

As. 118.258

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-130828- -00007-0000

Fecha: 2013-01-14 15:35:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 5

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **11-130828**– solicitud de patente de invención a favor de **EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.** Título **COMPOSICIÓN DE LIPOSOMA.**

RESPUESTA A OPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta a la oposición presentada por **SYNTHESIS S.A.S.**, relacionada con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 25 de Julio de 2012.

La presente invención se refiere a una composición de liposoma con una alta relación de atrapamiento y estabilidad de retención del compuesto activo eribulina o su sal farmacológicamente aceptable, lo cual no se encuentra contemplado por el arte previo, y se constituye en una ventaja sobre el mismo.

Ahora bien, el señor Opositor establece que la referencia **WO2008080367** afecta el nivel inventivo de la presente invención porque se encuentra revelando que los liposomas pueden reducir la distribución del fármaco en los tejidos normales, pero incrementan la acumulación de fármaco en tejido tumorales, mejorando así el índice terapéutico de fármaco.

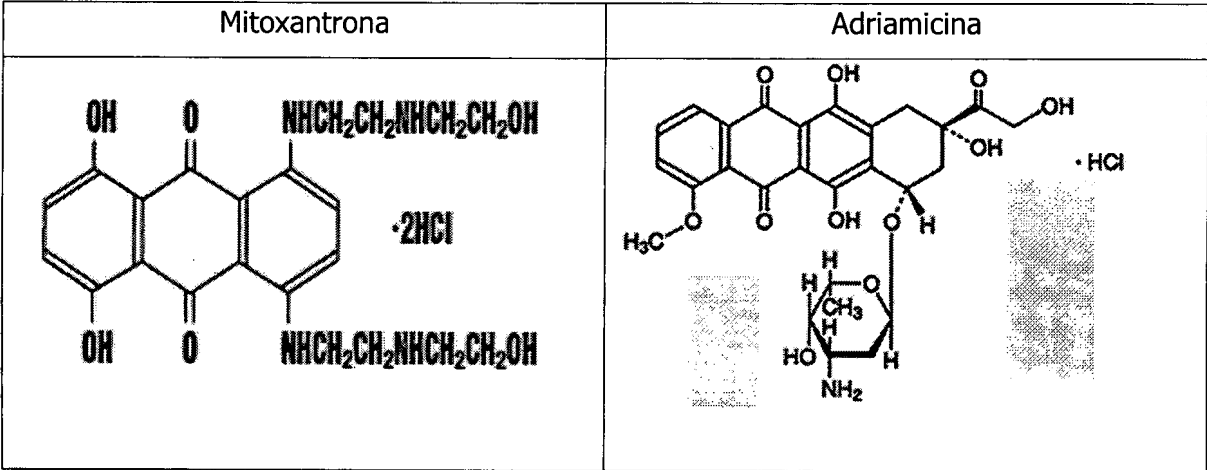
Al respecto, nos permitimos aclarar que además de dicha información, que de hecho está contenida en los antecedentes de la invención, la referencia citada también establece lo siguiente,

“No obstante, no es fácil alcanzar las ventajas terapéuticas del liposoma, y los siguientes cuatro requerimientos tienen que cumplirse: (1) el fármaco se puede encapsular en el liposoma en una eficiencia de encapsulación buena y una carga de fármaco suficiente; (2) el fármaco no será liberado del liposoma durante el periodo de almacenamiento *in vitro*; (3) no existe una fuga de fármaco notable durante la circulación de sangre del fármaco liposomal; y (4) el fármaco se puede liberar efectivamente y ejercer así sus efectos terapéuticos cuando los liposomas se acumulan en la región tumoral.”

