

A 323

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-009984- -00011-0000

Fecha: 2009-03-25 16:14:39 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: 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.14515 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 370,
DE FECHA 14 DE NOVIEMBRE DE 2008
(SEGUNDO 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 prórroga 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.

324

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

Reivindicación original	Modificaciones
1-7, 12, 14, 16, 23, 26-31	Eliminadas
8-11, 13, 15, 17, 18-22, 24, 25, 33, 34	Nuevas Reivindicaciones 1-16. Se dirigen a composiciones caracterizadas por la cantidad de N-[(1- ⁿ butil-4- piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB207266) en la composición y no por el uso. La cantidad del activo ha sido estrictamente limitada a 80 mg de SB207266 o una sal del mismo. La cantidades de, fosfato de calcio dibasico; celulosa microcristalina; hidroxipropilmetilcelulosa; glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio han sido limitadas estrictamente a, 84.5; 50.0; 12.5; 12.5; y 2.5 mg por cada 256,25 mg del peso de la tableta, respectivamente.
35-47	Eliminadas

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 utilizan expresiones como “una cantidad aproximada de” y “en una cantidad de al menos”, las cuales no son concisas.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que estas expresiones fueron eliminadas por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación original 8 (nueva Reivindicación 1) y sus correspondientes reivindicaciones dependientes, no son concisas porque no definen la cantidad de principio activo, ya que se utilizan expresiones tales como “...presente en una cantidad de al menos 10mg por 256,25mg del peso de la tableta”, además el Examinador argumenta que la composición reivindicada está caracterizada por el proceso utilizado para su obtención, más no por sus componentes.

b- i) Considero superada la anterior objeción, ya que la expresión “...de al menos...” fue eliminada de las Reivindicaciones. Adicionalmente, la cantidad de principio

325

activo o su respectiva sal (medida como su base libre), fue limitada específicamente a 80mg por cada 256.25 mg de peso de la tableta.

ii) De otra parte, es importante resaltar que la composición de la invención, está apropiadamente definida por sus características estructurales, esto es, mediante la indicación de cada uno de los constituyentes y su proporción en la mezcla. Las reivindicaciones especifican que las tabletas reclamadas comprenden 80 mg de N-[(1-ⁿbutil-4- piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB207266) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable compuesto de un excipiente principal insoluble (el cual es el diluyente principal) el cual es fosfato dicálcico (fosfato de calcio dibásico), en una cantidad máxima de 161.5mg, un adyuvante de compresión y granulación, y un agente aglomerante.

Ahora bien, en adición a la definición estructural técnica de la presente invención, tal como se encuentra en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, el Manual Andino de Patentes (MAP) establece claramente que las reivindicaciones de productos definidas en términos de fabricación, son admisibles siempre que la materia reivindicada cumpla con los requisitos de patentabilidad.¹

Así, es importante resaltar que la descripción del proceso incluida en las reivindicaciones resulta crucial en la definición de la invención, ya que las características y efectos logrados con la presente invención están directamente relacionados con el proceso específico descrito. Por lo tanto, las composiciones de la invención de limitan a productos obtenidos por granulación por vía húmeda, donde el ingrediente activo, el diluyente principal, 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; y donde la mezcla es secada y tamizada para luego formar mezcla de compresión con un desintegrante y un lubricante.

Tal como lo expliqué en mi memorial del 14 de Agosto de 2008, 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 CaHPO₄ de alta calidad), presente probablemente como dihidrato], tienden a exhibir propiedades mejoradas, tales como menor tiempo de desintegración

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.8.

326

y aumento en la dureza a fuerzas de compresión media y alta, en comparación con diluentes como manitol. Adjunto a mi memorial del 14 de agosto de 2008, entregué estudios comparativos, en donde se muestran los resultados sorprendentes de las composiciones de la invención, que comprenden Calipharm (CaHPO_4 de alta calidad) como diluyente en lugar de manitol, que presentan un tiempo de desintegración mejorado y una mejor dureza de tableta comparado con formulaciones que comprenden manitol como diluyente. (Anexo 3)

Asimismo, al comparar los efectos del uso de lactosa como diluyente, se obtiene 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.

