



No. 03-009984- -00008-0000

Fecha: 2008-08-14 16:22:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 24

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03.009.984

**Solicitud de patente de invención titulada: "EL USO DE ANTAGONISTAS DE
RECEPTORES DE LA 5HT4 EN LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DE
CIERTAS CONDICIONES CARDIOVASCULARES"**

**Solicitante: LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE S.A.S.; SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION Y GLAXO GROUP LIMITED.**

Nuestra Ref.: P2003/000018

RESPUESTA AL OFICIO No.4657 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 101,
DE FECHA 4 DE ABRIL DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, 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 plazo legal de prorroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

228

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación original	Modificaciones
1-59	Eliminadas
60, 61 y 66 a 70	<u>Nuevas Reivindicaciones 1-7.</u> Se dirigen a composiciones caracterizadas por la cantidad del ingrediente activo en la composición y no por el uso. La cantidad del activo ha sido limitada a 80 mg de SB207266 o una sal del mismo.
61	<u>Nueva Reivindicación 2,</u> es dependiente del la Reivindicación 1 (Reivindicación original 60)
62-65	Eliminadas
71	<u>Nueva Reivindicación 8.</u> Constituye una modalidad de la invención, obtenida por un proceso de granulación húmeda. En ella se especifica la cantidad del compuesto SB207266 o su sal (10mg por 256.25 mg del peso de la tableta) y se indica la presencia de un excipiente insoluble de mayor proporción que es el fosfato di básico de calcio. Soporte se encuentra en los ejemplos 7 y 8 de la Descripción.
75, 77, 78, 79, 81, 82	Eliminadas
80, 83, 84	<u>Nuevas Reivindicaciones 13-15.</u> Se adiciona la expresión obvia: un diluyente de mayor proporción que es fosfato di básico de calcio.
---	<u>Nueva Reivindicación 16:</u> Dirigida a una composición en donde se especifica que el fosfato di básico de calcio, se encuentra en una cantidad de al menos 128.5 mg por 256,25 mg del peso de la tableta). Soporte se encuentra en el Ejemplo 7 en la Descripción.
86, 88, 90, 93	<u>Nuevas Reivindicaciones 18, 20, 22 y 25.</u> Fueron modificadas para indicar los rangos de peso de ciertos ingredientes, por cada 256.25 mg que corresponde al peso total de la tableta. Soporte se encuentra en los Ejemplos 7 y 8 de la Descripción.
105 y 105	Eliminadas
103 y 104	Eliminadas
67 y 97	<u>Nuevas Reivindicaciones 4 y 29</u> se eliminó el término aproximadamente.

\$ 294

107	Nueva Reivindicación 35, dirigida a un proceso, ha sido modificada para coincidir con la Reivindicación independiente 8. Soporte se encuentra igualmente en los Ejemplos 7 y 8.
115	Eliminada
--	Reivindicaciones 44, 45, 46 nuevas dirigidas a procesos, basadas en los Ejemplos 7 y 8.
117	Nueva Reivindicación 47
118	Eliminada

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1-59 no son patentables porque se refieren a usos y que las Reivindicaciones 60-70 se encuentran caracterizadas por su uso.

b- i) En cuanto a las Reivindicaciones 1-59, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que estas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio adjunto.

ii) En cuanto a las Reivindicaciones 60-70 (nuevas Reivindicaciones 1-7), difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, por cuanto dichas reivindicaciones reclaman composiciones caracterizadas por la cantidad del compuesto SB207266 o una sal del mismo, presente en la mezcla, y no mediante su uso como lo indica equivocadamente el Examinador. Así pues, las Reivindicaciones en mención se encuentran definidas por sus características y por lo tanto me permito insistir en ellas, tal como se leen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 61 repite la materia reclamada en la Reivindicación 60.

b- La nueva Reivindicación 2 (61 original) reclama la sal clorhidrato del compuesto SB207266, mientras que la Reivindicación 1 (original 60) reclama únicamente la base libre. Es decir, aunque relacionadas, cada una de las reivindicaciones en mención se dirige a un objeto diferente. Ahora bien, para mayor claridad la Reivindicación 2 (61 original) es ahora dependiente de la Reivindicación 1 (60 original).

