

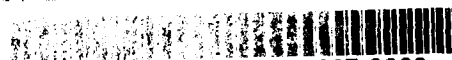
Doctor,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Superintendente de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 06-042169-00007-0000

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 10

Referencia : Expediente N° 06-042169

Asunto : Contestación a la Oposición Solicitud de Patente de Invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE".

Solicitante: PROCAPS S.A.

Opositor : LA FRANCOL S.A.

Yo, **REINALDO PINILLA MORENO**, abogado con tarjeta profesional N° 91563 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderado de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, como consta en el documento de poder anexo a la presente, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento la debida contestación a la oposición presentada contra la solicitud de patente de Invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE”, solicitada por mi mandante.

1. PETICIÓN.

Ruego al Señor Superintendente, tener en cuenta y declarar fundada la presente contestación de oposición y en consecuencia declarar no procedente la oposición formulada y en los términos de artículo 45 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, se practique el examen de patentabilidad de la Solicitud de Patente de Invención denominada **“UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE”**, conforme fue solicitado mediante memorial radicado el pasado 7 de noviembre de 2007.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue radicada en la Superintendencia de Industria y Comercio el 5 de mayo de 2006, bajo el número 06042169 y fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 576 y fue solicitado el examen de patentabilidad el pasado 7 de noviembre de 2007.

2.2. Mediante escrito radicado el 14 de agosto de 2008 el Doctor José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad LA FRANCOL S.A. con domicilio en la ciudad de Cali, Valle. presento oposición una vez surtida la publicación en la gaceta oficial colombiana.

2.3. La solicitud colombiana 06042169, tiene por objeto una composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA y un proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente. Particularmente, la invención se refiere a una composición farmacéutica en solución transparente que comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (c) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (d) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (e) agua. Adicionalmente, la invención proporciona el proceso para preparar dicha composición farmacéutica en solución transparente que comprende disolver el Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable para producir una solución transparente; y, encapsular dicha solución transparente.

2.4. En el escrito de oposición, se indica con referencia a varios recortes de documentos del estado de la técnica, que la presente solicitud no es novedosa a luz de dichos escritos. Aquellos documentos por el señor opositor referenciados son:

- (i) D1: WO9507696 publicado el 23 de marzo de 1995;
- (ii) D2: WO98022106 publicado el 28 de mayo de 1998;
- (iii) D3: WO0074677 publicada el 14 de diciembre de 2000;
- (iv) D4: WO01052821 publicada el 26 de julio de 2000; y,
- (v) D5: WO02096395 publicada el 5 de diciembre de 2000.

2.5. Como tal, el señor opositor se refiere a fragmentos de cada documento del estado del arte y sobre los mismos se basa para concluir que la presente solicitud no es objeto de patentabilidad. Como primera

281

medida, es nuestro deber advertir que la intención de la presente no es la protección del ritonavir como tal o su uso determinado en el tratamiento del VIH. Por el contrario, el objeto de la presente solicitud es resolver un problema sustancial y persistente en el tratamiento del SIDA que ha sido la capacidad del virus VIH para desarrollar resistencia a los agentes terapéuticos individuales empleados para tratar la enfermedad.

no se

2.6. Para solucionar este problema, la invención propone una composición farmacéutica en solución transparente de rápida disolución y consecuentemente mayor actividad terapéutica que comprende un elevador de absorción tal como el propilenglicol monocaprilato. Por lo tanto, gracias a las propiedades resultantes con base en la presencia de dicho elevador de la absorción es posible aumentar la disolución del activo ya que este elevador actúa como agente favorecedor de la absorción, permitiendo que la composición objeto de la invención brinde una terapia eficaz que incluye un aumento sustancial de la velocidad de absorción del principio activo (Ritonavir) en el organismo.

2.7. Así las cosas, la presente solicitud propone una composición farmacéutica en solución transparente para el tratamiento del SIDA que comprende en combinación: (a) Ritonavir como un agente inhibidor de proteasa VIH o su sal farmacéuticamente aceptable; (b) uno o más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos; (c) al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable; (d) por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable; y, (e) agua.