Por lo tanto, la descripción de la invención resulta perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, en tanto que su composición, en términos de sus ingredientes, la cantidad específica de principio activo utilizado, e incluso el proceso concreto para reproducir su producción, están completamente especificados en las reivindicaciones, lo que permitiría a una persona medianamente versada en la materia reproducir completamente la invención y alcanzar los efectos técnico esperados. En conclusión, no existe ambigüedad alguna en las reivindicaciones que genere confusión respecto de la materia concreta que constituye la presente invención y que hace parte de la presente solicitud de patente.

4. a- El Examinador indica que las Reivindicaciones 30, 31 y 32 están caracterizadas por un uso.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 30, 31 y 32 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

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

i) El Examinador argumenta que D1 revela composiciones en forma de tabletas que contienen como principio activo el compuesto SB207266 o sus sales, en cantidades entre 0.5 a 500mg del compuesto activo, útiles para tratar condiciones cardiovasculares como fibrilación cardiovascular y remodelación auricular. El examinador afirma que la diferencia entre D1 y la presente solicitud es la cantidad de principio activo, es decir, en la presente solicitud la

\$ 327

cantidad es de 80 mg, mientras que en D1 la cantidad es un amplio intervalo entre 0.5mg a 500mg.

Con base en esto, el Examinador argumenta esta diferencia no muestra ningún efecto ó ventaja técnica que sea superior o inesperado al divulgado en D1, y que no pueda ser logrado con tabletas que tengan una dosis entre 0.05 y 1000mg. Así pues, el Examinador afirma que el problema técnico objetivo que se reivindica ya se había resuelto con las composiciones divulgadas en D1. Por lo tanto, la composición reclamada por la presente solicitud se considera una alternativa frente a las conocidas en el estado de la técnica, pero sin un efecto sorprendente que la haga superior a las composiciones previamente conocidas en D1.

Por último, el Examinador indica que D1 señalaba que composiciones que contienen el compuesto SB207266 en el rango de 0.0001 y 50mg/Kg/día no presentan efectos toxicológicos adversos, lo que comprende la dosis de 80mg utilizada en la presente invención.

ii) El examinador también argumenta que las Reivindicaciones originales 35-47 se refieren a un proceso de obtención de composiciones farmacéuticas en forma de tabletas por granulación húmeda, que tienen como principio activo el compuesto SB207266 o sus sales, que comprende las etapas de: granulación, secado, tamizado y compresión.

Según el Examinador, este proceso de obtención se ve afectado por D2 ya que el proceso de granulación húmeda divulgado en este documento comprende las mismas etapas del proceso reclamado en las Reivindicaciones citadas, con lo cual el Examinador concluye que no existe nivel inventivo en las reivindicaciones mencionadas.

b- i) En primer lugar, me permito subrayar, una vez más, que la Reivindicación 1 de la presente solicitud reclama específicamente una composición farmacéutica que comprende una cantidad establecida de 80mg de SB207266 (o su sal), medida como base libre.

Ahora bien, la materia divulgada en D1 y las composiciones allí reveladas se refieren de manera general a cualquier compuesto seleccionado dentro de un amplio y variado género de antagonistas tricíclicos de 5TH4, que además podrían formularse en cantidades que pueden variar entre 0.05 y 1000mg. Las composiciones divulgadas en D1, no se dirigen exclusivamente al compuesto SB207266.

Es decir, no existen enseñanzas en D1 y/o D2, que motiven a una persona versada en el arte a formular composiciones del compuesto SB207266 en una tableta con una dosis específica de

328
b

80mg, que contiene además fosfato de calcio dibásico en una cantidad máxima de 161.5mg, un adyuvante de comprensión y granulación, y un agente aglomerante.

ii) Más específicamente, nada en el arte previo citado por el Examinador permite prever que las composiciones específicas de la presente invención, con las características estructurales descritas en las reivindicaciones, que tienen una dosis específica de 80mg, incrementarían la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF por sus siglas en inglés) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Por el contrario, es bien conocido que el uso de dosis repetidas de 120mg por vía oral del compuesto SB207266, puede generar efectos secundarios adversos. De nuevo, 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 aporte significativo al estado de la técnica.

iii) El Examinador parece desatender mis argumentos presentados en mi memorial de fecha 14 de Agosto de 2008, que demuestran el nivel inventivo involucrado en la presente solicitud:

- El Examinador omite en su concepto técnico No. 2672 toda referencia al 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 (SB207266²) mejora la Función del Ventrículo Izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, que constituye evidencia inequívoca del nivel inventivo de las composiciones de la invención. (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 cardíaca 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

² La Denominación Común Internacional (DCI ó INN en inglés) para SB207266 es Piboserod.