4/295

4. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 71 y 118 que reclaman composiciones, se encuentran caracterizadas por su proceso de manufactura. De la misma manera, el Examinador argumenta que la Reivindicación 117, dirigida hacia un proceso, se encuentra caracterizada por un compuesto. Adicionalmente, el Examinador objeta que las Reivindicaciones 71-104 sean independientes, cuando éstas reclaman la misma materia de la Reivindicación 60. Por último el Examinador indica que las Reivindicaciones 105 y 106 no pueden hacer referencia a los ejemplos.

b- i) En primer lugar, debo aclarar que la Reivindicación 8 (original 71), se encuentra relacionada con la Reivindicación 1 (antigua 60) pero se diferencia en los aspectos que se mencionan a continuación:

La Reivindicación 1 reclama una composición que comprende 80mg del principio activo, mientras que la Reivindicación 8 reclama una composición similar, pero con la condición que es obtenida por un proceso de vía húmeda y que además ahora incluye el siguiente texto:

-el SB207266 o su sal se encuentra presente en una cantidad de al menos 10 mg por 256.25 mg del peso de la tableta (medido como base libre). Soporte de lo anterior se encuentra en los Ejemplos 7 y 8 de la Descripción (la menor potencia en estos ejemplos es 10 mg/256.25 mg del peso total de la tableta);

-los ingredientes que se granulan incluyen un “excipiente insoluble de mayor proporción (el diluyente mayor) el cual es fosfato di básico de calcio”. Soporte para la presente composición se encuentra en la Tabla del Ejemplo 7, junto con la página 82, línea 8, que contiene la indicación del fosfato dibásico de calcio.

ii) En cuanto a la indicación del Examinador que la Reivindicación 8 (antigua 71) es una reivindicación de producto “caracterizada por el proceso para obtener la composición”, debo llamar respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el proceso de granulación por vía húmeda generalmente conduce a un pequeño grado de disolución de los ingredientes y forma enlaces o puentes entre las partículas intragranulares. Esto ocurre particularmente para la sal clorhidrato de SB20726, la cual es altamente soluble en el solvente de granulación acuoso y que se puede disolver parcialmente durante la granulación húmeda, actuando así como su propio aglutinante interno. Por lo tanto, una composición preparada mediante un método de granulación determinado, incluye implícitamente las características de

296
f

puentes/uniones del tipo de granulación húmeda, del “producto” nuevo. Por lo tanto, este tipo de caracterización debe ser admisible en la Reivindicación 8.

iii) Por otra parte, las Reivindicaciones 105, 106 y 118 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iv) Se incorporaron las reivindicaciones 44 a 46 dirigidas a procesos, en donde se definen las especificaciones del material empleado como diluyente mayor. Estas Reivindicaciones que definen el proceso de la Reivindicación 35 mediante la indicación de características adicionales de los ingredientes empleados, son totalmente aceptables, pues dichos ingredientes constituyen elementos técnicos del proceso de granulación húmeda, que contribuyen a la consecución del resultado final esperado. De cualquier forma, siendo que las características técnicas del proceso han sido definidas en la Reivindicación 35, las reivindicaciones dependientes que especifican ciertas características de los ingredientes y que complementan la caracterización previa, son completamente claras y por lo tanto admisibles.

5. a- El Examinador anota que las patentes US5998409 (D1) y el libro de texto: “Remington: The science and practice of pharmacy” (D2), afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela composiciones farmacéuticas para administración oral que anticipan las composiciones de las Reivindicaciones 60-78, 81-94 y 100-102 de la presente solicitud. Las composiciones de D1 comprenden generalmente el compuesto SB207266 y excipientes tales como glicolato de almidón, estearato de magnesio y celulosa, donde la cantidad del ingrediente activo se encuentra entre 0.05 mg y 1000 mg. De acuerdo con esto, el Examinador concluye que las reivindicaciones mencionadas no son nuevas.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D1 revela una composición farmacéutica (tabletas) igualmente útil para el tratamiento de trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, la única diferencia es que la presente invención emplea excipientes específicos tales como el fosfato dibásico de calcio y el hidrogenofosfato de calcio, que son equivalentes a los excipientes empleados comúnmente en el arte. Sin embargo, el Examinador concluye que las anteriores diferencias no proporcionan ningún efecto inesperado. En este sentido, el Examinador subraya que una persona versada en la materia a partir de la información de D1 hubiera estado motivada a obtener composiciones farmacéuticas adicionales, usando ingredientes y técnicas como las que se enseñan en D2.

