

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181661-00018-0000

Fecha: 2015-02-19 16:15:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Asunto: **Radicación No.:** **11-181661**
Trámite: **11**
Evento: **378**
Actuación: **519**
Oficio No.: **14547**
Referencia: **Respuesta Oficio de Fondo**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, en calidad de apoderado del solicitante **SEQUESSOME TECHNOLOGY HOLDINGS LIMITED**, doy respuesta al **Oficio No. 14547**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y de acuerdo con los siguientes argumentos:

1. Reivindicaciones:

El Examinador ha objetado la reivindicación 1 por no definir lo que a su criterio deberían ser todos los componentes específicos de la invención. Más particularmente, el Oficio indica que *"La reivindicación 1 no es concisa porque establece que la composición comprende uno o más fosfolípidos, uno o más surfactantes, lípidos, un antimicrobiano, un antioxidante, un emoliente, y un quelante, donde se están reclamando los componentes de la formulación de forma general por su función, sin establecer claramente las posibilidades para cada uno de estos componentes de acuerdo a lo soportado en la descripción."*

La nueva Reivindicación 1 que ahora se presenta ha tenido en cuenta esta observación y ha definido precisamente cada uno de los componentes de la

formulación así como su participación porcentual, tal cual se describe en el capítulo descriptivo y sus ejemplos. Se entiende, por lo tanto, que la objeción del Examinador ha sido salvada.

El solicitante expresa que el tema en cuestión de la reivindicación 4 (ahora reivindicación 2) no necesita enmienda ya que sería obvio para la persona versada en la materia, cuyos excipientes a utilizar en la formulación vesicular reivindicada son de conocimiento general común y de la revelación de la presente solicitud. Está claramente expresado en la página 26, en el párrafo [0066] de la solicitud tal como se presentó originalmente que "las formulaciones de la invención pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes ingredientes: co-solventes, quelatos, tampones, antioxidantes, preservativos, microbicidas, emolientes, humectantes, lubricantes y espesantes. Las cantidades preferidas de los componentes opcionales están descritas en la Tabla 7". La Tabla 7 de la solicitud tal como se presentó originalmente, claramente enumera los excipientes preferidos.

2. Examen de Patentabilidad: Nivel Inventivo:

Las Reivindicaciones 1 a 4 han sido rechazadas por falta de nivel inventivo frente a los Documentos US 6165500 (D1) y ES2107668 (D2).

Con respecto a D1

La materia definida ahora en las reivindicaciones enmendadas es inventiva con respecto a D1. D1 no revela formulaciones vesiculares que estén libres de un agente activo para uso en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis. Como señala el Examinador "el documento D1 indica que las vesículas pueden contener una sustancia con actividad antirreumática (Col. 25, renglón 20; Reivindicación 35)" Ej: la revelación de D1 enseña que las formulaciones

vesiculares deberían contener un "agente médico" (según lo expresado en la Reivindicación 1) a fin de poder tratar las enfermedades específicas. D1 no enseña que las formulaciones vesiculares en ausencia de un agente farmacéuticamente activo pueden ser eficientes en el tratamiento de la enfermedad.

El paso inventivo de la presente solicitud radica en el hecho que las formulaciones vesiculares no contienen un agente farmacéuticamente activo y, sin embargo, son capaces de tratar el dolor asociado con la osteoartritis en forma tan eficaz como una formulación que sí contiene un agente farmacéuticamente activo. La ventaja de no requerir un fármaco significa que las formulaciones pueden ser utilizadas sin efectos colaterales asociados con la droga. Hay también costos menores asociados con los procesos de elaboración y producción.

En el Anexo A y el Anexo B que se adjuntan, el Examinador podrá ver los datos experimentales en apoyo al uso terapéutico de las formulaciones. Los datos indiscutiblemente demuestran que las formulaciones vesiculares de la presente invención son eficaces en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis en los pacientes, según lo expuesto abajo.