329

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 resultó 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; $P=0.0687$) 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 cardíaca).

- Adicionalmente, en el documento “Tratamiento con pibosterod mejora la función sistólica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica”, se divulga la eficacia de composiciones que comprenden 80mg/día de SB207266 sobre la insuficiencia cardíaca. (Anexo 2)
- El Examinador también es indiferente frente a los Ejemplos 1 y 2, y las figuras 1, 2, 3, 4A y B de la presente solicitud, que también muestran 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 después de la administración de 1.0 mg/Kg de SB207266 (ver figura 3, gráfica de barras al lado izquierdo). Al mismo tiempo se observó una duración relacionada con dosis de inducibilidad AF, desde 64 +/- 6% antes del tratamiento hasta 46 + 11% en 0.3 mg/kg ($p=0.139$ vs vehículo) y 30 +/- 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 +/- 0.4 antes del tratamiento del fármaco hasta 1.1 +/- 0.4 segundos después de la administración de 0.3 mg/kg de SB207266 ($p < 0.05$ 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 SB207266 presentes en las composiciones reclamadas en la Reivindicación 1.

- **En esta oportunidad** me permito también anexar los resultados de un estudio de fibrilación atrial realizado en mujeres (Anexo 4), que enseña cómo una dosis de 80mg/día del compuesto SB207266 en mujeres con fibrilación atrial persistente proporciona una eficacia del **35%**, sin recurrencia de fibrilación atrial no sintomática o asintomática detectada (luego de cardioconversión a un ritmo sinusal normal por tratamiento de 6 meses con una dosis diaria de SB207266); en comparación, el 16.4% de las mujeres tratadas con placebo tuvieron recurrencia de fibrilación atrial no sintomática o asintomática detectada. Estos resultados obtenidos con la dosis de 80mg de SB207266 en fibrilación atrial persistente son estadísticamente significativos ($p=0.034$). Por el contrario, una dosis de 50mg de SB207266 proporciona unos resultados del 27.8% de mujeres sin recurrencia ($p=0.109$, que no es estadísticamente significativo) y una dosis de 20mg proporciona un resultado de 13.9% de mujeres sin recurrencia (lo que es similar al porcentaje obtenido con el placebo).

Así las cosas, es innegable que una dosis de 80mg/día de SB207266 proporciona beneficios clínicos en mujeres con fibrilación atrial persistente, aparentemente superiores a los alcanzados con tratamientos de 50mg y

331
9

estadísticamente superiores en comparación con pacientes tratados con placebo.

- De otra parte, contrario a una dosis de 120mg, composiciones de la presente invención que contienen 80mg de SB207266 generan solamente una prolongación mediana del intervalo QTc (lo que evidentemente es un efecto indeseable), resultados que resultan similares a las proporciones obtenidas en las personas tratadas con placebo. Es decir, un número similar de individuos tratados con una dosis de 80mg y con placebo presentaron un incremento en el intervalo QTc de 30-60ms en los días 1 y 7 del tratamiento (específicamente, para 80mg, 3 de 13 individuos en los días 1 y 7; y para el placebo 3 de 16 individuos y 4 de 16 individuos en los días 1 y 7 respectivamente). En comparación, el tratamiento con 120mg resultó en una mayor proporción de individuos que presentan un incremento del intervalo QTc de 30-60ms en los días 1 y 7 de tratamiento (6 de 9 individuos y 7 de 9 individuos en los días 1 y 7 respectivamente). Los resultados completos de este estudio son hasta el momento confidenciales, sin embargo, me permito adjuntar como Anexo 5 la tabla de resultados editada que ilustra los anteriores datos.
- Adicionalmente, 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 80mg 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 SB207266 (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 SB207266 deben evitarse.
- En conclusión, queda comprobado que una composición farmacéutica oral que contiene 80mg de SB207266 (medida como base libre) tal como se reclama en la Reivindicación 1, es eficaz mejorando la LVEF en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, y potencialmente útil en ciertas categorías de pacientes con fibrilación atrial.