298

b- i) En primer lugar, me permito subrayar que la nueva Reivindicación 1 reclama una composición farmacéutica que comprende específicamente una cantidad de 80mg de SB207266 (o su sal), medida como base libre. Las composiciones divulgadas en D1, no se dirigen exclusivamente al compuesto SB207266, si no que comprenden cualquier compuesto seleccionado dentro del amplio género de antagonistas tricíclicos de 5TH4, y que además pueden estar en una cantidad que puede variar entre 0.05 y 1000 mg. En ese sentido llamo respetuosamente la atención del Examinador al Manual Andino de Patentes (MAP), que establece que una expresión general NO destruye la novedad de un elemento específico que cae dentro de esta expresión.¹ Adicionalmente, el mismo MAP indica que para efectuar una objeción de novedad válida, el arte previo citado debe revelar explícitamente y sin ambigüedad la invención, incluyendo todos sus elementos técnicos.² Por lo anterior, las composiciones específicas de la presente invención (Reivindicaciones 1 y 2-7), que se limitan únicamente al compuesto activo SB207266, en una cantidad específica de 80 mg, son nuevas con respecto a D1.

ii) En cuanto a la objeción de nivel inventivo debo anotar la nueva Reivindicación 1 es inventiva sobre D1(US5.998.409), sola o en combinación con D2 (Remington, 19th edn, 1995) entre otras razones, porque:

a) No existen enseñanzas claras en D1 y/o D2, que motiven a una persona versada en el arte a usar específicamente una cantidad de 80mg, justamente del compuesto SB207266 en una tableta, cápsula o composición farmacéutica como las que se reclaman en la Reivindicación 1;

b) Los resultados alcanzados con las composiciones de la presente invención no podrían preverse a partir de las divulgaciones de D1 solo, o en combinación con D2. Las composiciones de la invención que proveen una dosis de mantenimiento de 80 mg /día de SB207266 por vía oral, han demostrado recientemente que incrementan la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF por sus siglas en inglés) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, mientras que en un estudio separado, el uso de dosis repetidas de 120 mg/día por vía oral, generó aparentemente ciertos efectos secundarios. Por lo tanto, las composiciones reclamadas que presentan una cantidad de 80mg de SB207266 y que han demostrado ser eficaces con una disminución de efectos secundarios, constituyen un verdadero aporte al estado de la técnica.

¹ OMPI. Manual Andino de Patentes. Sección 9.4.1

² OMPI. Manual Andino de Patentes. Sección 9.4.

iii) La evidencia más reciente del nivel inventivo de las composiciones de la invención, lo representa un artículo de Chris Berrie del 18 de junio de 2008, en donde se reporta la conferencia del 16 de junio de 2008 de J.K. Kjesus en la conferencia "Heart failure 2008, Milán", titulada "Piboserod (SB207266³) mejora la Función del Ventrículo Izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, el cual se adjunta al presente memorial (Anexo 1).

En dicho artículo se indica que para evaluar la seguridad y los efectos de piboserod sobre la fracción de eyección ventricular izquierda [LVEF] éste se evaluó frente a un placebo y se administro junto con terapias estándar optimizadas en pacientes con insuficiencia cardiaca estable (sintomática). Se evaluaron 137 pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) $\leq$ al 35%, los cuales fueron tratados durante 24 semanas, y su LVEF fue evaluada empleando resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés). Los investigadores trataron 70 pacientes con placebo y 67 pacientes con pibosterod de manera aleatoria; sin embargo, todos los pacientes recibieron terapias estándar optimizadas. Las dosis de pibosteroid fueron administradas incrementalmente de 20 mg a 40 mg hasta cumplir 2 semanas y con 80 mg de dosis de mantenimiento después de 4 semanas. A las 24 semanas, pibosterod causó un beneficio del 1.7% en el cambio de LVEF en comparación con el placebo (-0.3% vs 1.4%; $P=0.02$). Para un pequeño grupo que no recibió terapia beta-bloqueadora, el beneficio de pibosteroid resulto ser más evidente (2.7%; $P=0.15$). Otras ventajas fueron observadas para pibosteroid en relación con el índice de volumen sistólico final (-1.1 vs -4.2 mL/m²; $P=.0687$) y la presión sistólica (3.3 vs -1.4 mmHg $P=0.75$).

En la evaluación de seguridad para eventos adversos serios, los investigadores encontraron que el piboserod presentó 22 eventos en 17 pacientes, comparados con 7 eventos en 5 pacientes en el grupo del placebo, lo que constituye una diferencia significativa.

Los anteriores resultados confirman los resultados obtenidos en animales, que mostraron mejoras con pibosterod en la función ventricular izquierda (en pacientes con insuficiencia cardiaca).

Adicionalmente, en el documento "Tratamiento con pibosterod mejora la función sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica", cuyo resumen se adjunta al presente memorial (Anexo 2), se divulga la eficacia de composiciones que comprenden 80mg/día de SB207266

³ La Denominación Común Internacional (DCI ó INN en inglés) para SB207266 es Piboserod.

sobre la insuficiencia cardiaca. Este resumen también clarifica que el compuesto SB207266 corresponde a pibosterod.

iv) Por otra parte, los Ejemplos 1 y 2 junto con las figuras 1, 2, 3, 4A y B de la presente solicitud también sugieren algunas de las ventajas de la invención reclamada en la Reivindicación 1.