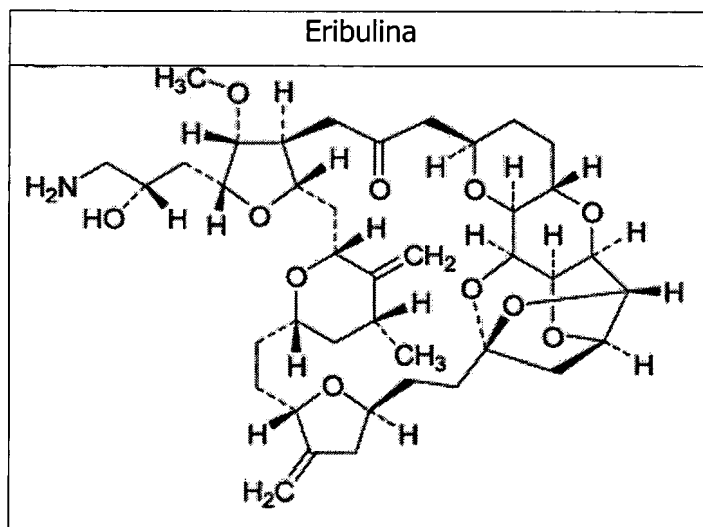
Sumado lo anterior a que se requiere prestar especial atención a la liberación racional *in vivo* del fármaco liposomal. Así las cosas, es evidente que el desarrollo de una composición liposomal que contenga un principio activo definido no es tan trivial, y requiere un componente más allá del simple conocimiento de la existencia de los liposomas.

En este orden de ideas, la invención contemplada por D1 presenta requerimientos estructurales para que los fármacos sean aptos para formar una preparación liposomal unilaminar pequeña con un índice terapéutico mejorado, estableciendo que la mitoxantrona y la adriamicina corresponden a las modalidades preferidas, por lo que dichos fármacos se incluyen como parte de los ejemplos que establecen la mejor manera de llevar a cabo la invención (ejemplos 2 a 9).

De esta manera, a partir de las enseñanzas de D1 el normalmente versado en la materia entendería que no todos los fármacos son aptos para ser incluidos dentro de estructuras liposomales, y que por tanto, para llevarse a cabo la adaptación de un fármaco en particular se deben tener en cuenta sus propiedades estructurales. Al respecto, nos permitimos incluir una representación de las estructuras de los fármacos contemplados como aptos para ser incluidos en las estructuras liposomales reveladas por D1,



Ahora bien, el señor Examinador puede notar que existen profundas diferencias estructurales entre dichos fármacos y la eribulina contemplada por la presente invención,



De esta manera, consideramos que D1 falla en enseñar, o sugerir, que una composición de liposoma pueda comprender eribulina o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho fármaco, pues a partir de las enseñanzas de D1 el normalmente versado en la materia no podría concluir que la eribulina pueda ser usada como el principio activo objeto a ser encapsulado en la fase interna de una composición de liposoma, más aun al notar las marcadas diferencias estructurales existentes entre los fármacos mitoxantrona y adriamicina y la eribulina. De esta forma, el resultado alcanzado por los inventores de la presente invención no corresponde a un simple desarrollo sino que requirió de un amplio conocimiento de la estructura de la eribulina para poder incorporarla dentro de una forma farmacéutica liposomal.

Contrario a lo afirmado por el opositor, el desarrollo de una formulación en la cual se incorpora un principio activo en una forma farmacéutica que en conjunto resulta novedosa e inventiva, como en la presente invención, es el resultado de un diseño y estudio cuidadoso de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, en este caso eribulina. Así, como apreciará el señor Examinador, el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que proporcionen los beneficios deseados no es solamente el resultado de una simple mezcla de activos y auxiliares de formulación sino que requiere de un extenso conocimiento de las propiedades de cada uno de tales agentes así como su interacción dentro de la formulación.

4

El presente desarrollo de una nueva formulación de eribulina encapsulada en una estructura de liposoma tiene en cuenta innumerables factores farmacocinéticos como el sitio y tasa de absorción del fármaco, el patrón de distribución, tasa de eliminación, entre otros, en donde debe tenerse en cuenta además la presencia o ausencia de metabolitos tóxicos, así como los efectos a corto y largo plazo en las células y tejidos del cuerpo.