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. Sea esta la oportunidad de solicitar respetuosamente al Examinador pronunciarse específicamente sobre los anteriores resultados que demuestran los efectos técnicos ventajosos de la presente invención.

332

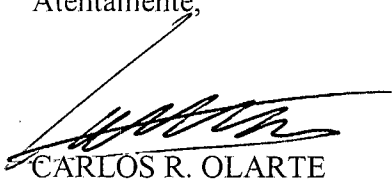
iii) Finamente, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las reivindicaciones que reclamaban procesos fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superadas las objeciones elevadas contra los procesos anteriormente reclamados.

6. Finalmente, deseo reiterar 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 Xadjunto 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 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.

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
- 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.

333
H

- Anexo 2: Pibosteroid treatment ameliorates systolic function in patients with chronic heart failure
- Anexo 3: Resultados del proceso de granulación húmeda.
- Anexo 4: Resultados de estudio de recurrencia fibrilación atrial sintomática o asintomática detectada en mujeres (gráfica).
- Anexo 5: Resultados del cambio en el intervalo QTc al administrar dosis por 1 a 7 días.

17 334

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-009984- -00011-0000

Fecha: 2009-03-25 16:14:39 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,740
FECHA : MARZO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110361134	20/03/2009	3,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

335

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

13

1. Una composición farmacéutica, en forma de tableta que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-
5 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,

en donde la tableta contiene 80 mg de SB 207266 o la sal del mismo (medida como
la base libre),

10 en donde el vehículo sólido está presente en una cantidad de 25 mg a 1 g,

y en donde la tableta se produce utilizando un proceso que comprende:

(i) granulación por vía 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 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
20 mezcla de compresión; y

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

2. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicación 1, en donde la sal
25 farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato de SB 207266.

3. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicaciones 1 a 2, en donde el
fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, es el fosfato de calcio dibásico dihidrato
(fosfato de hidrógeno de calcio dihidrato).

30 4. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en
donde el fosfato de calcio dibásico, diluyente principal, está presente en una cantidad de
84.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

35 5. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en
donde el adyuvante de compresión y granulación es la celulosa microcristalina.

336

6. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicación 5, en donde la celulosa microcristalina, adyuvante de compresión y granulación, está presente en una cantidad de: 50.0 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

5 7. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente aglomerante es la hidroxipropilmetilcelulosa.

8. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicación 7, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa, agente aglomerante, está presente en una cantidad de:

10 12.5 mg por cada 256.25 mg del peso de la tableta.

9. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el desintegrante es el glicolato sódico de almidón.

10. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicación 9, en donde el glicolato sódico de almidón, desintegrante, está presente en una cantidad de:

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

20 11. Una composición tal como se Reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

12. Una composición tal como se reivindicó en la Reivindicación 11, en donde el estearato de magnesio está presente en una cantidad de:

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

25 13. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde el solvente de granulación es agua.

30 14. Una composición tal como se reivindicó en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde la tableta es recubierta por una película.

Anexo 1

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*]

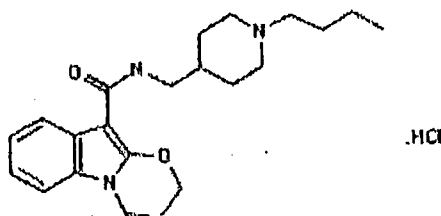
ANexo 2

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% (Kjekshus, 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.