2.8. Ahora bien, comparando estos documentos anteriores referenciados en la oposición, viendo cual comprende una solución similar a la aquí

282

propuesta que incluya un elevador de la absorción, tendríamos que respecto a D1:

D1	06042169
Solución para encapsular en Cápsula de Gelatina Blanda (CBG).	Solución para encapsular en Cápsula de Gelatina Blanda (CBG).
Ritonavir	Ritonavir
Etanol, Propilenglicol, Polietilenglicol.	Alcohol tetrahidrofurfurilico, Dietilenglicol acetil éter
Antioxidantes	Butilhidroxitolueno
No	Propilenglicol Monocaprilato (elevador de la absorción)
Agua	Agua
Aditivos	No
Glicerina	No
Surfactante: Glicérido poliglicolizado	No

2.9. Este documento anterior D1 se refiere composiciones que comprenden un inhibidor de proteasa HIV. Evidentemente este documento D1, no revela ningún elevador de absorción, por lo que a luz de dicha comparación no soluciona el objeto principal de la presente solicitud, conformar una composición de rápida disolución y consecuentemente mayor actividad terapéutica del activo en el organismo. Por lo tanto, esta anterioridad no es revelante y comparable desde el punto de vista de novedad y/o altura o nivel inventivo con la presente solicitud.

2.10. Ahora bien respecto al documento D2 tenemos que:

D2	06042169
Solución para encapsular en CBG	Solución para encapsular en CBG
Ritonavir	Ritonavir
Etanol, Propilenglicol, Acido Oleico	Alcohol tetrahidrofurfurilico, Dietilenglicol

	noetil éter
No	Butilhidroxitolueno
No	Propilenglicol Monocaprilato (elevador de la absorción)
No	Agua
Surfactante: polioxyl 35 (Cremophor EL)	No

2.11. Por su parte, este documento D2 se refiere a una compopsición que proporciona una mejorada biodisponibilidad para compuestos inhibidores de proteasa HIV. Este documento D2, tampoco revela un elevador de absorción, por lo que no podría ser objeto comparable con la presente solicitud.

2.12. En materia de D3, dicha comparación obtendría que:

D3	06042169
Solución para encapsular en CBG	Solución para encapsular en CBG
Ritonavir	Ritonavir
Acido graso de cadena larga - Etanol.	Alcohol tetrahidrofurfurilico, Dietilenglicol noetil éter
No	Butilhidroxitolueno
No	Propilenglicol Monocaprilato (elevador de la absorción)
Agua	Agua
Surfactante: polioxyl 35 (Cremophor EL)	No

2.13. El documento D3 se refiere a composiciones farmacéuticas mejoradas que comprenden uno o más compuestos inhibidores de proteasa HIV que tiene propiedades mejoradas de disolución. No obstante, dicho documento no evidencia una composición que incluya

propilenglicol monocaprilato para solucionar el problema propuesto. Así las cosas, este documento D3 del estado de la técnica no hace referencia a dicho elevador de absorción. Por lo tanto. Dicho documento D3 no sería objeto de comparación con la presente solicitud y mucho menos sería revelante para estudiar el nivel de patentabilidad del mismo.

2.14. El documento D4 por su parte en comparación comprende:

D4	06042169
Solución para encapsular en CBG	Solución para encapsular en CBG
Ritonavir	Ritonavir
Propilenglicol, Acido Oleico.	Alcohol tetrahidrofurfurilico, Dietilenglicol noetil éter
No	Butilhidroxitolueno
No	Propilenglicol Monocaprilato (elevador de la absorción)
Agua	Agua
Surfactante: polioxyl 35 (Cremophor EL)	No

2.15. Dicho documento D4 tampoco define una adición de un elevador de absorción. Este documento D4 no afectaría la patentabilidad de la presente solicitud.