Estos ejemplos y figuras muestran que cuando se administra SB207266 por vía intravenosa, éste es eficaz en la reducción de la inducibilidad y de la duración de la fibrilación atrial (AF sigla en inglés) en cerdos pequeños con remodelación eléctrica atrial inducida experimentalmente por aplicación tópica de serotonina y estimulación rápida del ritmo atrial (la remodelación atrial hace al mamífero más susceptible a presentar fibrilación atrial, que es un tipo de latido irregular).

En el Ejemplo 2, página 71, se muestra el efecto del SB207266 sobre la AF inducida por 5-HT: "La administración intravenosa de dosis crecientes de SB207266 (0.3 y 1.0 mg/kg) en cerdos sensibilizados, indujo un aumento dependiente de dosis en el periodo atrial refractario efectivo (AERP sigla en inglés) a partir de un valor de pro-fármaco de 90 $\pm$ 3 ms a 102 $\pm$ 3 y 110 $\pm$ 4 ms a 0.3 y 1.0 mg/kg respectivamente ($p < 0.01$ vs vehículo). La disminución en AERP producida por estimulación auricular rápida más aplicación de 5-HT fue completamente restaurada despuesde la administración de 1.0 mg/Kg de SB207266 (ver figura 3, gráfica de barras al lado izquierdo). Al mismo tiempo se observo una duración relacionada con dosis de inducibilidad AF, desde 64 $\pm$ 6% antes del tratamiento hasta 46 $\pm$ 11% en 0.3 mg/kg ($p=0.139$ vs vehículo) y 30 $\pm$ 9% a 1.0 mg/kg ($p < 0.01$) (ver figura 3, gráfica de barras al lado derecho). La duración media de episodios AF fue levemente pero significativamente reducida desde 1.9 $\pm$ 0.4 antes del tratamiento del fármaco hasta 1.1 $\pm$ 0.4 segundos después de la administración de 0.3 mg/kg de SB 207266 ($p < 0.05$ vs vehículo). No se observó reducción adicional de la duración media de la AF a dosis elevada".

Ahora bien, tal como se anota en la página 41, líneas 17 a 19 de la Descripción, una dosis parenteral de 0.3 a 1.0 mg/kg de SB 207266 corresponde a una cantidad de 21-22.5 a 70-75 mg diarios en un humano que presenta un peso aproximado de 70-75 kg. Las cantidades 21-22.5 a 70-75 mg comprenden las cantidades de SB 207266 presentes en las composiciones reclamadas en la Reivindicación 1.

Por lo tanto, una composición farmacéutica oral que contiene 80 mg de SB 207266 (medida como base libre, presente como la sal clorhidrato) tal como se reclama en la Reivindicación 1, es

9300

eficaz mejorando la LVEF en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, y potencialmente útil en ciertas categorías de pacientes con fibrilación atrial.

v) En la página 46, líneas 1 a 11 de la Descripción, se indica claramente que las dosis orales o parenterales diarias de 20, 50 y/o 80 mg y las dosis entre 0.2 mg/kg y 1.0 mg/kg son diseñadas para minimizar o reducir efectos cardiovasculares y/o otros efectos colaterales de la administración de SB 207266. Estudios preliminares indican que las dosis orales diarias humanas de aproximadamente 120 mg o más de SB 207266 (correspondientes a 1.6 a 1.7 mg/kg día o más en un mamífero) pueden proporcionar la elevación de ciertos efectos colaterales y por lo tanto tales dosis altas de SB 207266 deben evitarse.

En conclusión, las composiciones que comprenden SB 207266 entre 40 y 80 mg, son eficaces mejorando la LVEF en insuficiencia cardiaca, minimizando o reduciendo ciertos efectos colaterales de la administración de SB 207266, los cuales son observados algunas veces, cuando se administra repetidamente SB 207266 en dosis de 120 mg/día por vía oral a voluntarios sanos.

Por todo lo anterior las composiciones de SB 207266 reclamadas en la Reivindicación 1 son nuevas e inventivas respecto a D1 independientemente, o en combinación con D2.

