra en las formulaciones 1 y 2 de la presente solicitud (ver el párrafo que va desde la página 12 línea 18 a la página 13 línea 11 del capítulo descriptivo). La etapa inventiva de la presente invención se basa en la elaboración de la composición sólida oral que comprende cantidades farmacológicamente efectivas de entacapona, levodopa y carbidopa, o sales o hidratos de las mismas farmacéuticamente aceptables, la cual es estable y proporciona una biodisponibilidad suficiente de los tres ingredientes activos.

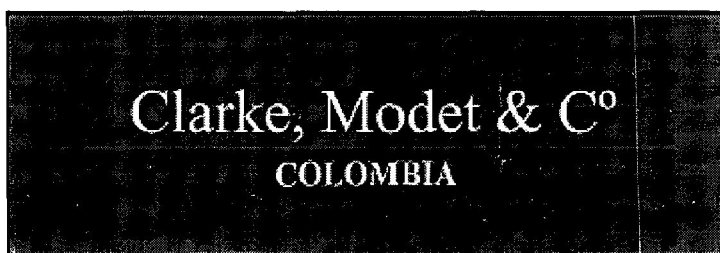
Como se explica más adelante, los documentos citados por el Examinador, solos o combinados no sugieren ciertas características detalladas en las presentes reivindicaciones e ignoran las complejidades asociadas con la elaboración de formulaciones de los tres ingredientes activos, como las desarrolladas en la presente invención.

Reivindicaciones 1 a 7

Para cualquier experto en el área es conocido que el proceso de elaborar nuevas composiciones farmacéuticas no es una simple rutina de combinar ingredientes activos a partir de composiciones conocidas para otros y esperar resultados satisfactorios totales. En vez de ello, el efecto de la combinación sobre las biodisponibilidades de los tres ingredientes activos fue impredecible. Ninguno de los documentos citados por el Examinador sugiere cómo los tres ingredientes activos pueden estar combinados dentro de una forma de dosificación unitaria que sea de una estabilidad o tamaño aceptable para la administración oral.

El solicitante encontró que los alcoholes de azúcar y/o almidón actúan sorpresivamente mejor que cualquier alternativa de excipientes que hubiera podido intentar usar en

137 p
~~137~~



composiciones de los tres ingredientes activos. Por ejemplo, el solicitante encontró que las composiciones de entacapona, levodopa y carbidopa son incompatibles con un gran número de excipientes como el dióxido de silicio coloidal, copolividona y excipientes de superficie activos tales como polietilenglicol, polisorbato y lauril sulfato de sodio. Estas incompatibilidades eran inesperadas, especialmente porque los ingredientes activos como tal han demostrado compatibilidad entre sí utilizando estudios microcalorimétricos y análisis químicos de productos de degradación. En contraste a los problemas de estabilidad encontrados con aquellos ingredientes alternativos, el solicitante encontró sorpresivamente que los alcoholes de azúcar y/o el almidón proporcionan composiciones con estabilidad aceptable.

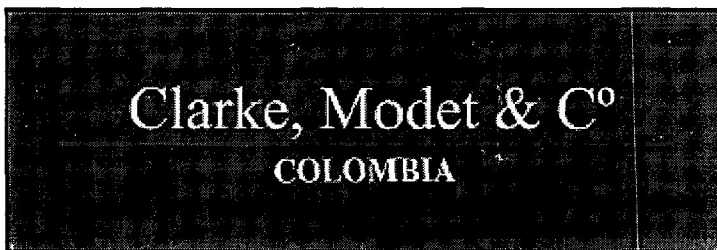
De esta manera, se muestra cómo las reivindicaciones 1 a 7 tienen actividad inventiva sobre los documentos citados por el Examinador.