2.16. Por su parte, el documento D5 en comparación comprende:

D5	06042169
Protege la capsula blanda como tal	Solución para encapsular en CBG
Ritonavir	Ritonavir
Etanol, Propilenglicol, Acido Oleico.	Alcohol tetrahidrofurfurilico, Dietilenglicol noetil éter
No	Butilhidroxitolueno

No	Propilenglicol Monocaprilato (elevador de la absorción)
No	Agua
Surfactante: polioxyl 35 (Cremophor EL)	No

2.17. Sobre este documento anterior D5, no se evidencia una propuesta que solucione la capacidad de absorción del activo, dado que no incluye ningún compuesto dispuesto para ello. Por lo tanto, este documento anterior tampoco afectaría la patentabilidad de la presente solicitud.

2.18. Así las cosas, ninguno de los documentos del arte son relevantes como compuestos farmacéuticos con condiciones de elevación de absorción de inhibidores de proteasa HIV. Se evidencia en dichos documentos, que aunque se relacionan con inhibidores de proteasa HIV, ninguno se refiere a solucionar sus condiciones de absorción y solubilidad. Ninguno de los documentos relacionados por el señor opositor, se refiere a un elevador de la absorción tal como propilenglicol monocaprilato, para solucionar el objeto principal de la presente solicitud que crear una terapia eficaz que incluya un aumento sustancial de la velocidad de disolución en el organismo proteasa HIV.

2.19. Ninguno de estos documentos anteriores D1 a D5, hace referencia al principal objeto de la presente invención, que es crear una composición farmacéutica para el tratamiento del SIDA en solución transparente, de rápida disolución que comprende además un elevador de la absorción tal como propilenglicol monocaprilato, el cual actúa como agente favorecedor de la absorción, permitiendo que la composición de la invención brinde una terapia eficaz que incluye un

aumento sustancial de la velocidad de absorción del principio activo (Ritonavir) en el organismo.

2.20. Dado que la presente solicitud en relación con los documentos aportados por el opositor como prueba no están relacionados con el mismo objeto, solicito a usted se sirva declarar infundada la oposición presentada a la presente invención y continuar con el proceso de registro de Patente de invención denominada **"UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE"**.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 3.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 3.2. Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.3. En las demás normas concordantes.



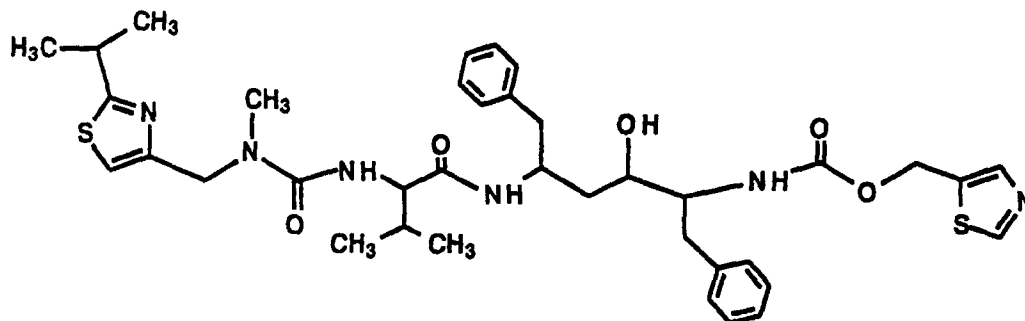
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/425, 38/55, 9/48, 47/02, 47/12, 47/10	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07696 (43) International Publication Date: 23 March 1995 (23.03.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/09788 (22) International Filing Date: 30 August 1994 (30.08.94) (30) Priority Data: 08/120,886 13 September 1993 (13.09.93) US 08/188,511 28 January 1994 (28.01.94) US 08/267,331 28 June 1994 (28.06.94) US 08/288,873 15 August 1994 (15.08.94) US (71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US]; CHAD 0377/AP6D-2, One Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-3500 (US). (72) Inventors: AL-RAZZAK, Laman, A.; 233 W. Golf Road, Libertyville, IL 60048 (US). MARSH, Kennan, C.; 1499 McKinley, Lake Forest, IL 60045 (US). MANNING, Lourdes, P.; 1052 Talbot Lane, Grayslake, IL 60030 (US). KAUL, Dilip; 2024 Washington Street #110, Waukegan, IL 60085 (US). (74) Agents: CROWLEY, Steven, R. et al.; Abbott Laboratories, CHAD 0377/AP6D-2, One Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-3500 (US).	(81) Designated States: AU, CA, JP, KR, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF HIV-PROTEASE INHIBITORS		
(57) Abstract A pharmaceutical composition is disclosed which comprises a solution of an HIV protease inhibiting compound in a pharmaceutically acceptable organic solvent comprising a pharmaceutically acceptable alcohol. The composition can optionally comprise a pharmaceutically acceptable acid or a combination of pharmaceutically acceptable acids. The solution can optionally be encapsulated in hard gelating capsule or soft elastic gelating capsules. The solution can optionally be granulated with a pharmaceutically acceptable granulating agent.		