6. a- El Examinador argumenta que el proceso de las Reivindicaciones 107 a 117 no es inventivo sobre los procesos de granulación húmeda como los que se divulgan en D2, puesto que comprenden las mismas etapas de granulación, secado, tamizado y compresión de tabletas. De igual manera argumenta que las composiciones reclamadas no son inventivas, por cuanto emplean fosfato dibásico de calcio, el cual es equivalente a excipientes comunes tales como lactosa y manitol.

b- Las nuevas Reivindicaciones 8-34 se dirigen a una composición que comprende 80mg de SB 207266 y que ha sido obtenida por un proceso de granulación húmeda. Las Reivindicaciones 35 a 44 se refieren al proceso de granulación húmeda para la obtención de las anteriores composiciones, en el que se emplea fosfato di básico de calcio insoluble como diluyente mayor. Las anteriores composiciones y procesos son inventivas sobre D1, independientemente o en combinación con D2, por las razones que se exponen a continuación:

i) Las composiciones de la sal clorhidrato SB 207266 que comprenden fosfato di básico de calcio como diluyente, presentan efectos técnicos ventajosos e inesperados, debido a la granulación conjunta del principio activo con éste excipiente.

Se ha observado adicionalmente que las formulaciones obtenidas por granulación húmeda que emplean Calipharm® [(que es un CaHPO_4 de alta calidad), presente probablemente como dihidrato], tienden a exhibir propiedades mejoradas, tales como menor tiempo de desintegración y aumento en la dureza a fuerzas de compresión media y alta, en comparación con diluentes como manitol.

Adjunto estudios comparativos, en donde se muestran los resultados sorprendentes de las composiciones de la invención (Anexo 3).

Ensayo Comparativo 1:

Las formulaciones obtenidas mediante granulación húmeda con agua presentan la siguiente composición:

- Aproximadamente 8.8% w/w SB 207266 sal clorhidrato.
- Aproximadamente 5% w/w de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa)
- Aproximadamente 20% w/w celulosa microcristalina
- Aproximadamente 5% w/w Explotab® (glicolato de almidón sódico, un desintegrante de tabletas) y
- 59-60% de manitol o alternativamente Calipharm® como diluyente.
- Adicionalmente, se adiciona 2%w/w de estearato de magnesio (fuera de los gránulos).

La formulación de la presente invención que comprende Calipharm (CaHPO_4 de alta calidad) como diluyente en lugar de manitol, presenta un tiempo de desintegración mejorado y una mejor dureza de tableta comparado con formulaciones que comprenden manitol como diluyente. Las anteriores mediciones fueron efectuadas después de comprimir las tabletas a fuerzas de compresión de media a altas (ver anexo 1, adjunto).

Ensayo Comparativo 2:

Asimismo, para comparar los efectos del uso de lactosa como diluyente, se evalúa una formulación con los siguientes componentes:

- Aproximadamente 22% w/w SB 207266 sal clorhidrato, intragranular
- Aproximadamente 46% de de lactosa regular intragranular
- Aproximadamente 5% w/w de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa)

302
A

- Aproximadamente 5% w/w glicolato de almidón sódico (desintegrante de tabletas) y
- Aproximadamente 20% w/w celulosa microcristalina (Avicel PH102)
- Aproximadamente 1%w/w de estearato de magnesio.

Esta formulación presentó un proceso de granulación no muy satisfactorio, por cuanto la masa adquirió una consistencia pastosa y maleable, que no se granulaba con facilidad, por lo que el rendimiento de la granulación se mantuvo de moderado a bajo, aún cuando los gránulos resultantes aparentemente se comprimieron satisfactoriamente. Sin embargo el tiempo para alcanzar la liberación del 75%, no resulto ser el ideal para estas tabletas que contienen lactosa.

Así las cosas, queda completamente claro que a partir de las enseñanzas de D1, no hubiera sido obvio para una persona versada en la materia, que mediante: i) la selección de SB 207266 o sus sal como principio activo; ii) granularlo; y iii) mezclarlo con CaHPO_4 previa granulación, de tal forma que los dos componentes quedan al interior de los gránulos, se solucionarían los problemas de: a) disminuir el tiempo de desintegración; y/o b) incrementar la dureza a fuerzas de compresión medias a altas.

Adicionalmente, D2 no enseña las ventajas específicas de emplear CaHPO_4 intragranular en lugar de manitol o lactosa intragranular, en una formulación e SB 207266 obtenida por granulación húmeda. En ese sentido, contrario a lo que afirma el Examinador no es obvio emplear CaHPO_4 .

De acuerdo con lo anterior, la composición de la nueva Reivindicación 8 presenta ventajas significativas sobre las composiciones que emplean lactosa o manitol como diluyente, así como el proceso de granulación húmeda para su obtención reclamado en la Reivindicación 35, los cuales no podían preverse o siquiera sospecharse, a partir de la información contenida en D1, solo o en combinación con D2. De esta Forma la materia reivindicada en las nuevas Reivindicaciones 8 a 47 es nueva e inventiva frente a las referencias citadas como anterioridades por el Examinador.

6. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de la Oficinas de Patentes en Europa (EP1 313 481 B1). Valga anotar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es aún más limitado que aquel Capítulo Reivindicatorio concedido por la Oficina Europea de Patentes.

