

|                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>RAD:</b> 11-133740- -8                                | <b>FECHA:</b> 2013-09-04 08:56:31                 |
| <b>DEP:</b> 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | <b>EVE:</b> 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| <b>TRA:</b> 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | <b>FOLIOS:</b> 8                                  |
| <b>ACT:</b> 519 PRESENTACION                             |                                                   |

Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

|                |             |               |
|----------------|-------------|---------------|
| <b>Asunto:</b> | Radicación: | 11-133740- -8 |
|                | Trámite:    | 11            |
|                | Evento:     | 378           |
|                | Actuación:  | 519           |
|                | Oficio:     | 16675         |
|                | Folios:     | 8             |

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/EP2010/053028 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 10/03/2010        |            |   |                               |  |

|                              |                            |                                                      |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|
| Descripción:                 | Radicación 11-133740-00000 | 10/Octubre/2011                                      |
| Reivindicaciones:            | Radicación 11-133740-00000 | 10/Octubre/2011                                      |
| Figuras:                     | Radicación 11-133740-00000 | 10/Octubre/2011                                      |
| Oposiciones:                 | Radicación 11-133740-00005 | 15/Agosto/2012      Laboratorios<br>Synthesis S.A.S. |
| Respuesta a las oposiciones: | Radicación 11-133740-00007 | 21/Febrero/2013                                      |
| Prioridades:                 | EP 091548057               | 10/Marzo/2009                                        |

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales, por tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 31.

Título de la solicitud: “Composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden oxicodona y naloxona”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar una formulación de opioides de liberación inmediata para el tratamiento del dolor repentino como alternativa para las formulaciones de liberación controlada de opioides.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción 2:1 en peso.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20 // 9/28 // A61K 31/485.

#### **4. Excepción a la patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)**

El objeto de las reivindicaciones 26, 30 y 31 no es patentable de acuerdo con el artículo citado.

#### **5. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 D 486)**

Las reivindicaciones 27 a 29 no son patentables de acuerdo con el Art. 14 D 486 toda vez que definen un producto por referencia a un uso.

#### **6. De la solicitud de patente**

##### **Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)**

Las reivindicaciones 1 a 8 y 21 a 25 no son claras toda vez que no definen todos los elementos de la composición ni la proporción de los mismos sino que se limita a establecer el rango de los principios activos.

Las reivindicaciones 9 a 13 y 17 a 20 no son claras toda vez que caracterizan la formulación en términos de un resultado a alcanzar. Al respecto se recuerda a la solicitante que la formulación debe caracterizarse en términos de los ingredientes, excipientes y proporciones de los mismos que permiten modificar la velocidad y tiempo de liberación de los agentes activos porque de lo contrario la reivindicación incluye todas las alternativas presentes o futuras que permitan alcanzar el resultado mencionado.

Las reivindicaciones 15 a 16 no son claras toda vez que no definen los excipientes de la composición ni la proporción de los mismos sino que se limita a establecer una categoría funcional de los mismos. Se sugiere a la solicitante caracterizar la formulación en términos de los ingredientes, excipientes y proporciones de los mismos.

#### **7. Análisis de la Oposición**

##### **Argumentaciones de Synthesis S.A.S.**

Afirma el opositor que la solicitud de patente carece de altura inventiva toda vez que a la fecha de prioridad de la solicitud, 10 de Marzo de 2009, un experto en la materia puede llegar de manera evidente a una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende oxicodona y naloxona a partir del documento EP1695700 publicado el 30 de Agosto de 2006. Señala, la opositora que de forma particular el documento enseña una composición de oxicodona y naloxona en forma de liberación prolongada caracterizada por parámetros específicos tales como tmax, Cmax, AUCt, entre otros, por lo que la solicitud carece de altura inventiva frente al documento EP1695700.

El Señor Opositor adjunta como antecedentes la copia de la solicitud EP1695700.