El Anexo A muestra los resultados de seis ensayos clínicos de Fase II/III investigando el efecto de la aplicación tópica de Diractin®, una formulación vesicular que incluye el analgésico Ketoprofeno. Se incluyó la formulación X en el ensayo como un placebo (una medicación sin ingrediente activo, un paliativo) Por ej: es la misma formulación vesicular pero las vesículas no contienen un analgésico (o cualquier otro fármaco). Los ensayos para probar la eficacia de Diractin® fueron realizados en 943 pacientes que sufrían de dolor causado por la osteoartritis en la rodilla. La Formulación X está de acuerdo con el ejemplo de formulación 96 vesicular ("Example 96"), que está descripto en

la página 61 de la solicitud tal como fue originalmente presentada. Estos datos demuestran que la formulación vesicular de la invención resultó en un "hasta 49.5%" de reducción en el dolor asociado con la osteoartritis (ver Fig. 1). Además, estos datos señalan que el efecto de la Formulación X en el dolor era comparable con aquella de Celecoxib oral (un analgésico) y superior al placebo oral (ver Tabla 2). También estos datos demuestran que los pacientes evaluaron su respuesta a la terapia como "buena/excelente" (ver página 8) y que el alivio del dolor obtenido a raíz de la Formulación X era sostenible (ver Figura 3).

Además, el Anexo B muestra un estudio de "meta-análisis" de los resultados de los ensayos clínicos de la Fase III, que investigaron el cambio desde el comienzo en cuanto a los niveles de dolor del paciente después de la aplicación de la Formulación X. El estudio demuestra que los efectos vistos con la Formulación X en los ensayos clínicos representan mejoras genuinas en los resultados relacionados con pacientes con osteoartritis más que debido a una respuesta de efecto placebo lo cual fue informado en ensayos intervencionistas en osteoartritis (Zhang et al. , 2010).

Por lo tanto, estos datos muestran que las vesículas vacías (incluidas en los ensayos como un placebo) inesperadamente actúan tan bien como las vesículas que contienen un fármaco en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis. Esto fue muy sorprendente. Las vesículas se encuentran con la ventaja de no tener efectos laterales asociados con el fármaco y con costos menores asociados con la producción y la elaboración.

Con respecto a D2

El solicitante no pudo obtener una copia de D2 (ES 2107668). Por lo tanto, nos referimos al equivalente en inglés de este documento, US 5,853,753 (US 753) (adjunto), que fue citado en el Oficio No. 10377. Se entiende que los textos referidos por el Examinador en ES2107668 también están presentes en US 753.

También en este caso la Solicitante puede afirmar que la materia protegida en las reivindicaciones de la presente solicitud es inventiva con respecto a D2. D2 no revela formulaciones vesiculares conteniendo polisorbato 80 (un surfactante no iónico) para uso en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis. El surfactante en las formulaciones reivindicadas en D2 es ácido biliar o un derivado del mismo. Estas diferencias importantes significan que la presente invención no es obvia en virtud de D2.

D2, US 753, explícitamente enseña en la columna 1, renglones 48 a 57 y en la reivindicación 1, que es el uso del ácido biliar y/o sus derivados (por ej. ácidos de sus sales, por ej. Surfactantes iónicos) que otorga a los liposomas revelados allí sus propiedades descriptas. La columna 1, renglones 48 a 57, expresa que "Es ahora el objeto de la presente invención proveer liposomas novedosos. De acuerdo con la invención, este propósito es logrado por liposomas que pueden ser obtenidos por a) mezclando lípidos que forman bicapas que contienen al menos en parte, cadenas de ácidos grasos insaturadas, con una solución acuosa de ácido biliar y/o al menos uno de sus derivados...". La Columna 3, renglones 7 a 11 de US 753 afirma que todos los surfactantes probados como componentes de las vesículas revelaron en US 753, que el ácido biliar resultó ser el mejor para disminuir la tensión de la superficie de las vesículas y para aumentar su fusogenidad. La columna 17 de US 753 expresa que los efectos de las vesículas son posibles especialmente debido al ácido biliar. Además, el