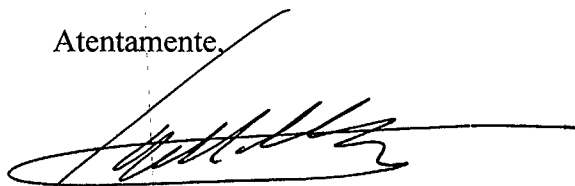
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas

303
12

concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁴ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁵

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 815 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad en particular novedad y nivel inventivo, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

⁴ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁵ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

13304

- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Anexo No 1: Artículo "Pibosteroid improves Left Ventricular Function in patients with symptomatic Heart Failure: Presented at Hear Failure Conference in Milano 2008.
- Anexo 2: Pibosteroid treatment ameliorates systolic function in patients with chronic heart failure
- Anexo 3: Resultados del proceso de granulación húmeda.

305

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una composición farmacéutica, bien sea en una tableta, o que se haya colocado en una cápsula de gelatina dura en forma en polvo o de pellet, en donde la composición comprende N- [(1-
5 "butil- 4- piperidinil)metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de 80 mg (medido como base libre), en combinación con un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la
10 composición comprende la sal clorhidrato de N- [(1- "butil- 4- piperidinil)metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266)
3. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 1 ó 2 y que es una tableta.
- 15 4. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde el vehículo sólido está presente en una cantidad entre 25 mg a 1 g.
5. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de la arritmia auricular en un mamífero.
20
6. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, apropiada para la administración oral en un mamífero.
7. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 5 ó 6, en donde el mamífero es un
25 humano.
8. Una composición farmacéutica, como lo es una tableta que comprende N- [(1- "butil- 4-
30 piperidinil)metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable,

306
VB

donde SB 207266 o la sal del mismo está presente en la tableta en al menos 10 mg por 256,25 mg del peso de la tableta (medida como la base libre),

y en donde la tableta es producida utilizando un proceso que comprende:

(i) la utilización de un proceso de granulación en húmeda en el cual SB 207266 o la sal del mismo, un excipiente principal insoluble (el cual es el diluyente principal) el cual es fosfato dicálcico (fosfato de calcio dibásico), un adyuvante de compresión y granulación, y un agente aglomerante son granulados utilizando un solvente de granulación en un mezclador- granulador, en donde el adyuvante de compresión y granulación dispersa el solvente de granulación y asiste en la compresibilidad total;

(ii) secado y tamizado de la mezcla de gránulos resultante, y mezclado de la mezcla de gránulos resultante con un desintegrante y un lubricante para formar una mezcla de compresión; y

(iii) compresión de la mezcla de compresión en tabletas en una prensa de tabletas apropiada.

9. Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 8, en donde la tableta tiene una forma ovoide o redonda.

10. Una composición farmacéutica tal como se reivindicó en la reivindicación 8 ó 9, en donde la prensa de tabletas apropiada es una prensa de tabletas rotatoria apropiada.

11. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 8, 9 ó 10, en donde SB 207266 o la sal del mismo es la sal clorhidrato de SB 207266.

12. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 8, 9, 10 ó 11, en donde SB 207266 o la sal del mismo está presente en la tableta en hasta 80 mg por cada 256.25 mg de peso de la tableta (medido como la base libre).

13. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 8, 9, 10, 11 ó 12, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, es el fosfato de calcio dibásico dihidrato (fosfato de hidrógeno de calcio dihidrato).

76307

14. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, está presente en una cantidad de hasta 161.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

5

15. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 14, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, está presente en una cantidad de al menos 84.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

10

16. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 15, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal está presente en una cantidad de al menos 128,5 mg por cada 256,25 mg del peso de la tableta.

15

17. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en donde el adyuvante de compresión y granulación es la celulosa microcristalina.

18. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 17, en donde la celulosa microcristalina, adyuvante de compresión y granulación, está presente en una cantidad aproximada de:

20

50.0 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

19. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en donde el agente aglomerante es la hidroxipropilmetilcelulosa.

25

20. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 19, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa, agente aglomerante, está presente en una cantidad aproximada de:

12.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

30

21. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 20, en donde el desintegrante es el glicolato de almidón de sodio.

12308

22. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 21, en donde el glicolato de almidón de sodio, desintegrante, está presente en una cantidad aproximada de:

12.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

5 23. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 22, en donde el lubricante es el estearato de magnesio o el ácido esteárico.

24. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 22, en donde el lubricante es el estearato de magnesio.

10

25. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 24, en donde el lubricante está presente en una cantidad aproximada de:

2.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

15 26. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 25, en donde SB 207266 o la sal del mismo se encuentra en la tableta en una cantidad de 40, 50 ó 80 mg (medido como la base libre).