Reivindicación 8

Una composición oral sólida estable que comprende entacapona, levodopa y carbidopa, y al menos un excipiente diferente de celulosa microcristalina se menciona en la reivindicación 8. Ninguno de los documentos citados por el Examinador sugiere elaborar dicha composición. En vez de esto, el citado arte previo en general ha sugerido más preferentemente el uso de cantidades de celulosa microcristalina que desestabilizarían las composiciones sólidas que comprenden entacapona, levodopa y carbidopa en una dosis unitaria.

Tal cual se explicó en la descripción de la invención, la co-formulación de cantidades sustanciales de celulosa microcristalina con entacapona, levodopa y carbidopa pueden desestabilizar la formulación en almacenamiento de largo tiempo. Esto sería sorpresivo para un experto en la técnica, dado el uso común de la celulosa microcristalina como un portador en formulaciones orales farmacéuticas. En contraste, con lo que la técnica anterior había sugerido, la invención tal como se reclama en la reivindicación 8, incluye aparte de la combinación de los ingredientes activos, al menos un excipiente diferente

138 #
~~118~~



de la celulosa microcristalina, en donde la composición es estable.

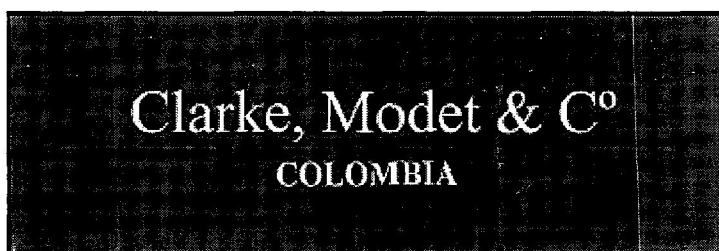
La reivindicación 8 reclama una composición estable de tres componentes que comprende al menos un excipiente diferente a la celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina es comunmente usada en un número de técnicas de granulación, incluyendo la granulación húmeda, y la cantidad de celulosa microcristalina puede ser tan elevada como hasta el 90% (ver Kibbe, A.H., ed., Handbook of Pharmaceutical excipients , 3a. edición, American Pharmaceutical Association, Washington D.C., 2000, p.102. Se incluye una copia de dicho documento.). En vista de su uso común en formulaciones orales farmacéuticas, fue sorprendente que la co-formulación de ciertas cantidades de celulosa microcristalina con los ingredientes activos de la invención pueda desestabilizar la formulación en el almacenamiento de largo tiempo, tal como encontró el solicitante. La reivindicación 8 reclama una composición estable que comprende el excipiente o excipientes mencionados, independientemente de la celulosa microcristalina.

De esta manera, se muestra cómo la reivindicación 8 tiene actividad inventiva sobre los documentos citados por el Examinador.

Reivindicaciones 9 a 11

Como se advirtió en la descripción, las absorciones de levodopa, carbidopa y entacapona en el tracto gastrointestinal son altamente variables. Las biodisponibilidades de levodopa y carbidopa varían ambas intra- e interindividualmente. Los expertos en el área entienden las dificultades asociadas con el ajuste de la absorción de tres diferentes ingredientes activos en una misma composición. Por ejemplo, no es inusual la disminución de la absorción de un ingrediente activo mientras que la de otro incrementa al mismo tiempo, en respuesta a los cambios hechos en la formulación. El diseño de formulaciones de combinación satisfactoria, resulta aún más complicado cuando se trata con ingredientes activos como los de la presente invención,

139 4
HFF



los cuales exhiben una alta variación de biodisponibilidad.

El solicitante ha estudiado extensamente las características de levodopa, carbidopa y entacapona, y encontró que la preparación de composiciones de las tres y las estructuras físicas resultantes de esas composiciones, pueden influenciar eventualmente las biodisponibilidades de los agentes activos en un huésped. Con relación a esto, el solicitante descubrió que un producto que comprende una porción sustancial de carbidopa separada de entacapona y levodopa permite un balance apropiado de la biodisponibilidad de los tres ingredientes activos. Dicha separación puede resultar a partir por ejemplo, de tener entacapona y levodopa en la forma de primeros gránulos y carbidopa en forma de polvo o en la forma de segundos gránulos.

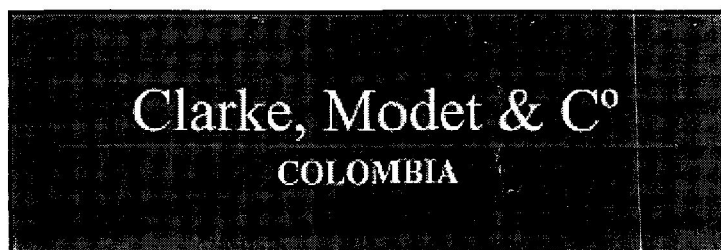
Ninguno de los documentos citados por el Examinador sugiere la separación de carbidopa de entacapona y levodopa en una composición de los tres. En dichos documentos tampoco se manifiesta haber reconocido las complicaciones asociadas con la combinación de los tres ingredientes activos en una composición unitaria, y ninguno de ellos sugiere medios adecuados para combinar los ingredientes activos en una composición de tamaño práctico y que contaran con estabilidad.

Como se demuestra arriba, las reivindicaciones 9 a 11 tienen etapa inventiva sobre los documentos de arte previo citados por el Examinador.

Reivindicaciones 12 a 15

Los métodos de preparación de composiciones sólidas orales que comprenden entacapona, levodopa y carbidopa se encuentran reclamados en estas reivindicaciones. Las etapas mencionadas del proceso producen una composición en donde una porción sustancial de carbidopa está separada de entacapona y levodopa. Como ya se explicó arriba en conexión con las reivindicaciones 9 a 11, los documentos citados por el Examinador no sugieren dichas composiciones. En consecuencia, los

140 p
f/fb



documentos citados por el Examinador no sugieren la preparación de dichas composiciones como se establecen en las reivindicaciones 12 a 15.

Por lo tanto, el solicitante concluye que las reivindicaciones 12 a 15 sí contienen etapa inventiva sobre los documentos citados de arte previo, puesto que en ningún momento la información existente en el estado de la técnica enseña un procedimiento para preparar un comprimido con los tres componentes activos y menos sugiere los pasos que deben seguirse para que dicho comprimido no sea inestable y las biodisponibilidad de todos los ingredientes activos sea satisfactoria.

Reivindicación 16

La composición reclamada en esta reivindicación comprende una composición que contiene entacapona, levodopa y carbidopa con un efecto terapéutico en el tratamiento del mal de Parkinson comparable al alcanzado con formulaciones separadas de entacapona y levodopa/carbidopa cuando se administran concomitantemente en las mismas dosis que en el presente producto combinado. Por lo tanto, los documentos citados por el Examinador no sugieren a dichas composiciones.

De esta manera, la reivindicación 16 tal cual es reclamada, sí contiene a la etapa inventiva de la presente invención, sobre los documentos citados por el Examinador.

Como se puede observar, existe una gran diferencia entre el estado de la técnica que forzaba al paciente a tomar al menos dos productos distintos (ver D1, página 48 Entacapona (Orion-Farmos) y levodopa/carbidopa (Sinemet CR), y la invención reivindicada que con una sola formulación garantiza contar con el efecto benéfico de los tres compuestos.

Ahora bien, contrario a lo argumentado por la Superintendencia de Industria y Comercio, la realización de una forma sólida que comprende los tres compuestos no puede deducirse de información donde se establece que se deben administrar dos

141 7
H/A

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

formas sólidas distintas debido a la no existencia de una forma sólida con los tres componentes.

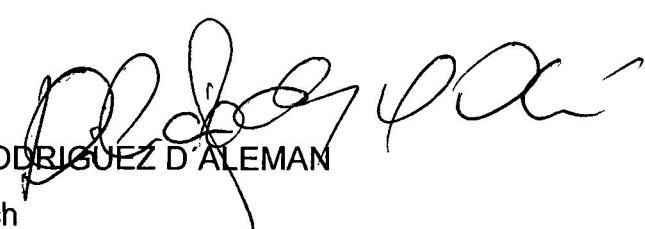
Retomando los lineamientos establecidos en el Manual Andino, de la información anterior es claro que la invención reivindicada supera dificultades técnicas reales que se presentaban al tratar de producir una sola forma sólida con tres compuestos que en general al ser combinados se desestabilizaban y no presentaban niveles de biodisponibilidad deseables.