ejemplo 2 de US 753 se aleja del uso de surfactantes no-iónicos. Los liposomas conteniendo Tween 20 (por ej. Liposomas conteniendo surfactantes no iónicos) fueron utilizados en ensayos comparativos con las vesículas conteniendo ácido biliar. El surfactante no-iónico conteniendo vesículas no mostró un alivio de los síntomas. Por lo tanto, el Ejemplo 2 no reporta propiedades terapéuticas al usar una vesícula basada en Tween (por ej. basado en un surfactante no iónico). De este modo, no sería obvio para una persona experta en la materia usar dicho surfactante en una formulación vesicular para arribar al objeto inventivo definido en la presente solicitud.

Además, la revelación de US 753 activamente se aparta del hecho que las vesículas tratan el dolor asociado con la osteoartritis. La columna 7, renglones 15 a 17, expresa que los liposomas revelados allí pueden ser utilizados para tratar el reumatismo no articulado (por ej. el reumatismo que no afecta las articulaciones). Esta enfermedad es luego definida en la columna 28, renglones 22 a 23 como "reumatismo no articular (fibromialgia)"; la fibromialgia específicamente afecta músculos, tendones y ligamentos; no afecta las articulaciones. Además, la columna 5, renglón 41 de US 753 menciona que los liposomas revelados allí son eficaces contra un "... específico tipo de dolor" que se origina a partir de una ... "labilidad" o "aceptación" de la membrana plasmática de las células afectadas". El dolor asociado con la osteoartritis no está mencionado como uno de los "tipos específicos" de dolor en US 753. De este modo, US 753 se aparta de los liposomas que tratan el dolor de las articulaciones y no sería obvio para el experto en la materia utilizar los liposomas de US 753 para tratar el dolor asociado con la osteoartritis, según lo reivindicado en la presente solicitud, y menos aún utilizar las vesículas de la presente invención.

Finalmente, se puede afirmar que ninguno de los documentos citados se acerca siquiera a la formulación de la invención tal como se define ahora en la

Reivindicación 1 y que que consiste esencialmente de fosfatidilcolina y polisorbato 80, donde

la proporción molar entre la fosfatidilcolina y el polisorbato 80 es de 5:1 a 10:1 y además contiene

de 4% a 7% de fosfatidilcolina,

de 0,2% a 4% de polisorbato 80,

hasta 1% de alcohol bencílico o parabeno,

hasta 1% de hidroxitolueno butilado (BHT) y metabisulfato de sodio,

hasta 5% de glicerol,

hasta 5% de etanol y

hasta 2,5% de ácido etilenodioxi-dietilen-dinitrilo-tetraacético (EDTA).

3. En conclusión, el Solicitante manifiesta que no sería obvio combinar las enseñanzas de D1 y D2 a fin de crear formulaciones vesiculares de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis.

4. Por todo lo anterior se puede concluir que la invención, tal como se define en las actuales reivindicaciones, presenta novedad y nivel inventivo, por lo cual se le solicita al examinador la reconsideración de su rechazo.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.Jra.

apu

Adjunto: Lo anunciado

REIVINDICACIONES

1. Una formulación vesicular que consiste esencialmente de fosfatidilcolina y polisorbato 80 en un
5 vehículo farmacéuticamente aceptable, que se caracteriza porque la proporción molar entre la fosfatidilcolina y el polisorbato 80 es de 5:1 a 10:1 y que se caracteriza porque la formulación contiene de 4% a 7% de fosfatidilcolina, de 0,2% a 4% de polisorbato 80, hasta 1% de alcohol bencílico o
10 parabeno, hasta 1% de hidroxitolueno butilado (BHT) y metabisulfato de sodio, hasta 5% de glicerol, hasta 5% de etanol y hasta 2,5% de ácido etilenodioxo-dietileno-dinitrilo-tetraacético (EDTA).

15 2. Una formulación vesicular de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque la mencionada formulación además incluye uno o más amortiguadores, humectantes, lubricantes, preservativos, microbicidas, cosolventes o espesantes.