### **Respuestas de la Solicitante**

La solicitante señala en su respuesta que la opositora no proporciona ningún argumento de fondo que explique porque se considera obvio llegar a una formulación farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende oxicodona y naloxona a partir de las enseñanzas de una forma de dosificación de liberación prolongada que comprende oxicodona y naloxona divulgada en el documento EP1695700. Señala el solicitante que dicho documento no proporciona ningún indicio de que la oxicodona y la naloxona puedan ser utilizadas con éxito en una forma de dosificación de liberación inmediata, es decir, para el tratamiento de ataques de dolor repentinos, al mismo tiempo manteniendo los efectos ventajosos alcanzados con la combinación de oxicodona y naloxona.

Continúa la solicitante señalando que el documento EP1695700 hace referencia a forma de dosificación de liberación prolongada para la terapia eficaz del dolor crónico donde la analgesia se alcanza con la oxicodona y la naloxona como antagonista opioide bloquea en el TGI los efectos del opioide, contrarrestando particularmente el estreñimiento y dado que la naloxona sufre efecto de primer paso a nivel hepático, el cual genera una forma inactiva de la misma, que lleva a la disminución del efecto antagonista y a la aparición de síntomas de abstinencia de los opiáceos.

Asimismo, adjunta copia de la publicación “Randomized controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation” donde señala la solicitante se hace referencia a que el uso de naloxona oral de liberación inmediata se estudió anteriormente para determinar sus efectos en la reducción del estreñimiento inducido por opioides observando síntomas de abstinencia aún con bajas dosis de naloxona oral por lo que la liberación lenta de la naloxona puede reducir el riesgo de sobrecarga de los sistemas enzimáticos hepáticos reduciendo el riesgo de antagonismo sistémico.

Concluye la solicitante señalando que el estado de la técnica técnico señalo la importancia de la liberación prolongada de naloxona para evitar un impacto negativo de la naloxona en la analgesia inducida por opioides, por lo que la persona experta en la materia no fue guiada hacia la invención y por lo tanto la invención reivindicada cumple el requisito de nivel inventivo.

## Respuesta del Examinador Técnico

La solicitud EP1695700 hace referencia a una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende oxicodona y naloxona que provee un efecto analgésico de por lo menos 12h después de una administración única. El documento enseña formulaciones de liberación sostenida del tipo matriz de difusión no hinchable que contienen etilcelulosa, un alcohol graso y excipientes farmacéuticamente aceptables. En conclusión, el documento EP1695700 no hace referencia a formulaciones de liberación inmediata, por lo que no se tendrá en cuenta dentro del análisis de patentabilidad.

### 8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: marzo 10 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

| Ítem | Documento  | Título                                                                   | Fecha de Publicación |
|------|------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | US 3773955 | Analgetic compositions                                                   | 20/Noviembre/1973    |
| D2   | EP 0352361 | Method of treating patients suffering from chronic pain or chronic cough | 31/Enero/1990        |

El documento D1<sup>1</sup> divulga una composición analgésica oral que comprende naloxona y un analgésico seleccionado de meperidina, oximorfona, metadona, levorfanol, codeína y oxicodona entre otros (Col. 3, línea 35 a Col. 4, línea 13), donde la forma farmacéutica oral incluye tabletas, capsulas, gránulos, polvos, soluciones, emulsiones o suspensiones (Col. 4, líneas 23-31). Dicha composición oralmente efectiva cuando es administrada parenteralmente no produce analgesia, euforia o dependencia física y comprende: una parte en peso de naloxona y 40 a 400 partes de meperidina, 0.4 a 4 partes de oximorfona, 15 a 150 partes de codeína, 2 a 20 partes de oxicodona (Col. 5, línea 50 a Col. 6, línea 13), específicamente señala que el contenido de naloxona está en el rango entre 0.1 y 10 mg (Col. 8, líneas 3-10). El documento enseña formulaciones convencionales de naloxona con agentes analgésicos tales como metadona, fenazocina, meperidina, codeína y metadona empleando como excipientes lactosa, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio (Col. 10, línea 59 a Col. 11, línea 19).