20 27. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 26, en donde SB 207266 o la sal del mismo se encuentra en la tableta en una cantidad de 50 mg (medido como la base libre).

28. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 26, en donde SB 207266 o la sal del mismo se encuentra en la tableta en una cantidad de 80 mg (medido como la base libre).

25 29. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 28, en donde el vehículo sólido está presente en una cantidad entre 25 mg y 1 g.

30 30. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 29, para utilizarse en la profilaxis o tratamiento de la arritmia auricular en un mamífero.

18309

31. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 30, apropiada para la administración oral en un mamífero.

32. Una composición tal como se reivindicó en la reivindicación 30 ó 31, en donde el mamífero es un humano.

33. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 32, en donde el solvente de granulación es el agua.

34. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 33, en donde la tableta es recubierta por una película.

35. Un proceso para producir una composición farmacéutica como una tableta que comprende N-[(1- "butil- 4- piperidinil)metil]- 3,4- dihidro- 2H- [1,3]oxazino[3,2- a]indol- 10- carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable, en donde el SB 207266 o la sal del mismo está presente en la tableta en al menos 10 mg por cada 256,25 mg de peso de la tableta (medida como la base libre); el proceso comprende:

(i) la utilización de un proceso de granulación en húmedo en el cual SB 207266 o la sal del mismo, un excipiente principal insoluble (el cual es el diluyente principal) el cual es el fosfato dicálcico (fosfato de calcio dibásico), una adyuvante de compresión y granulación, y un agente aglomerante son granulados utilizando un solvente de granulación en un mezclador-granulador, en donde la ayuda de compresión y granulación dispersa el solvente de granulación y ayuda en la compresibilidad total;

(ii) secado y tamizado de la mezcla de gránulos resultante, y mezclado de la mezcla de gránulos resultante con un desintegrante y un lubricante para formar una mezcla de compresión; y

(iii) la compresión de la mezcla de compresión en forma de tabletas en una prensa de tabletas apropiada.

310

36. Un proceso tal como se reivindicó en la reivindicación 35, en donde el solvente de granulación es el agua.

37. Un proceso tal como se reivindicó en la reivindicación 35 ó 36, en donde en el paso (i), SB 207266 o la sal del mismo, el adyuvante de compresión y granulación, el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, y el agente aglomerante son mezclados entre sí, y el solvente de granulación es agregado a los polvos mezclados.

38. Un proceso tal como se reivindicó en la reivindicación 37, en donde en el paso (i), el solvente de granulación es agregado a los polvos mezclados mientras se mezcla en un granulador-mezclador de esfuerzo de corte.

39. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, en donde en el paso (ii), los gránulos son secados en un secador de lecho fluidizado.

40. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en donde en el paso de tamizado en el paso (ii), los gránulos secos son pasados a través de un tamiz de acero inoxidable utilizando un molino apropiado.

41. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, en donde la prensa de tabletas adecuada es una prensa de tabletas rotatoria adecuada.

42. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41, en donde después del paso (iii), los núcleos de tableta resultantes son recubiertos con película utilizando una dispersión acuosa de cubierta de película.

43. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, en donde SB 207266 o la sal del mismo es la sal clorhidrato de SB 207266.

90 341

44. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 43, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, es el fosfato de calcio dibásico dihidrato (fosfato de hidrógeno de calcio dihidrato).

5 45. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 44, en donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, está presente en una cantidad de al menos 84,5 mg por cada 256,25 mg del peso de la tableta, hasta 161,5 mg por cada 256,25 mg del peso de la tableta.

10 46. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 45, en donde el adyuvante de compresión y granulación es la celulosa microcristalina.

15 47. Un proceso tal como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 35 a 46, en donde la composición es tal como se definió en la reivindicación 12 ó cualquiera de las reivindicaciones 18 a 29.

21312

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,914
FECHA : AGOSTO 12 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

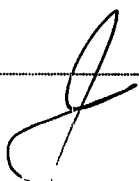
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234064	11/08/2008	2,571,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Anexo 1

P303

Piboserod Improves Left-Ventricular Function in Patients With Symptomatic Heart Failure: Presented at Heart Failure Conference in Milan 2008

By Chris Berrie

MILAN, Italy -- June 18, 2008 -- The 5-HT₄ serotonin receptor antagonist piboserod provides small but significant improvements compared with placebo in left-ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with symptomatic heart failure (HF) receiving optimised standard treatment, according to a multicentre, prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial.

The concept behind this novel approach to HF treatment is that expression of 5-HT₄ receptors and plasma levels of serotonin have been shown to be increased in patients with heart failure, the researchers said during a presentation here on June 16 at the Heart Failure 2008 (HF2008) Congress.

