

Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
Bogotá, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-018953- -00008-0000

Fecha: 2012-08-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

Re.: Código 011 – 378 – 444
Expediente No. 11 – 18.953
Fase nacional de Solicitud de Patente PCT
VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL
Respuesta a la Oposición presentada
por Laboratorios Synthesis S.A.S.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Con el propósito de reclamar de una manera más clara la materia que mi representada desea proteger adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio.
2. La Reivindicación 17 ha sido modificada para incorporar las limitaciones de la Reivindicación 21, y la Reivindicación 20 se modifica para hacerla dependiente de la 17.
3. La sociedad opositora sostiene que la publicación WO2008/066900 (D1) revela una formulación la liberación modificada que comprende entre 30% y 70% de etiléster del ácido N-2(amino-4-(fluorbencilamino)-fenil) carbámico. Igualmente se argumenta que la publicación US 2007/0191351 (D2) describe una composición farmacéutica que produce una concentración sostenida de plasma de retigabina. Se alega que sería obvio para una persona ordinariamente vesada en la materia combinar las formulaciones de D1 con la concentración sostenida de D2 para disminuir los efectos secundarios inducidos por una sobrecarga de drogas.
4. D1 describe compuestos de Formula I, y actividad biológica de los compuestos. D1 describe que los compuestos revelados allí son análogos de retigabina, y tienen actividad como modulaciones de canal del potasio. En la pág. 2 líneas 10 a 12 D1 describe composiciones farmacéuticas de los compuestos revelados allí. D1 no describe ninguna

formulación de retigabina ni tampoco al perfil de la concentración sostenida de plasma para formulaciones de retigabina reclamadas en las presentes reivindicaciones.

5. D2 describe sales de varios compuestos de diazóxido como abridores de canal de potasio ATP, y formulaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto. D2 describe estudios de disolución *in vitro* para las formulaciones en la sección 3.4.2, pags, 39 a 40. D2 describe que las formulaciones de los compuestos allí descritos tienen una liberación sostenida *in vitro* de más de 2 a 24 horas. Sin embargo, D2 no describe ninguna formulación de retigabina; es más, D2 no sugiere el perfil de la concentración sostenida de plasma para formulaciones de retigabina que aquí se reclama.
6. Como ni D1 ni D2 describen formulaciones de retigabina o el perfil de la concentración sostenida de plasma para formulaciones de retigabina, una persona versada en el oficio no podría ser capaz de llegar a las formulaciones de retigabina reclamadas basado en la combinación de D1 Y D2. Es más, tal y como se describa en la presente solicitud, las formulaciones reclamadas presentan propiedades diferentes a aquellos formulaciones de liberación lenta o liberación retardada típicas.
7. Como es conocido para una persona versada en la materia, las formulaciones de liberación lenta o retardada se basan en retardar la velocidad de disolución o liberación del ingrediente farmacéutico activo (API por sus siglas en inglés) con el fin de retardar la entrega de porciones del API o de toda la dosis del API. El perfil de adsorción *in vivo* del API en tales formulaciones por lo tanto iguala a su perfil de disolución *in vitro*. La solicitud describe, en la página 4, línea 25 a la página 5, línea 2, propiedades de formulación de liberación lenta y/o retardada para dos formulaciones de morfina, Avinza® y Kapinol® (Kadian®). Como se describe, la disolución *in vitro* de Kadian® se completa aproximadamente al 100% en alrededor de 7 horas bajo condiciones que estimulan el fluido intestinal (por ejemplo, Ph 7.5). La disolución *in vitro* de Avinza® bajo estas condiciones se completa aproximadamente al 90% después de alrededor de 24 horas. De la misma manera, los perfiles de adsorción *in vivo* para ambas formulaciones igualan estas velocidades de liberación retardada.

8. Las formulaciones reivindicadas, sin embargo, exhiben características de adsorción *in vivo* muy diferentes comparadas con lo que se podría esperar sobre la base de sus perfiles de disolución *in vitro* bajo las condiciones intestinales simuladas descritas en la presente solicitud. Las formulaciones reivindicadas resultan en una liberación constante de retigabine donde aproximadamente 80% o más se disuelve en alrededor de 4-6 horas bajo condiciones intestinales simuladas. Sin embargo, los perfiles de adsorción *in vivo* según lo medido por las concentraciones de plasma de retigabina muestran que las concentraciones máximas de retigabina se observan bien después de su liberación pico y se mantienen a un nivel significativo de plasma durante al menos aproximadamente 4-8 veces más tiempo que lo que sería de esperar (página 5, líneas 3-11 y Ejemplos IV y V). La administración *in vivo* de una formulación reivindicada muestra un perfil de adsorción sostenido que alcanza su máxima concentración aproximadamente 24 horas después de su administración, o más de 18 horas después de la disolución *in vitro* (página 5, líneas 22-31). Esta falta de una correlación entre concentraciones de plasma de retigabina esperadas y observadas no podría haber sido predicha con base en los documentos citados. En razón de lo anteriormente expuesto, las formulaciones reivindicadas no son obvias frente a los documentos D1 y D2.
9. La sociedad opositora sostiene que la solicitud carece de aplicación industrial porque ciertas reivindicaciones están dirigidas a métodos de tratamiento. Con el presente escrito se acompañan las reivindicaciones modificadas 21 a 25.
10. Acompaño el comprobante de pago por concepto de diez y seis (16) reivindicaciones adicionales a partir de la número diez, Recibo No. 85406
11. Igualmente, acompaño el comprobante de pago por concepto de la tasa correspondiente a esta modificación, Recibo No. 85407