El documento D2<sup>2</sup> enseña un método para el tratamiento de dolor crónico previniendo simultáneamente el inicio de la hipo motilidad intestinal o aliviando la hipo motilidad generada como resultado del tratamiento con agentes narcóticos que comprende la administración oral de una combinación de un opioide analgésico o antitusivo y un antagonista opioide (Pág. 3, líneas 26-31) y en un segundo objeto formulaciones farmacéuticas orales del tipo capsulas, tabletas, jarabe, elixir o similares que contienen naloxona, un analgésico opioide y excipientes

1 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19731120&CC=US&NR=3773955A&KC=A)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\_EP&FT=D&date=19731120&CC=US&NR=3773955A&KC=A

2 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19900131&CC=EP&NR=0352361A1&KC=A1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\_EP&FT=D&date=19900131&CC=EP&NR=0352361A1&KC=A1

convencionales tales como desintegrantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y endulzantes entre otros (Pág. 3, líneas 26-28), donde dicho analgésico opioide es seleccionado de morfina, meperidina, oxicodona, metadona, hidromorfona, codeína, hidrocodona y propoxifeno (Pág. 3, líneas 32-37). El rango de dosificación de dicho agente opioide está en el rango entre 1.5 y 100 mg por unidad de dosificación, específicamente, se divulga una unidad de dosificación que contiene 5 a 15 mg de oxicodona y 3 mg de naloxona con una dosificación típica de 1 a 2 unidades diarias (Pág.4, línea 29 a Pág. 5, línea 23).

### Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

### Novedad (Art 16 D 486)

#### Reivindicación 1

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de 2:1 en peso.

| Características esenciales                                           | D1                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende: | Composición farmacéutica oral que comprende:                                                                                      |
| (a) oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma      | (a) oxicodona.                                                                                                                    |
| (b) naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma       | (b) naloxona.                                                                                                                     |
| en una proporción de 2:1 en peso (oxicodona:naloxona)                | en una relación entre 2-20:1 (en peso) equivalente a oxicodona en un rango de 0.2 a 200 mg y naloxona en un rango de 0.1 a 10 mg. |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga una composición analgésica oral que comprende naloxona y un analgésico seleccionado de meperidina, oximorfona, metadona, levorfanol, codeína y oxicodona entre otros (Col. 3, línea 35 a Col. 4, línea 13). Dicha composición comprende: una parte en peso de naloxona y 2 a 20 partes de oxicodona (Col. 5, línea 50 a Col. 6, línea 13), específicamente señala que el contenido de naloxona está en el rango entre 0.1 y 10 mg (Col. 8, líneas 3-10). El documento enseña formulaciones convencionales de naloxona con agentes analgésicos tales como metadona, fenazocina, meperidina, codeína y metadona empleando como excipientes lactosa, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio (Col. 10, línea 59 a Col. 11, línea 19).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una composición oral de liberación convencional que comprende oxicodona:naloxona en una relación entre 2-20:1 (en peso) equivalente a oxicodona en un rango de 0.2 a 200 mg y naloxona en un rango de 0.1 a 10 mg.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 y 14 a 16 no mencionan alguna característica que haga novedosa a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

### **Reivindicación 1**

La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende al menos oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de 2:1 en peso.

| Características esenciales                                           | D2                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende: | Composición farmacéutica oral que comprende: |
| (a) oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma      | (a) oxicodona.                               |
| (b) naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma       | (b) naloxona                                 |
| en una proporción de 2:1 en peso (oxicodona:naloxona)                | en una proporción 1.7-5:1 (en peso).         |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual divulga formulaciones farmacéuticas que contienen naloxona, un analgésico opioide y excipientes convencionales tales como desintegrantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y endulzantes entre otros (Pág. 3, líneas 26-28), donde dicho analgésico opioide es seleccionado de morfina, meperidina, oxicodona, metadona, hidromorfona, codeína, hidrocodona y propoxifeno (Pág. 3, líneas 32-37). Específicamente, se divulgan unidades de dosificación que contienen 5 a 15 mg de oxicodona y 3 mg de naloxona con una dosificación típica de 1 a 2 unidades diarias (Pág.4, línea 29 a Pág. 5, línea 23).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña composiciones farmacéuticas orales de liberación convencional que comprenden oxicodona:naloxona en una relación 1.7-5:1 (en peso). Asimismo, el efecto técnico de la composición asociado a una reducción en la constipación inducida por opioides, ya había sido descrito en D2, el cual divulga que el tratamiento con una composición de naloxona y un analgésico opioide previene el inicio de la hipo motilidad intestinal y alivia la hipo motilidad generada como resultado del tratamiento con agentes narcóticos (Pág. 3, líneas 26-31).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 y 14 a 16 no mencionan alguna característica que haga novedosa a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

