



No 05-007005-00008-0000

Fecha 2007 04 30 16 45:54 Dep 2020 NUECREACION:
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

Re Expediente No 05-007 005

Solicitud de patente titulada "FORMULACIÓN DE LAMOTRIGINA DE
LIBERACIÓN PROLONGADA Y USO DE LA MISMA PARA SU
PREPARACIÓN"

Solicitante GLAXO GROUP LIMITED

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA No 44
DE FECHA 09 DE FEBRERO DE 2007, OFICIO No 2027

J IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de
mi firma en mi caracter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo
siguiente ante la oposición interpuesta por la Sra Laura Catalina Silva Barrera, actuando como
apoderada de la sociedad PROCAPS S A

1 En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me
permiso presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado que reemplaza en su totalidad el
Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud Para tal efecto,
adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente

El Capítulo Reivindicatorio Modificado, compuesto por 6 reivindicaciones, incluye las
siguientes modificaciones

- La nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 24 (el soporte para esta materia se encuentra en la página 16, línea 22, a la página 17, línea 2) Adicionalmente, la nueva Reivindicación 1 incluye las características de la antigua Reivindicación 27 (que era dependiente de la antigua Reivindicación 24)
- La nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 23
- La nueva Reivindicación 3 corresponde a la antigua Reivindicación 28
- Las nuevas Reivindicaciones 4 y 5 encuentran soporte en la página 19, líneas 3 y 6-7 respectivamente
- La nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 29
- Las antiguas Reivindicaciones 1 a 23, 25, 27, 30 y 31 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado

Valga anotar que las anteriores modificaciones en ningún momento corresponden a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado, cumpliendo así con lo dispuesto por el Artículo 34 de la Decisión 486

2 a- El Oponente argumenta que los siguientes documentos afectarían la novedad de la invención reivindicada

No	Documento	Fecha
D1	WO 97/14415	24-04-1997
D2	WO 98/47491	29-10-1998
D3	US 6 406 716	18-06-2002

D1 (resumen página 2, líneas 11-15, y reivindicaciones) revela composiciones que contienen un antagonista de NMDA de liberación inmediata y un segundo antagonista de NMDA de liberación sostenida. Por lo tanto, según las enseñanzas de D1, la lamotrigina puede formularse en composiciones de liberación controlada para el tratamiento de desórdenes del SNC. El Oponente concluye que D1 aplica la misma solución usada por la presente invención, y por lo tanto carece de novedad.

Adicionalmente, el Oponente argumenta que D2 (resumen, página 9, línea 15, y reivindicaciones en particular la reivindicación 29) reveló composiciones de liberación controlada que contienen (i) lamotrigina, (b) un primer componente inteligente polimérico, y, (c) un segundo componente inteligente polimérico. El Oponente concluye una vez más que D2 aplica la misma solución usada por la presente invención, formulando lamotrigina en tabletas recubiertas o recubiertas por una capa de difusión sostenida. Por lo tanto, para el Oponente, la presente invención no es novedosa con respecto a D2.

Finalmente, el Oponente argumenta que D3 (resumen y reivindicaciones en particular reivindicaciones 3 y 4) reveló el uso de lamotrigina en formulaciones de liberación controlada para el tratamiento de dolor neuropático. Así, la presente invención no sería novedosa a la luz de D3.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que la nueva Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora se refiere específicamente a un tipo particular de formulaciones de liberación sostenida que contienen lamotrigina como ingrediente farmacéutico activo. Una característica esencial de dichas formulaciones es que éstas comprenden un núcleo cubierto por una capa sustancialmente impermeable que tiene uno o más orificios.

Esta característica principal en ningún momento es mencionada en el arte previo citado por el solicitante, y por lo tanto la presente invención es novedosa con respecto a D1, D2 y D3. Llamo la atención al hecho que para argumentar en contra de la novedad de una invención debe comprobarse la existencia de anticipaciones en el estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características esenciales de la invención, tal como se definen en las reivindicaciones.¹

En conclusión, la presente invención es nueva en tanto que el arte previo no anticipó una formulación de liberación sostenida que comprendiera un núcleo de lamotrigina y un recubrimiento externo sustancialmente impermeable que se disuelve en un pH mayor a 5, y que incluye uno o más orificios desde el exterior hasta el núcleo, que pueden tener un área desde 10 al 60% para permitir la liberación de lamotrigina a través de dichos orificios.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43 855-6 2004. Sección 9.4.