De esta manera, no por el simple hecho que D1 revela la utilización de liposomas, se puede inferir vagamente que la presente invención no es inventiva. Para ello, se necesitó de un desarrollo cuidadoso de todas las variables previamente mencionadas para lograr obtener una formulación de eribulina encapsulada en liposomas con la actividad sorprendente previamente descrita. Cada principio activo tiene propiedades biológicas, químicas y físicas totalmente diferentes por lo que no puede simplemente extrapolarse la formulación de un principio activo con otro tal como pretende hacerlo ver el opositor.

En este orden de ideas, la presente invención reivindica composiciones de liposoma que incluyen eribulina o su sal farmacéuticamente aceptable, lo cual no se encuentra contemplado en el arte previo, y que sorprendentemente muestran una marcada estabilidad, en términos de una relación de atrapamiento mayor al 90%, al encontrarse la relación exacta de componentes requeridos que permiten una mejora en dicha relación (Tablas 4 a 7).

Además, la descripción incluye los resultados de la medición de los parámetros farmacocinéticos del mesilato de eribulina en ratones a los cuales se inoculó células de melanoma humano. Al respecto, incluimos las tablas 2 y 3 de la descripción,

Prescripción	AUC ₀₋₁ (ng.hr/mL)	AUC _{0,∞} (ng.hr/mL)	CL (mL.hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)	Relación 1
Rp. 1	253049	258274	3.87	43.99	8.7	11.4	707.1
Rp. 2	176148	177893	5.62	56.40	6.8	10.0	487.0
Rp. 3	228151	233067	4.29	48.93	8.4	11.4	638.1
Rp. 4	221494	230541	4.34	55.88	9.4	12.9	631.2
Mesilato de eribulina	363.02	365.247	24.20	8032	3.7	3.3	1.0

Relación 1 = $AUC_{liposoma \text{ de plasma}} / AUC_{mesilato \text{ de eribulina de plasma}}$

Prescripción	C _[max] (hr)	T _[max] (hr)	AUC _{0.1} (ng.hr/mL)	AUC _{0.00} (ng.hr/mL)	t _{1/2} (hr)	MRT (hr)	TPI (mL/g)	Relación 2
Rp. 1	692.1	4.0	24960.7	34581.8	22.8	38.8	0.13	5.5
Rp. 2	1002.9	8.0	16759.6	22301.1	22.2	34.5	0.13	3.5
Rp. 3	3965.7	12.0	41643.7	46297.3	16.1	23.3	0.20	7.4
Rp. 4	1132.8	12.0	28377.4	45005.6	23.7	44.3	0.20	7.2
Mesilato de eribulina	323.425	0.25	4649.52 1	6294.283	17.8	27.7	17.2 3	1.0

$$\text{Relación 2} = \frac{\text{AUC}_{\text{liposoma de tumor}}}{\text{AUC}_{\text{mesilato de eribulina de tumor}}}$$

Así, es posible observar a partir de la Tabla 2 y la Tabla 3, que el área bajo la curva (AUC) del fármaco en el plasma sanguíneo del tejido de tumor se vio incrementada en las cuatro composiciones de liposoma, Rp. 1 a 4, en comparación con el AUC del mesilato de eribulina administrado en forma libre, y por lo tanto es evidente que la migración y retención de mesilato de eribulina en el tejido tumoral evidencian una mejora sustancial.

De esta manera, a partir de la información previamente expuesta consideramos que la presente invención es novedosa e inventiva frente al estado del arte, en la medida que hemos demostrado que la referencia citada por el señor Opositor no ofrece una indicación clara acerca de la viabilidad de incorporar el principio activo eribulina como parte de una composición liposomal, y más aún al demostrarse las propiedades superiores de la composición liposomal reivindicada en la presente invención, y por tanto la misma es plenamente patentable de acuerdo a las disposiciones de la Decisión 486.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41