De Ustedes Atentamente,


LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
T.P. No 68.995 del C.S.J

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación modificada, que comprende:
cerca de 30-70% de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil) carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo;
cerca de 530% de una matriz de difusión de medicamento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), c
cerca de 1,0- 10% de un surfactante aniónico y
un polímero entérico,
dicha formulación farmacéutica produce una concentración plasmática sostenida de la mencionada retigabina después de la difusión a un sujeto durante 4-20 horas más que el tiempo requerido para la liberación *in vitro* de 80% de la mencionada retigabina.
2. La formulación de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el surfactante aniónico es dodecil sulfato de sodio o lauril sulfato de sodio.
3. La formulación de la reivindicación 1, que se caracteriza porque el polímero entérico se selecciona de entre ftalato acetato de polivinilo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), y un copolímero de dos o más de entre metilmetacrilato, ácido metacrílico, y acrilato de metilo.
4. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende cerca de 5-40% de un aglutinante.
5. La formulación de la reivindicación 4, que se caracteriza porque el mencionado aglutinante comprende celulosa microcristalina.
6. La formulación de la reivindicación 5, que se caracteriza porque el aglutinante además comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
7. La formulación de la reivindicación 5, que se caracteriza porque el aglutinante además comprende copovidona.
8. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende cerca de 0.5-1 0% de un desintegrante.
9. La formulación de la reivindicación 8, que se caracteriza porque el mencionado desintegrante comprende crospovidona.
10. La formulación de la reivindicación 9, que se caracteriza porque el mencionado desintegrante además comprende croscarmelosa sódica.
11. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende un lubricante.

- 5
12. La formulación de la reivindicación 11, que se caracteriza porque el mencionado lubricante comprende estearato de magnesio.
 13. La formulación de la reivindicación 1, que además comprende un deslizante.
 14. La formulación de la reivindicación 13, que se caracteriza porque el mencionado deslizante comprende bióxido de silicio.
 15. La formulación de la reivindicación 1, que se caracteriza porque la retigabina se administra en una dosis que oscila desde cerca de 5 mg hasta cerca de 500 mg.
 16. La formulación de reivindicación 15, que se caracteriza porque la retigabina se administra en una dosis que oscila desde cerca de 100 mg hasta cerca de 500 mg.
 17. Una formulación que comprende cerca de 30-70% de éster etílico del ácido N-(2-amino-4-(fluorobencilamino)-fenil) carbámico (retigabina), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, cerca de 5-30% de una matriz de difusión de medicamento, y un agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico, que se caracteriza porque el perfil de concentración plasmática frente a tiempo es sustancialmente plano durante un periodo prolongado que dura de cerca de 4 horas a cerca de 36 horas, y que se caracteriza porque la matriz de difusión se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, y un copolímero de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona.
 18. La formulación de la reivindicación 17, que además comprende producir una $C_{\text{máx}}$ de entre cerca de 100 ng/mL a cerca de 300 ng/mL, o un intervalo de confianza del 90% de la misma, en condiciones de ayuno, para una dosis de 200 mg.
 19. La formulación de la reivindicación 17, que además comprende producir un área bajo la curva concentración-tiempo ($ABC_{0-\infty}$) de entre cerca de 4000 a cerca de 10.000 ng*h/L o un intervalo de confianza del 90% de la misma para una dosis de 400 mg.
 20. La formulación de la reivindicación 17, que se caracteriza porque el agente para retardar la liberación en el ambiente gástrico comprende una cubierta entérica.
 21. Un uso de la formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 17 en la manufactura de un medicamento para tratar un trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso.

22. El uso de la reivindicación 21, que se caracteriza porque el mencionado trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso comprende un trastorno convulsivo.
23. El uso de la reivindicación 21, que se caracteriza porque la mencionada administración produce un efecto anticonvulsivo, relajante muscular, antipirético, analgésico periférico o anticonvulsionante.
24. El uso de la reivindicación 21, que se caracteriza porque el mencionado trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad del sistema nervioso además comprende un trastorno caracterizado por activación de los canales de potasio con puerta de voltaje.
25. El uso de la reivindicación 21, que se caracteriza porque la mencionada administración produce un aumento de la probabilidad de apertura del canal de los canales de KCNQ2/3 o en las corrientes neuronales M.
26. El uso de la reivindicación 21, que se caracteriza porque el medicamento es para administración una vez al día.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0085407
		Bogotá D.C., Agosto 21 de 2012 - 16:29:15

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.					NI 800.098.704	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	492378493	21/08/2012	600.000.00	

*** Conceptos Pagados ***						
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO		Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		120.000.00		120.000.00	
						\$120.000.00
=====						

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-018953- -00008-0000
Fecha: 2012-08-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

8

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0085406
		Bogotá D.C., Agosto 21 de 2012 - 16:29:15

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.					NI 800.098.704
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	492378493	21/08/2012	600.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
16 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	480.000.00
				\$480.000.00
			=====	

SON: **CUATROCIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:  _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-018953- -00008-0000
Fecha: 2012-08-21 16:37:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8