A
331

ii) De otra parte, aunque el Oponente no presenta argumentos en contra del nivel inventivo de la invención, deseo resaltar que la presente invención proporciona formulaciones que superan el perfil de liberación inmediata de las tabletas convencionales de lamotrigina, que cuando alcanzan el estómago brindan concentraciones plasmáticas cíclicas, con picos que pueden resultar en efectos adversos, seguidos por bajas concentraciones que pueden conllevar a estados de crisis. Estas desventajas no fueron siquiera contempladas en el arte previo.

Por el contrario, la presente invención proporciona formas farmacéuticas que liberan la lamotrigina dentro de las 2-20 horas seguidas a la administración, preferiblemente 6-16 horas, y mas preferiblemente 10-14 horas, entregando el medicamento gradualmente en los sitios en donde la lamotrigina es fácilmente absorbida, pero proporcionando un aumento más lento en las concentraciones plasmáticas, con lo que se reduce los picos post-dosis y se mitigan efectos adversos y proveyendo concentraciones plasmáticas suficientes para mantener la eficacia.

Una vez más, la diferencia principal entre la presente invención y la materia revelada, por ejemplo, por D1 o D2, es que la formulación de la presente invención comprende un recubrimiento externo que incluye uno o más orificios, y que está diseñada para disolverse cuando el pH es mayor a 5.

Así las cosas, el efecto técnico que proporciona la anterior característica es que luego de la administración de la formulación de esta invención, la liberación de lamotrigina ocurre efectivamente mediante dos mecanismos: en el primer mecanismo, la liberación de la lamotrigina tiene lugar a través de los orificios y es más lenta que en el segundo mecanismo, que ocurre cuando la cubierta externa se disuelve. Esto permite alcanzar un perfil plasmático menos fluctuante, en comparación con las tabletas de liberación inmediata convencionales, ya que la formulación de la invención tiene la ventaja de liberar lentamente la lamotrigina en el estómago, en comparación con la velocidad de liberación en el intestino. Aunque la lamotrigina se absorbe de manera uniforme a lo largo del tracto gastro-intestinal, ésta es más soluble en el estómago, por lo tanto limitando la liberación de lamotrigina en el estómago en comparación con la liberación en el intestino, los inventores han desarrollado la posibilidad de aumentar las bajas concentraciones plasmáticas (C_{min}) mientras simultáneamente se disminuyen los picos de concentraciones plasmáticas (C_{max}), uniformizando de tal manera el perfil plasmático.

Esta característica ofrece ventajas sustanciales para los pacientes que reciben tratamiento con lamotrigina, ya que estos tendrán menos efectos neurológicos colaterales asociados con altas

concentraciones plasmáticas y una reducción de manifestaciones agudas de la enfermedad que ocurren a concentraciones plasmáticas bajas, en el caso de tratamientos antiepilépticos, estas crisis son particularmente desagradables

La reducción de las fluctuaciones de la concentración plasmática también abre la posibilidad de regímenes de una única dosis diaria de lamotrigina, lo que evidentemente mejora el cumplimiento del paciente y tiene un valor particular adicional en condiciones, como por ejemplo, la epilepsia y el desorden bipolar que son tradicionalmente tratadas con lamotrigina. Con anterioridad al desarrollo de la presente invención, la formulación de altas dosis de lamotrigina en una forma de dosificación de única administración diaria, habría exacerbado las desproporciones de las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas (picos), por el contrario, la presente invención permite la formulación de dichas altas dosis uniformizando el perfil plasmático de la lamotrigina y posibilitando la administración de una única dosis diaria

Por lo tanto la invención contenida en las reivindicaciones no resulta obvia a partir de las enseñanzas de D1 o D2, ya que ninguna de tales referencias revela o siquiera sugiere el concepto de una formulación que libere lamotrigina más lentamente por un mecanismo inicial y más rápidamente por medio de un mecanismo posterior. De hecho, D1 enseña precisamente lo opuesto: formulaciones que contienen un componente de liberación inmediata, en combinación con un componente de liberación sostenida, liberando a manera de "descarga" rápidamente al principio y luego lentamente, de manera sostenida. Por lo tanto, las indicaciones del arte son contrarias a aquellas divulgadas por la presente invención y, consecuentemente, la presente invención no puede ser considerada de manera alguna como obvia ni derivada de manera evidente del estado de la técnica

Aun si una persona medianamente versada en la materia estuviera motivada a formular una composición que liberara lamotrigina más lentamente en una fase inicial y más rápidamente en una fase posterior lo cual no es el caso, no hay enseñanzas en D1 o D2 que indicaran a esa persona la proposición de la presente invención. Aunque D1 y D2 enseñen que pueden usarse cubiertas entéricas, no hay indicación para aplicar nada diferente a un recubrimiento completo, es decir no hay enseñanza de recubrimientos que contengan uno o más orificios, de hecho, D2 especifica que se prefiere un recubrimiento uniforme (pagina 13, líneas 18-20) El arte previo no enseña ni indica una cubierta soluble (a pH mayores que 5) incluyendo uno o más orificios

En cuanto a D3, este documento definitivamente no contiene enseñanza alguna acerca de la formulación de composiciones de liberación sostenida de lamotrigina

En conclusión, el arte previo citado por el Oponente ni siquiera sugiere de manera alguna a la persona medianamente versada en la materia hacia la formulación de una composición con un recubrimiento diseñado para disolverse a pHs mayores a 5 y que incluye uno o más orificios. Así, la presente invención es inventiva sobre la materia incluida en las referencias D1 a D3

6 Con base en todo lo anterior, considero superadas las objeciones que el opositor interpuso contra la novedad de la presente invención y solicito se declare infundada dicha oposición

Atentamente,



J IAN RAISBECK

C C 79'376 996 de Bogotá D C

1 P 135 799 del C S de la J

Anexo

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago

7

334

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 05-007005-00008-0000

Fecha 2007 04-30 16 45 54 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Fdlos 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 07 - 31 639
FECHA 1 ABRIL 18 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52199798	17/04/2007	2 614 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	99 000 00
		TOTAL	99 000 00

SOM: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

335

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(en respuesta a oposiciones)

- 1 Una formulación de liberación sostenida que comprende
 - i) un núcleo que comprende lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta,
 - ii) un recubrimiento externo que recubre dicho núcleo, el espesor de dicho recubrimiento externo se adapta de tal manera que es sustancialmente impermeable a la entrada de fluido del ambiente y sustancialmente impermeable a la salida de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta, y
 - iii) dicho recubrimiento externo incluye uno o más orificios que se extienden del exterior de la cubierta sustancialmente de manera completa a través de dicha cubierta pero sin penetrar dicho núcleo, permitiendo la liberación de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta, desde el núcleo hacia el fluido del ambiente, dichos orificios tienen un área o área combinada de aproximadamente el 10 al 60% del área externa de dicha formulación, donde la liberación de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta ocurre sustancialmente a través de dicho orificio y donde el recubrimiento externo se disuelve cuando el pH ambiental es mayor que 5
- 2 Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 1 donde el núcleo comprende además un excipiente que retarda la liberación
- 3 Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con las Reivindicaciones 1 o 2, donde la formulación comprende un núcleo que comprende
 - a) 25 a 80% en peso de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de ésta,
 - b) 17.5 a 70% en peso de un polímero que retarda la liberación,
 - c) 0 a 60% en peso de un diluyente,
 - d) 0 a 20% en peso de un auxiliar de compresión, y
 - e) 0.1 a 2.5% en peso de lubricantes y un recubrimiento externo que comprende
 - f) 0.05mm a 0.30 mm de un polímero
4. Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde el excipiente que retarda la liberación o el polímero que retarda la liberación es un polímero de HPMC

9
336

5 Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el recubrimiento externo comprende un copolímero de ácido metacrílico

6 Una formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que luego de la administración a un humano produce valores de Area Bajo la Curva por fuera del rango de 80 a 125% y un C_{max} aproximadamente 30% menor que el de una tableta de liberación inmediata que contiene la misma cantidad de lamotrigina o un derivado farmacéuticamente aceptable de la misma.