Anexo 3

21/09 2006 22:55 FAX 01438762060

003/029

339

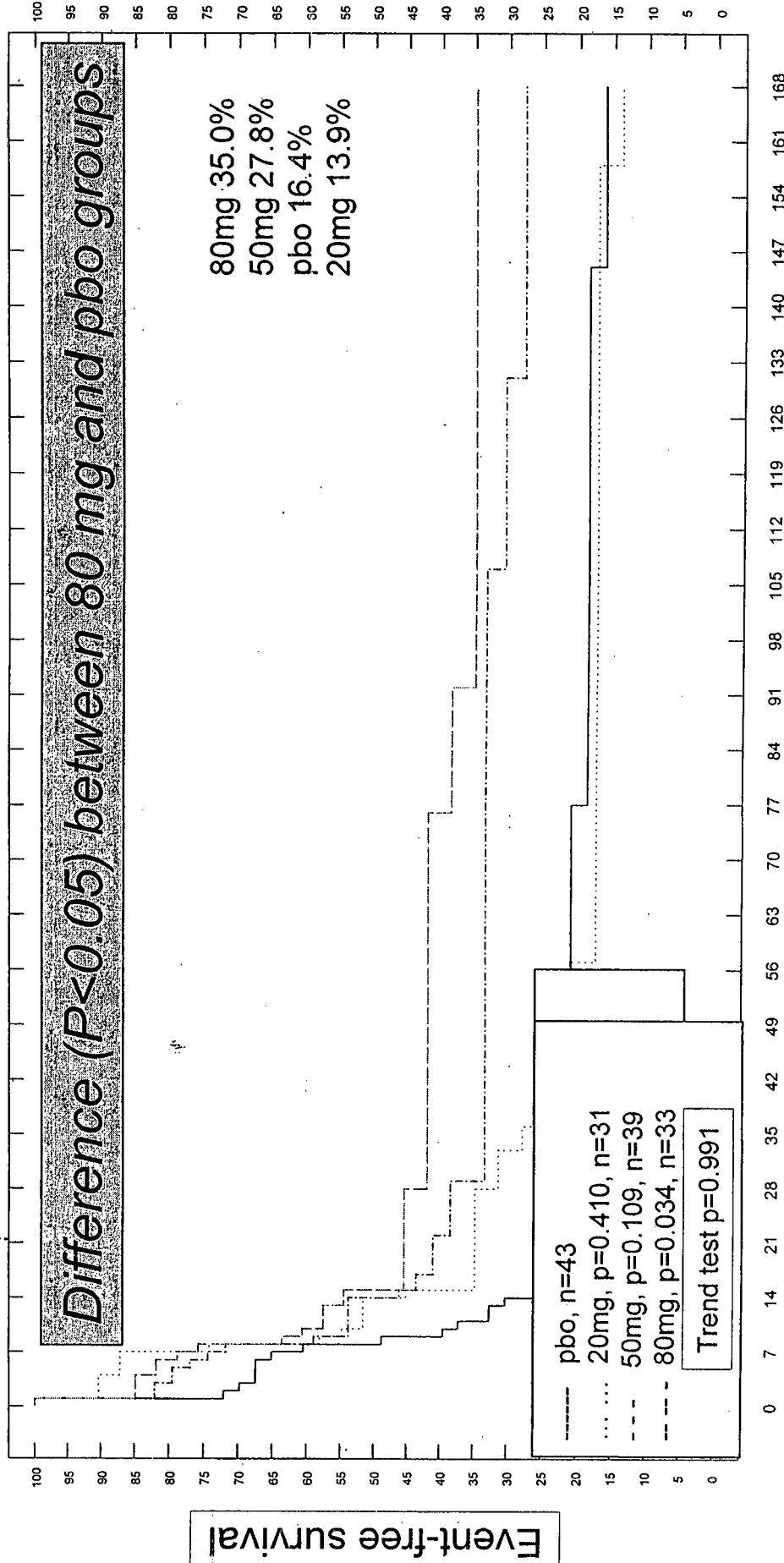
Eur. pat. appl. 01 954 214.1 (SmithKline Beecham plc)

Wet Granulation: Compression Results

Upper punch setting		Hardness (Kp)		Thickness (mm)		Tensile strength (N/mm ²)		Disintegration (min)		Friability (%)	
Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)	Formula 1 (Mannitol)	Formula 2 (Cellpharm)
21	21	0.90	0.45	6.45	6.03	0.12	0.06	0.25	1.00	100	100
22	22	1.30	1.05	6.00	5.68	0.16	0.16	0.33	2.00	55.9	100
23	23	2.96	2.36	5.66	5.32	0.44	0.37	2.5	2.00	7	22.4
24	24	5.32	5.24	5.32	4.83	0.83	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	6.50	0.3	0.1
26	26	8.43	18.70	5.05	4.28	1.39	3.83	20	12.00	0.3	0
27	27	6.87	25.60	5.08	4.23	1.38	5.04	20.5	15.00	0.4	0
28	28		26.48		4.18		5.28		15.00		0

Post-hoc analysis: symptomatic or detected asymptomatic AF recurrence in all females