Como se deduce de la información reportada en las figuras, existe un efecto inesperado y mejorado logrado específicamente mediante la formulación de la invención y en especial al producir una forma sólida donde la carbidopa está en un gránulo y entacapona/levodopa conforman un único gránulo. Contrario a esta estrategia, el estado de la técnica enseñaba a administrar dos formas sólidas en las cuales una de ellas comprendía entacapona y la segunda forma sólida que contiene levodopa- carbidopa.

En conclusión, con base a lo anteriormente expuesto, la invención tal cual se reclama sí posee etapa inventiva sobre los documentos citados de arte previo.

Agradezco continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,


DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

MRO/srch



142
375
SIN FECHA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 48944 realizado según el artículo 48 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 4-20
- . Ejemplos: folios 20-23
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: folios 24-26
- . Se reivindica prioridad, presentada en Finlandia el 30.06.99, bajo el número FI991485

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 13 de la presente solicitud, se refiere a una composición sólida oral que comprende entacapone, levodopa y carbidopa; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/195

Claridad de la solicitud

El art. 30 de la Decisión 486 establece que *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de claridad, de acuerdo con el art. 30 de la Decisión 486.

Evaluación de la unidad de invención

El Art. 25 de la decisión 486 dice *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención, contemplado en el art. 25 de la Decisión 486.

Es una invención

El objeto de la presente solicitud sí puede ser considerado una invención, de acuerdo al art. 15 de la Decisión 486.

143
49

Excepciones a la patentabilidad

El contenido de las reivindicaciones 1 a 13 de la presente solicitud no se encuentra comprendido dentro de las excepciones a la patentabilidad consideradas dentro del art. 20 de la Decisión 486.

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 10.08.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1		"Effect of entacapone a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carvidopa in volunteers"	02.95
2		"The effect of carbidopa and entacapone pretreatment and L-dopa pharmacokinetics and the metabolism in bloos plasma and skeletal muscle inbeagle dog: an in vivo microdialysis study"	06.95
3		"Entacapone enhances levodopa-induced reversal of motos disability in MPTP-treated common marmosets"	11.97
4		"Entacapone is useful as complimentary treatment with levodopa"	06.99

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El artículo 16 de la decisión 486 establece *"una invención se considerará nueva cuando no está comprendida dentro del estado de la técnica"*

Se realizó el estudio de novedad y comparando elemento por elemento de la presente solicitud, no se encontraron composiciones iguales a las de la presente solicitud, por lo tanto las reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de novedad de acuerdo con el art. 16 de la decisión 486.

144
H70

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

El estado de la técnica revela combinaciones de levodopa/carbidopa/entacapona, pero no las composiciones orales sólidas que permiten compatibilizar los tres principios activos en una composición unitaria, lo cual constituye una solución inesperada y nada obvia para una persona versada en la materia respecto a esta clase de composiciones.

En conclusión, las composiciones de las reivindicaciones 1 a 13 de la presente solicitud cumplen con el requisito de nivel inventivo, según el art. 18 de la decisión 486.

Evaluación de la aplicación industrial

El art. 19 de la Decisión 486 dispone *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido en la industria"*

De acuerdo a lo anterior, la presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial, de acuerdo con el art. 19 de la Decisión 486.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **CONCEDER** el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1-13 (folios 24-26) de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta el objeto de la presente solicitud, se cambia el título a "Composición oral sólida que comprende levidopa, carbidopa y entacapone"

CONCEPTO TÉCNICO Número 0059	Jefe de la División Nuevas creaciones	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------