Principal investigator John K. Kjekshus, MD, PhD, Department of Cardiology, Rikshospitalet Universit Hospital, Oslo, Norway, said, "As beta-adrenergic receptors are down-regulated in heart failure and [the 5-HT₄ serotonin] receptor is up-regulated, we thought that inhibition might be beneficial."

To evaluate the safety and effects on LVEF of piboserod treatment versus placebo when administered in addition to optimised standard therapies in patients with stable HF, Dr. Kjekshus and colleagues evaluated 137 patients with LVEF $\leq 35\%$ who were treated for 24 weeks and were assessed for LVEF by magnetic resonance imaging MRI.

The researchers randomised 70 patients to placebo and 67 patients to piboserod. All baseline characteristics were well matched between the treatment groups, and all patients received optimised standard therapies. Piboserod treatment was up-titrated from 20 mg to 40 mg after 2 weeks and to the 80-mg maintenance dose after 4 weeks.

At 24 weeks, as compared with placebo, piboserod caused a small but significant 1.7% benefit over placebo in change in LVEF (-0.3% vs 1.4%; $P = .02$). For the small subset of patients not receiving beta-blocker therapy, there was a trend for slightly larger benefit with piboserod (2.7%; $P = .15$).

Further trends towards improvements with piboserod were seen for end-systolic volume index (-1.1 vs -1.2 mL/m²; $P = .0687$) and systolic blood pressure (3.3 vs -1.4 mm Hg; $P = .075$).

There were no significant changes or specific trends seen between active treatment and placebo for the range of secondary endpoints.

In the safety analysis for serious adverse events, the researchers found that the piboserod group had 22 events in 17 patients, compared with 7 events in 5 patients in the placebo group, a significant difference. Similarly, more patients discontinued treatment in the active arm (8 vs 3).

Thus, the results confirm the data from animal studies, which showed improvements -- although small ones -- in left-ventricular function with piboserod.

[Presentation title: The Effect of Piboserod, a 5-HT₄ Serotonin Receptor Antagonist, on Left Ventricular Function in Patients With Symptomatic Heart Failure. Abstract P730]

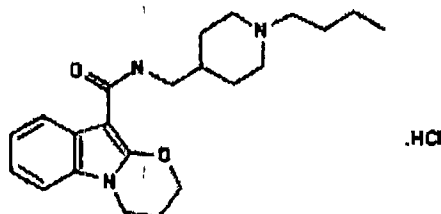
ZB 314

Piboserod treatment ameliorates systolic function in patients with chronic heart failure

Publication Date 25 June 2008

Text Blockade of serotonin receptors with the 5-HT₄ receptor antagonist piboserod hydrochloride (SB-207266A) has shown efficacy according to results of a recent Danish and Norwegian study conducted in patients chronic heart failure (n = 137) who were randomized to receive active treatment or placebo. Escalating doses of piboserod from 20 to 80 mg were given for 26 weeks followed by an 18-week maintenance period at 80 mg. Treatment significantly increased (by 1.7%) left ventricular ejection fraction (LVEF), which was associated with a reduction in systemic volume from 165.4 to 158.1 ml, and did not affect neurohormones, quality of life or exercise tolerance. Further improvement was seen in a small subset of patients not treated with beta-blockers in which LVEF increased by 2.6% (Kjeishus, J.K. et al. **Heart Failure** 2008 (June 14-17, Milan) 2008, Abst 730).

Organisation Rigshospitalet
University of Oslo



Information Congress

Source Prous Daily Essentials © 2008 Prous Science, S.A. All rights reserved.

2/3/15
 Eur. pat. appl. 01954 214.1 (SmithKline
 Beecham plc)

ANNEX 3

Wet granulation: Compression Results

Upper punch setting		Hardness (Kp)		Thickness (mm)		Tensile strength (MNm ²)		Disintegration (min)		Friability (%)	
Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Calpharm)
21	21	0.90	0.45	6.45	6.03	0.12	0.06	0.25	1.00	100	100
22	22	1.30	1.08	6.00	5.89	0.18	0.18	0.33	2.00	85.9	100
23	23	2.98	2.38	5.88	5.32	0.44	0.37	2.5	2.00	7	22.4
24	24	5.32	5.24	5.32	4.93	0.93	0.88	12	2.50	0.5	0.2
25	25	7.73	12.10	5.14	4.56	1.25	2.21	18.5	5.50	0.3	0.1
26	26	8.43	18.70	5.05	4.28	1.39	3.89	20	12.00	0.3	0
27	27	8.37	25.80	5.08	4.23	1.38	5.04	20.5	15.00	0.4	0
	28		28.48		4.18		5.28		15.00		0