SB 207266 / 082



Anexo 4

340

CONFIDENTIAL

CONFIDENTIAL

Confidential



SB-207266

Investigator Brochure

Edition 8

Jonathon Sawyer*, Richard Abbott, Neeta Amin, Antoine Bril, Colin Fish,
Adam Hacker, Sue James, Bela Patel

*Cardiovascular and Urogenital CDPS

Signatory: Steven H Grossman, M.D.
Affiliation: Director , Cardiovascular and Urogenital CDPS

SB Document Number: SB-207266/RSD-100P5N/8

Issue Date: 02-October 2001

20 342

Table 16 Change in QTc Interval from Baseline following Single (Day 1) and Repeat (Day 7) Dose Administration of SB-207266 and Placebo (Study 091)

Dose				80 mg [^]	120 mg		Placebo ⁺
n=				13	9		16
<i>Decrease in Max QTc Interval from Baseline</i>							
Day 1				--	--		3
Day 7				1	--		1
<i>0-29 msec Increase in Max QTc Interval from Baseline</i>							
Day 1				10	3		10
Day 7				5	2		6
<i>30-60 msec Increase in Max QTc Interval from Baseline</i>							
Day 1				3	6		3
Day 7				3	7		4
<i>Max QTc Interval on Day 1</i>							
P.E.							
90% CI							
<i>Max QTc Interval on Day 7</i>							
P.E.							
90% CI							

baseline defined as Day 1, predose of Session 1

na – not available/applicable

~statistically significant

*n=9 on Day 7 ^n=9 on Day 7 +n=11 on Day 7

P.E. 90% CI = Point Estimate with 90% Confidence Interval

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

Radicación No. 03-9984

Clasificación Internacional (IPC): C07D401/12; A61K9/16; A61K9/20; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/5365; A61K45/00.

Concepto Técnico No. 3936

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/GB01/03544

Fecha de Presentación Internal. Agosto/07/2001.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 86 a 181 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 182 a 193 como se radicó inicialmente
Folios: 335 a 336 Modificado, 2009/02/06

1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 321 a 342 2009/02/06.

1.4 Prioridad: 07/08/2000,GB,0019410.0.
08/08/2000,GB,0019523.0.
02/08/2001,GB,0118919.0.
03/08/2001,GB,0119022.2

2 Objeto de la invención

Título de la solicitud: **EL USO DE ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE LA 5HT4 EN LA PROFILAXIS O TRATAMIENTO DE CIERTAS CONDICIONES CARDIOVASCUALRES.**

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones útiles para tratar ciertas condiciones cardiovasculares como: fibrilación cardiovascular y remodelación auricular.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones del compuesto N-[(1-ⁿbutil -4-piperidinil) metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

IPC: C07D401/12; A61K9/16; A61K9/20; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/5365; A61K45/00.

De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En la reivindicación 1, la composición se caracteriza por su proceso de obtención, y no como se debe caracterizar, por los componentes y cantidades de cada uno. No obstante, lo anterior, se tomará la reivindicación 1, como reivindicación de proceso.

4 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 07/08/2000.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US5998409	Condensed indole derivatives as 5HT ₄ receptor antagonists	Diciembre 07/1999
D2	*Libro	Farmacia Remington 19 edición, tomo 2 pgs 2481-2486 ; 2473-2478) y 2500	1995

D1 (folios 278-283); D2 * Farmacia Remington 19 edición, 1995. Tomo 2 pgs 2481-2486 y 2500.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega en su respuesta un nuevo capítulo reivindicatorio (1-14 reivindicaciones); con el cual se realizó el análisis de nivel inventivo del numeral 5.

El solicitante afirma que “la descripción del proceso incluida en las reivindicaciones resulta crucial en la definición de la invención, ya que la características y efectos logrados con la presente invención están directamente relacionados con el proceso específico descrito...”

Se aclara que en la reivindicación 1, la composición se caracteriza por su proceso de obtención, y no como se debe caracterizar, por los componentes y cantidades de cada uno. (lo que se había objetado en el concepto anterior (Nº 14515, folio 317), para la reivindicación 8. Así mismo se aclara que esta composición (un producto) se puede caracterizar por sus constituyentes, y por lo tanto este no es el caso, de cuando no existe otra forma de definirlo y es cuando se acepta, se defina por su proceso de fabricación. No obstante, lo anterior, se tomará la reivindicación 1, como reivindicación de proceso, ya que el capítulo modificado, en fecha 2009/02/06, no presenta ampliación de materia.

Afirma el solicitante, “ que las composiciones de la sal de clorhidrato de 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 este excipiente...”.

Se aclara que el problema técnico según la descripción, no era mejorar las características fisicoquímicas (entre otras dureza, desintegración y friabilidad) de

las composiciones con el principio activo, SB 207266, en forma de tabletas ya que estas no presentaban problemas con dichas características como se muestra en el folio 123 de la descripción, donde se describen dos formulaciones, para administración oral, que contienen manitol ó fosfato dicalcico y se refieren a ellas como las composiciones particularmente preferidas del compuesto (SB 207266), así como a las composiciones de los ejemplos 4,5 (folios 164 y 165). Lo anterior se comprueba con los resultados del (folio 315), lo que es una evidencia, de que se pueden fabricar composiciones tanto con uno como con otro excipiente, constituyéndose en composiciones alternativas, sin presentar, esto altura inventiva.

Afirma el solicitante que: "D1 divulgaba composiciones que se refieren de manera general a cualquier compuesto dentro de un amplio y variado género de antagonistas tricíclicos de 5TH4, que además podrían formularse en cantidades que pueden variar entre 0.05 y 1000mg. Y que las composiciones divulgadas en D1, no se dirigen exclusivamente al compuesto SB207266. Es decir, no existen enseñanzas en D1 y/o D2 que motiven a la persona versada en el arte a formular composiciones del compuesto SB207266 en una tableta con una dosis específica de 80 mg, que contiene además fosfato de calcio dibásico en una cantidad máxima de 161.5mg, un adjuvante de compresión y granulación y un agente aglomerante".

Se aclara que aunque D1, no se dirija exclusivamente a composiciones con el compuesto SB207266; no por esta razón deja de sugerir una composición como la reclamada, ya que dicho compuesto esta comprendido en la invención en D1 y es un antagonista del receptor 5HT4; además si D1 ó D2 independientemente divulgaran: una composición del compuesto SB207266 en una tableta con una dosis específica de 80 mg, que contiene además fosfato de calcio dibásico en una cantidad máxima de 161.5mg, un adjuvante de compresión y granulación y un agente aglomerante, sería afectada por novedad y no por nivel inventivo, como se muestra en 5.

Afirma el solicitante que composiciones en tableta de 80 mg del compuesto SB207266 son eficaces con menos efectos secundarios, lo que constituye un aporte significativo al estado del arte.

Se aclara que composiciones del compuesto SB207266, se sabe que son eficaces como antagonista del receptor 5HT4, útiles en tratar trastornos de fibrilación cardiovascular y remodelación auricular sin presentar efectos toxicológicos adversos, en el rango de dosis entre 0.0001 y 50mg/Kg/día (D1, folio 281 columna 6, renglones 38-39), en donde estarían incluido los 80mg para suministrar a un paciente de un peso promedio de 70 Kg (1.14mg por Kg) y lograr así la actividad farmacológica antes citada; y que además es obvio para un experto en la materia, que diseñar composiciones disminuyendo la cantidad de principio activo van a producir menos efectos secundarios.

El solicitante allega los anexos 1 y 2, 4 y 5 que se refieren a estudios clínicos con el principio activo SB207266 (Piboserod), los cuales son ensayos de eficacia y seguridad, en donde se obtuvieron los siguientes resultados: mejoras en la función ventricular izquierda, reducción de la inducibilidad y de la duración de la fibrilación atrial; en el estudio del anexo 4, muestra que una dosis de 80mg/día proporciona beneficios en mujeres con fibrilación atrial persistente y que en conclusión la composición farmacéutica que contiene 80 mg de SB207266 como base libre, es eficaz mejorando la función ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática.

Se aclara al solicitante que, los ensayos presentados, son realizados en la rutina diaria de un experto, cuando se esta investigando una nueva droga para introducirla al mercado, con el fin de encontrar la dosis con mejor eficacia y que presente menos efectos secundarios; adicionalmente se aclara que dichos ensayos son conocidos en textos como la Farmacia Práctica de Remington, capítulo 48, Introducción de Nuevas Drogas.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Un proceso de obtención de composiciones farmacéuticas en forma de tabletas, por granulación húmeda, que contienen como principio activo 80 mg (como base libre) del compuesto N- [(1-ⁿbutil -4-piperidinil) metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3] oxazino[3,2-a] indol-10-carboxamida (SB 207266) ó su sal, el fosfato de calcio dibásico, un adyuvante de compresión y un agente aglomerante que comprende las etapas de: granulación, secado, tamizado y compresión de las tabletas.

El Estado de la Técnica más cercano es **D2** (Farmacia Remington 19 edición pgs 2481-2486), ya que el proceso de granulación húmeda divulgado en este, comprende las etapas del proceso reclamado en las reivindicaciones citadas: granulación, secado, tamizado y compresión de las tabletas.

La diferencia entre el proceso reclamado y la anterioridad citada, es que en D2, no se menciona específicamente el principio activo de la invención.

El hecho de incluir ó utilizar el compuesto SB 207266, como principio activo para en las etapas enseñadas por D2, causa que se obtengan tabletas del compuesto SB207266, con actividad para tratar ciertas condiciones cardiovasculares y menos efectos secundarios.

El Problema Técnico Objetivo era cómo obtener tabletas del principio activo SB 207266, con actividad para tratar ciertas condiciones cardiovasculares y menos efectos secundarios.

D1 (folio 281, columna 5, renglones 62-67), describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante composiciones farmacéuticas, del principio activo SB 207266, para ser administradas por vía oral, que pueden ser preparadas por métodos convencionales, tales como: mezclado, llenado ó tableteado en dosis unitarias de 0.5 a 500mg.

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener tabletas del principio activo SB 207266, con actividad para tratar ciertas condiciones cardiovasculares y menos efectos secundarios; se valdría de lo enseñado por D1, para a través de las etapas de fabricación de tabletas por granulación húmeda, enseñado en D2, lograr la composición (tabletas) objeto de esta solicitud.

Por lo tanto la reivindicación 1, no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2-14: se refieren a una composición en forma de tableta, recubiertas, que contiene el compuesto, N- [(1-ⁿbutil -4-piperidinil) metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3] oxazino[3,2-a] indol-10-carboxamida (**SB 207266**), o una sal, en una cantidad de 80 mg, como base libre, en combinación con fosfato de calcio

dibásico, celulosa microcristalina, hiroxipropilmetilcelulosa, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio.

D1, es el documento mas cercano ya que enseña composiciones en forma de tabletas, recubiertas que contienen como principio activo el compuesto, N- [(1-ⁿbutil -4-piperidinil) metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3] oxazino[3,2-a] indol-10-carboxamida (SB 207266), o sus sales en cantidades de entre 0.5 a 500mg del compuesto activo (folio: 281, columna 5, líneas 29-31, columna 6, renglones 31-37; columna 5, renglones 14-17, 21, 32-36, 64-67); que sirven para el mismo propósito que la invención reivindicada, útiles para tratar ciertas condiciones cardiovasculares como fibrilación cardiovascular y remodelación auricular.

La diferencia entre la materia reclamada y **D1**, es que la solicitud menciona composiciones, tabletas recubiertas, con un contenido del compuesto específicamente (SB 207266) de 80 mg y un material de relleno como el fosfato de calcio dibásico.

El hecho de incluir fosfato de calcio dibásico y 80 mg por tableta del SB 207266, causa que se obtengan, tabletas con un contenido del compuesto (SB 207266) de 80 mg.

Dado que D1 ya muestra tabletas recubiertas, del compuesto, SB 207266, que están en el rango de 0.5 y 500mg y que en la fabricación de estas se pueden utilizar para distribuir el agente activo en las composiciones, materiales de relleno conocidos como el fosfato de calcio dibásico (folio 281, columna 5, líneas 64-67)

El problema técnico objetivo que se reivindica es: como obtener tabletas recubiertas, alternativas, del compuesto (SB 207266) de 80 mg.

En consecuencia, la composición reclamada en las reivindicaciones 2-14, se considera una alternativa frente a las conocidas en el estado de la técnica, **D1**, que son útiles para tratar ciertas condiciones cardiovasculares como fibrilación cardiovascular, remodelación auricular.

Por lo tanto la reivindicaciones 2-14, no tienen Nivel Inventivo.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 14 (folios: 335 a 336)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.3936

EXAMINADOR TECNICO
Código No.202078