### **Reivindicación 22**

La reivindicación 22 consiste en una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de 2:1 en peso.

| Características esenciales                                           | D1                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende: | Composición farmacéutica oral que comprende:                    |
| (a) oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma      | (a) oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma |
| (b) naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma       | (b) naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma  |
| en una proporción de 2:1 en peso (oxicodona:naloxona)                | en una relación entre 2-20:1 (en peso)                          |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga una composición analgésica oral que comprende naloxona y un analgésico seleccionado de meperidina, oximorfona, metadona, levorfanol, codeína y oxicodona entre otros (Col. 3, línea 35 a Col. 4, línea 13) en forma de sal clorhidrato, sulfatos, tartratos, entre otras (Col. 4, líneas 14-22) Dicha composición comprende: una parte en peso de naloxona y 2 a 20 partes de oxicodona (Col. 5, línea 50 a Col. 6, línea 13), específicamente señala que el contenido de naloxona está en el rango entre 0.1 y 10 mg (Col. 8, líneas 3-10). El documento enseña formulaciones convencionales de naloxona con agentes analgésicos tales como metadona, fenazocina, meperidina, codeína y metadona empleando como excipientes lactosa, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio (Col. 10, línea 59 a Col. 11, línea 19).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una composición oral de liberación convencional que comprende oxicodona:naloxona en una relación entre 2-20:1 (en peso) equivalente a oxicodona en un rango de 0.2 a 200 mg y naloxona en un rango de 0.1 a 10 mg.

En consecuencia, la reivindicación 22 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 23 a 25 no mencionan alguna característica que haga novedosa a la composición de la reivindicación 22, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Reivindicación 22**

La reivindicación 22 consiste en una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una proporción de 2:1 en peso.

| Características esenciales                                           | D2                                           |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Composición farmacéutica oral de liberación inmediata que comprende: | Composición farmacéutica oral que comprende: |
| (a) oxicodona o una sal farmacéuticamente                            | (a) oxicodona.                               |

| Características esenciales                                     | D2                                   |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| aceptable de la misma                                          |                                      |
| (b) naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma | (b) naloxona                         |
| en una proporción de 2:1 en peso (oxicodona:naloxona)          | en una proporción 1.7-5:1 (en peso). |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 22 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual divulga formulaciones farmacéuticas que contienen naloxona, un analgésico opioide y excipientes convencionales tales como desintegrantes, agentes de recubrimiento, lubricantes y endulzantes entre otros (Pág. 3, líneas 26-28), donde dicho analgésico opioide es seleccionado de morfina, meperidina, oxicodona, metadona, hidromorfona, codeína, hidrocodona y propoxifeno (Pág. 3, líneas 32-37). Específicamente, se divulgan unidades de dosificación que contienen 5 a 15 mg de oxicodona y 3 mg de naloxona con una dosificación típica de 1 a 2 unidades diarias (Pág.4, línea 29 a Pág. 5, línea 23).

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 22, habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña composiciones farmacéuticas orales de liberación convencional que comprenden oxicodona:naloxona en una relación 1.7-5:1 (en peso).

En consecuencia, la reivindicación 22 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 23 a 25 no mencionan alguna característica que haga novedosa a la composición de la reivindicación 22, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento  | Reivindicaciones afectadas  | Requisito que afecta |
|------|------------|-----------------------------|----------------------|
| D1   | US 3773955 | 1 - 8<br>14 - 16<br>22 – 25 | Novedad              |
| D2   | EP 0352361 | 1 - 8<br>14 - 16<br>22 - 25 | Novedad              |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-09-10

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez