

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095153- -00012-0000

Fecha: 2013-09-20 17:22:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re.: Expediente N°. 11-095.153

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIONES GALÉNICAS DE
COMPUESTOS ORGÁNICOS"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000131

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

RESPUESTA AL OFICIO No. 8332, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 019
DE FECHA 14 DE MAYO DE 2013
(PRIMER 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, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 15 de enero de 2013, en respuesta a las oposiciones presentadas por las sociedades PROCAPS S.A. y LAFRANCOL S.A.

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

- la nueva Reivindicación 1 contiene las limitaciones de las anteriores Reivindicaciones 6 y 2;
- las anteriores Reivindicaciones 2 y 6 fueron eliminadas;
- se modifica la numeración y las dependencias de acuerdo con los cambios realizados.

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- La Examinadora argumenta que el título de la presente invención debe especificar los componentes de las composiciones reclamadas.

b- Con el fin de superar la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“FORMULACIONES SÓLIDAS ORALES QUE COMPRENDEN ALISKIREN”

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 debe definir el agente de recubrimiento y la composición debe estar definida con sus cantidades.

b. Llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que ahora especifica las cantidades preferidas de alisquireno en las composiciones reclamadas, y adicionalmente establece los componentes que pueden ser seleccionados para constituir el recubrimiento, así como el tamaño de la minitableta de la invención.

4. a- La Examinadora considera que las patentes US2004/266743 (D1) y WO2006/041974 (D2), y el artículo “Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets”¹(D3), afectarían el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulgan composiciones de alisquireno en forma de mini-tabletas. La diferencia que existe entre la Reivindicación 1 de la presente invención y D1, es que D1 no incluye un polímero derivado del ácido metacrílico. Por otro lado, la diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente invención y D2 radica en que D2 no divulga un recubrimiento de un derivado del ácido metacrílico.

¹ Munday D L et al: “Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets” INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 52, no. 2, 1 June 1989

A partir del anterior análisis, la Examinadora define que el efecto que confiere la mencionada diferencia es lograr una composición con una disolución completa del 95% después de 60 minutos, a un pH entre 6 y 7. Sin embargo, formulaciones con características similares (tableta de hemisulfato de alisquireno que se encuentran en un núcleo recubierto) para lograr una disolución completa ya habían sido descritas por D2.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D3 divulga mini-tabletas, cuyo recubrimiento puede ser un polímero pH dependiente, como los derivados del ácido metacrílico tipo Eudragit, tal y como se describe en las Reivindicaciones 8 a 14 de la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Examinadora concluye que resulta evidente para una persona medianamente versada en el arte usar las divulgaciones de D1 y D2, con el fin de obtener el objeto de la Reivindicación 1 de la presente invención. Respecto de las Reivindicaciones 2 a 18, la Examinadora argumenta que no contienen características adicionales que hagan inventiva la presente invención.

b- i) En relación con el nivel inventivo, me permito resaltar en primer lugar que la presente invención se encuentra dirigida a una forma farmacéutica de administración oral, en forma de mini-tabletas que tienen un núcleo que comprende alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un recubrimiento en forma de película que comprende una material con propiedades enmascaradoras de sabor, seleccionado de poliacrilatos y/o componentes de recubrimiento de liberación modificados seleccionados de derivados de celulosa, copolímeros acrílicos y mezclas de los mismos, cuya mini-tableta contiene entre 2mg y 4mg de alisquireno.

Como se establece en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, todas las dosis de alisquireno comercialmente disponibles tienen un tamaño, dureza y sabor que no cumplen con los requisitos de los pacientes pediátricos, problema que busca resolver la presente invención, diferente al problema que entendió y planteó la Examinadora de cómo desarrollar formulaciones pediátricas de alisquireno que tengan un tamaño apropiado, flexibilidad en la dosificación y el sabor requerido para ser utilizadas en formulaciones para niños, manteniendo la biodisponibilidad comparable con las formas de dosificación de alisquireno disponibles en el mercado para adultos.

ii) Ahora bien, ninguno de los documentos citados como arte previo enseña o sugiere la mini-tabletas de alisquireno con las características divulgadas en la presente invención, para resolver el problema técnico mencionado.

D1 describe formulaciones de eplerenona, combinadas con un inhibidor de renina en forma de cápsulas o tabletas. D1 no menciona referencias específicas de composiciones de alisquireno y más aún, D1 no enseña formulación sólida alguna.

D2 se encuentra dirigido al uso de cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación. El Ejemplo 2 muestra tabletas de alisquireno con dosis para adultos, que por lo tanto tienen gran tamaño y dureza. Más aún, los ejemplos de D2 describen formulaciones con un peso 10 o más veces mayor que las formulaciones de la presente invención. Adicionalmente, nada en D2 enseña o sugiere cómo producir mini-tabletas recubiertas fáciles de tragar con las dosificaciones particulares comprendidas en las formulaciones de la presente invención.

Por otro lado, D3 se refiere a la liberación constante *in vitro* de teofilina desde una forma de dosificación de cápsulas orales de múltiples unidades, durante un periodo de 12 horas y hasta 95% de liberación del contenido total del fármaco. Sin duda, D3 desviaría a la persona medianamente versada en el arte de la presente invención, dado que D3 se refiere a un ingrediente activo diferente, comprendido dentro de una formulación de dosificación de liberación de fármaco constante. D3 tiene un propósito diferente (liberación constante) al de la presente invención (formulaciones pediátricas).

iii) En este punto vale la pena resaltar que la SIC y el Tribunal Andino de Justicia han precisado históricamente que las mejoras son indicativos de no obviedad. En este sentido, para la presente invención es importante resaltar que a pesar de las altas velocidades de disolución alcanzadas con las formulaciones reclamadas y el área superficial específica amplia de los núcleos de la tableta, el compuesto con propiedades enmascaradoras de sabor, continúa siendo efectivo. Adicionalmente, se encuentra que la biodisponibilidad es comparable con las fórmulas de dosificación sólidas conocidas y que la formulación de la presente invención es mejorada en comparación con las formulaciones líquidas, debido a que su biodisponibilidad es más alta, lo que no puede ser previsto ni deducido de ninguna manera del arte previo citado y es claramente establecido por la presente invención de la siguiente forma (ver página 40 y 41 del Capítulo Descriptivo):

“con la formulación de acuerdo con la presente invención, se pudo alcanzar una velocidad de disolución más rápida que para las formas de dosificación

sólidas, similar a la que se ve con las formulaciones líquidas, pero sin comprometer la biodisponibilidad, la cual es comparable con aquella de las formas de dosificación sólidas conocidas, y mejor comparándose con las formulaciones líquidas.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en particular la forma de dosificación unitaria sólida de Alisquireno para su administración oral en la forma de minitables recubiertas, tiene una biodisponibilidad que es significativamente más alta que aquella de las formulaciones líquidas de Alisquireno. En particular, la biodisponibilidad de las minitables recubiertas es mejor, comparándose con las formulaciones líquidas de Alisquireno, por un factor de cuando menos 1.1, en particular por un factor de cuando menos 1.3, pero en especial por un factor de cuando menos 1.5” (mi subrayado)

Finalmente, debe tenerse en cuenta que como el alisquireno es altamente higroscópico y susceptible a cambios polimórficos al tener contacto con el agua, además con una estructura de partícula en forma de agujas, procesos de manufactura estándar para la producción de mini-tabletas resultan extremadamente difíciles. Sin embargo, la formulación de la presente invención permite superar estas dificultades técnicas y proporciona una forma de dosificación sólida de alisquireno para administración oral en forma de mini-tabletas, lo cual no es divulgado o sugerido por el arte previo citado (ver página 9 del Capítulo Descriptivo).

En conclusión, nada en D1, D2 y/o D3 describe o sugiere formulaciones pediátricas de alisquireno con un tamaño apropiado (minitables), flexibilidad en la dosificación y el sabor requeridos para la administración en niños. Adicionalmente, la formulación de la presente invención proporciona una biodisponibilidad comparable con las formas de dosificación de alisquireno disponibles en el mercado para adultos.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Marruecos, Sudáfrica, Libano, Irak y Argelia.

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,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Primer Examen de Fondo

1. Una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral en forma de una minitableta que tiene un núcleo y un recubrimiento externo, en donde:
 - el núcleo comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 - el recubrimiento externo está en la forma de un recubrimiento de película que comprende un material enmascarador de sabor seleccionado entre poliacrilatos y/o un componente de recubrimiento de liberación modificada seleccionado entre derivados de celulosa y copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos en donde la minitableta contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg de alisquireno, en donde la minitableta tiene un tamaño de entre 1 milímetro y 4 milímetros.
2. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la minitableta tiene un tamaño de entre 1,5 milímetros y 3 milímetros.
3. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la minitableta tiene un tamaño de entre 1,5 milímetros y 2,5 milímetros.
4. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la minitableta tiene un tamaño de 2 milímetros.
5. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la minitableta contiene 3,125 miligramos de alisquireno.
6. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el poliacrilato es seleccionado entre
 - a) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados entre ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico;
 - b) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados entre metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo) y metacrilato de metilo; y
 - c) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados entre acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio.
7. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde el poliacrilato es un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados entre

metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo) y metacrilato de metilo.

8. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 7 ó 8, en donde la película de recubrimiento comprende estearato de magnesio, copolímero básico de metacrilato butilado, sebacato de dibutilo, y lauril-sulfato de sodio.

9. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha película de recubrimiento tiene un perfil de liberación dependiente de pH.

10. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde la película de recubrimiento da lugar a una disolución *in vitro* de alisquireno de aproximadamente el 30 por ciento o menos después de 5 minutos, de aproximadamente el 80 por ciento o menos después de 10 minutos, y de aproximadamente el 95 por ciento o menos después de 15 minutos, a un pH de entre aproximadamente 2 y 4.5.

11. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde la película de recubrimiento da lugar a una disolución *in vitro* de alisquireno de aproximadamente el 10 por ciento o menos después de 15 minutos, de aproximadamente el 70 por ciento o menos después de 30 minutos, y de aproximadamente el 95 por ciento o menos después de 60 minutos, a un pH de entre aproximadamente 6 y 7, en particular a un pH de 6,8.

12. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 11 ó 12, en donde la película de recubrimiento comprende un copolímero básico de metacrilato butilado.

13. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde la película de recubrimiento comprende una dispersión acuosa de etil-celulosa y, opcionalmente, hipromelosa.

14. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde la película de recubrimiento comprende sebacato de dibutilo, una dispersión acuosa de etil-celulosa, hipromelosa, y dióxido de silicio coloidal.

15. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde la película de recubrimiento comprende un copolímero de metacrilato de amonio, en particular un copolímero de metacrilato de amonio Tipo A y/o un

9

copolímero de metacrilato de amonio Tipo B.

16. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la película de recubrimiento comprende dióxido de silicio coloidal, citrato de trietilo, copolímero de metacrilato de amonio tipo A, y copolímero de metacrilato de amonio tipo B.
