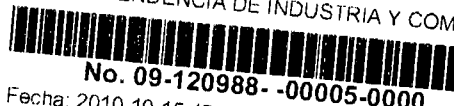


As. 111.541

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120988- -00005-0000

Fecha: 2010-10-15 17:22:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 9

Señora

**JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

**REFERENCIA:** Expediente No. 09 120 988  
**TÍTULO:** "FORMAS DE DOSIS MODIFICADAS DE TACROLIMUS"  
**SOLICITANTE:** PANACEA BIOTEC LTD.  
**TRÁMITE:** Respuesta a oposición de la sociedad LAFRANCOL S.A.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad PANACEA BIOTEC LTD., según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito de acuerdo con el artículo 43 de la Decisión 486, dar respuesta a la Oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL S.A., contra la patentabilidad para la concesión de la solicitud de patente de la referencia, según el requerimiento notificado por fijación en lista de fecha 23 de julio de 2010.

En respuesta a los comentarios del Señor Opositor, adjuntamos al presente escrito un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-26 reivindicaciones, el cual solicitamos sea tenido en cuenta por el Señor Examinador en su estudio. Este capítulo no amplía en ningún momento la materia divulgada inicialmente y encuentra entero sustento en la descripción. De igual manera, vale la pena resaltar que incluso cuando los documentos citados por el Señor Opositor, "The Merck Index" y EP 184162, mencionan el agente activo Tacrolimus, los mismos son completamente silenciosos en cuanto a formulaciones del activo que incluyan dos unidades de liberación, tal como reclamadas en las nuevas reivindicaciones. Por esta razón consideramos que estos documentos no son en ningún momento relevantes para evaluar los requisitos de patentabilidad a la presente solicitud.

Así, en vista de lo anteriormente expuesto, solicitamos al Señor Examinador se declare **INFUNDADA** la oposición y se proceda a **CONCEDER** el privilegio solicitado para la presente invención.

De la señora Jefe,

Atentamente,



**JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

Calle 70A No. 4-41

Bogotá

MXB/NFA

Anexo

M

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus caracterizada porque:

- comprende al menos dos unidades de dosificación en donde al menos una unidad de dosificación es una unidad de dosificación de liberación inmediata y al menos una segunda unidad de dosificación es una unidad de dosificación de liberación retardada
- dicha unidad de dosificación inmediata comprende una primera cantidad de Tacrolimus en una cantidad de 10% p/p a 70% p/p de la cantidad total de Tacrolimus; y
- dicha unidad de dosificación de liberación retardada comprende una segunda cantidad de Tacrolimus en una cantidad de 30% p/p a 90% p/p de la cantidad total de Tacrolimus, y al menos un material de liberación retardada

en donde la primera cantidad de Tacrolimus se libera en forma sustancialmente inmediata dentro de 0-2 horas, seguida por un intervalo de tiempo de aproximadamente 1-10 horas, durante el cual no se libera sustancialmente ninguna cantidad de Tacrolimus desde la forma de dosificación, después de lo cual se libera una segunda cantidad de Tacrolimus, en donde dicha segunda cantidad se libera inmediatamente dentro de 0-2 horas o sobre un período de 2-12 horas desde su tiempo de liberación.

2. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosificación cuando se prueba en un aparato USP Tipo II usando un método de cambio de pH, exhibe un perfil de disolución que sustancialmente corresponde a: más del 20% del Tacrolimus se libera en 0,5 horas; se libera 20-60% del Tacrolimus después de 4 horas; y se libera no menos del 70% del Tacrolimus después de 8 horas.

3. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el material de liberación retardada se selecciona del grupo que consiste de materiales entéricos, solubles en agua e insolubles en agua, recubiertos sobre la unidad de dosificación de liberación retardada.

4. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la unidad de dosificación de liberación

4

inmediata es una dispersión sólida de Tacrolimus en un vehículo soluble en agua recubierto o adsorbido en un material inerte seleccionado de cuentas, semillas granuladas, gránulos, pellets, partículas y tabletas de núcleo.

5. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la unidad de dosificación de liberación retardada es una dispersión sólida de Tacrolimus en un vehículo soluble en agua recubierto o adsorbido sobre un material inerte seleccionado de cuentas, semillas granuladas, gránulos, pellets, partículas y tabletas de núcleo que es recubierto además con un material de recubrimiento entérico.
6. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde el vehículo soluble en agua se selecciona del grupo que consiste de glicoles de polietileno, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon-caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, co-polímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, derivados de celulosa incluyendo hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas xantana y mezclas de los mismos, preferiblemente HPMC.
7. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, en donde la relación de peso entre tacrolimus y el vehículo soluble en agua está en el rango desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 1:10.
8. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la unidad de dosificación de liberación inmediata comprende al menos un surfactante hidrofílico y al menos un aditivo lipofílico.
9. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la unidad de liberación inmediata, la unidad de liberación retardada o ambas están recubiertas con un material formador de película seleccionado del grupo de polímeros solubles en agua o insolubles en agua y polisacáridos naturales, semi sintéticos o sintéticos.

10. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el material de recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste de polímeros celulósicos, polímeros y co-polímeros de ácido acrílico, polímeros y co-polímeros de vinilo y polímeros enzimáticamente degradables o sus mezclas, polímeros y co-polímeros a base de ácido maléico, derivados de polivinilo, zeína, laca, ésteres de celulosa, acetato-ftalatos de celulosa y etil celulosa.
11. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el material de recubrimiento entérico se selecciona del grupo que consiste de poliacrilamidas, derivados de ftalato tal como ftalato ácido de carbohidratos incluyendo acetato-ftalato de amilosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-tereftalato de celulosa, acetato-isoftalato de celulosa, otros éster ftalato de celulosa, éster ftalatos de celulosa, acetato-ftalato de hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropiletil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de metil celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, acetato-ftalato hidrógeno de polivinilo, acetato-ftalato de celulosa sódica, ftalato ácido de almidón; ftalato de otros compuestos incluyendo acetato-ftalato de polivinilo (PVAP); otros derivados de celulosa incluyendo acetato-succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCAS), carboximetil celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, alginatos, carbómeros, derivados de ácido poliacrílico, tales como co-polímeros de ácido acrílico y éster acrílico, ácido polimetacrílico y sus ésteres, co-polímeros de ácido poliacrílico metacrílico, co-polímeros de ácido metacrílico (por ejemplo, Eudragit L y Eudragit S), co-polímero de estireno-dibutil-ftalato de ácido maléico, co-polímeros de estireno y ácido maleico, laca, glicolato de almidón, poliacrilina, co-polímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido metacrílico) y sus mezclas.
12. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el material soluble en agua e insoluble en agua se selecciona del grupo que consiste de etil celulosa, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, derivados de celulosa seleccionados del grupo que consiste de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, hidroxietil celulosa, poloxámeros, estearatos de polietileno, poli-s-caprolactona, polivinilpirrolidona, co-polímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo, polímeros polimetacrílicos y alcohol polivinílico, óxido de polietileno y sus mezclas.

U

13. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el material de liberación retardada está en forma de una matriz y se selecciona del grupo que consiste de polímeros miscibles en agua, polímeros insolubles en agua, polímeros y co-polímeros basados en ácido acrílico y ácido metacrílico, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona y etil celulosa; aceites y materiales oleosos, gomas, hidrocarburos sustituidos o no- sustituidos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras.
14. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, es una unidad en forma de dosificación sólida oral, que comprende al menos una unidad de dosificación de liberación inmediata y al menos una unidad de dosificación de liberación retardada, en forma de gránulos, pellets, cuentas o mini-tabletas.
15. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la unidad en forma de dosificación sólida oral es una tableta, cápsula o saquito.
16. Un procedimiento para la preparación de la forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende los pasos de:
- a. formular una primera cantidad de Tacrolimus con uno o más excipientes para formar una unidad de dosificación de liberación inmediata;
  - b. formular una segunda cantidad de Tacrolimus con un material de liberación retardada para formar una unidad de dosificación de liberación retardada;
  - c. opcionalmente formular una tercera cantidad de Tacrolimus con un material de liberación retardada para formar una segunda unidad de dosificación de liberación retardada; e
  - d. incorporar todas las unidades de dosificación.
17. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación exhibe al menos uno de: (a) un perfil de liberación *in vitro* en donde 0-50% del total del fármaco se libera en 2,0 horas; 20-60% del fármaco se libera en 4 horas y no menos del 70% del total del fármaco se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio de pH; y (b) un perfil de plasma *in vivo* en donde la

relación pico-a-mínimo después de una sola dosis de administración oral varía desde 6,5 a 1,5.

18. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando se administra oralmente, una vez al día, provee una relación  $AUC_{0-inf}/AUC_{0-inf}$  de un producto de liberación inmediata administrado dos veces al día, que varía desde aproximadamente 0,9 a aproximadamente 3,0, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0.
19. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, la cual provee una concentración en el plasma a las 24 horas ( $C_{24}$ ) substancialmente similar al ( $C_{24}$ ) de un producto de liberación inmediata y al menos aproximadamente 1,3 veces; al menos aproximadamente 1,5 veces; al menos aproximadamente 1,8 veces que el de un producto de liberación prolongada.
20. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación exhibe al menos (a) un perfil de liberación *in vitro* en donde 0-50% del total del fármaco se libera en 2,0 horas; 20-60% del fármaco se libera después de 4 horas y no menos de 70% del total del fármaco se libera después de 8 horas, cuando se prueba por el método de cambio de pH; y (b) un perfil en el plasma *in vivo*, en donde la fluctuación de estado constante (Flux) se reduce en aproximadamente 40-70% de un producto de liberación inmediata o producto de liberación prolongada.
21. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el  $T_{max}$  de la primera unidad de dosificación varía desde aproximadamente 0,1 a 5 horas y el  $T_{max}$  de la segunda unidad de dosificación varía desde aproximadamente 3 a 10 horas.
22. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 50,0% p/p de Tacrolimus; (b) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 40,0%, p/p de surfactante hidrofílico; (c) entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30,0%, p/p de aditivo lipofílico; y (d) entre aproximadamente 1,0% y 30%, p/p de material de liberación retardada del peso total de la forma de dosificación.



23. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 50,0% p/p de Tacrolimus; (b) entre aproximadamente 0,01% y 50,0% p/p de un vehículo soluble en agua; y (c) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 30% p/p de material de liberación retardada del peso total de la forma de dosificación.
24. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 50,0% p/p de Tacrolimus; (b) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 40,0% p/p de vitamina E TPGS; (c) entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 30,0% p/p de aditivo lipofílico seleccionado de monooleato de glicerol o monolaurato de glicol de propileno; (d) opcionalmente entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10,0% p/p de hidroxipropilmetil celulosa; (e) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 30% p/p de material de liberación retardada seleccionado de co-polímero de ácido metacrílico o polímero de acrilato y (f) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 90,0% p/p de otros excipientes del total de la forma de dosificación.
25. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 50,0% p/p de Tacrolimus; (b) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 50,0% p/p de hidroxipropilmetil celulosa; (c) entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20,0% p/p de un surfactante seleccionado de lauril sulfato de sodio o sulfosuccinato de dioctilo sódico; (e) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 30% p/p de material de liberación retardada seleccionado de co-polímero de ácido metacrílico o polímero de acrilato; y (f) entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 30,0%, p/p, de otros excipientes del peso total de la forma de dosificación.
26. Una forma de dosificación de liberación modificada de Tacrolimus caracterizada porque:
- comprende al menos dos unidades de dosificación en donde al menos una unidad de dosificación es una unidad de dosificación de liberación inmediata y al menos una segunda unidad de dosificación es una unidad de dosificación de liberación retardada,

07

- dicha unidad de dosificación de liberación inmediata comprende una primera cantidad de Tacrolimus en una cantidad de 10% p/p a 70% de p/p de la cantidad total de Tacrolimus, vehículo soluble en agua o surfactante y opcionalmente, uno o más excipientes;
- dicha unidad de dosificación de liberación retardada comprende una segunda cantidad de Tacrolimus en una cantidad de 30% p/p a 90% de p/p de la cantidad total de Tacrolimus, un material de liberación retardada, vehículo soluble en agua o surfactante y opcionalmente, uno o más excipientes;

en donde dichas unidades de dosificación de liberación inmediata y retardada están en forma de dispersión sólida de Tacrolimus en dicho vehículo soluble en agua o surfactante recubierto o adsorbido sobre un material inerte seleccionado de cuentas, semillas granuladas, gránulos, pellets, partículas y tabletas de núcleo.