-4-

wherein R₁ is lower alkyl and R₂ and R₃ are phenyl are inhibitors of HIV-1 and HIV-2 protease and are useful to inhibit HIV infections and, thus, are useful for the treatment of AIDS.

In particular, the compound of formula II, has been found to be especially effective as an inhibitor of HIV-1 and HIV-2 protease.



II

The most preferred compound of formula II is (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-Methyl-N-((2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl)-amino)carbonyl)valinyl)amino)-2-(N-((5-thiazolyl)methoxycarbonyl)amino)-1,6-diphenyl-3-hydroxyhexane (compound III).

RITONAVIR

Compound III has an aqueous solubility of approximately 6 micrograms per milliliter at pH >2. This is considered to be extremely poor aqueous solubility and, therefore, compound III in the free base form would be expected to provide very low oral bioavailability. In fact, the free base form of compound III, administered as an unformulated solid in a capsule dosage form, is characterized by a bioavailability of less than 2% following a 5 mg/kg oral dose in dogs.

Acid addition salts of compound III (for example, bis-hydrochloride, bis-tosylate, bis-methane sulfonate and the like) have aqueous solubilities of <0.1 milligrams/milliliter. This is only a slight improvement over the solubility of the free base. This low aqueous solubility would not make practical the administration of therapeutic amounts of an acid addition salt of compound III as an aqueous solution. Furthermore, in view of this low aqueous solubility, it is not surprising that the bis-tosylate of compound III, administered as an unformulated

-5-

solid in a capsule dosage form, is characterized by a bioavailability of less than 2% following a 5 mg/kg oral dose in dogs.

In order to have a suitable oral dosage form of compound III, the oral bioavailability of compound III should be at least 20%. Preferably, the oral bioavailability of compound III from the dosage form should be greater than about 40% and, more preferably, greater than about 50%.

While some drugs would be expected to have good solubility in organic solvents, it would not necessarily follow that oral administration of such a solution would give good bioavailability for the drug. It has been found that compound III has good solubility in pharmaceutically acceptable organic solvents and that the solubility in such solvents is enhanced by at least four times in the presence of a pharmaceutically acceptable acid. Unexpectedly, these solutions of compound III in organic solvents provide an oral bioavailability of from about 20% to about 40% in dogs. Quite unexpectedly, administration of the solution as an encapsulated dosage form (soft elastic capsules or hard gelatin capsules) provides an oral bioavailability of as high as about 90% or more. In addition, quite unexpectedly, when certain solution compositions of compound III are granulated by mixing with a pharmaceutically acceptable granulating agent and the resulting solid composition is administered to dogs, an acceptable oral bioavailability is observed.

Disclosure of the Invention

In accordance with the present invention, there is a pharmaceutical composition comprising a solution of an HIV protease inhibiting compound (preferably, a compound of the formula II) in a pharmaceutically acceptable organic solvent or a mixture of pharmaceutically acceptable organic solvents, the solvent comprising a pharmaceutically acceptable alcohol.

Also in accordance with the present invention, there is a pharmaceutical composition comprising a solution of an HIV protease inhibiting compound (preferably, a compound of the formula II) in a pharmaceutically acceptable organic solvent or a mixture of pharmaceutically acceptable organic solvents, the solvent comprising a pharmaceutically acceptable alcohol, wherein the solution is encapsulated in a soft elastic gelatin capsule (SEC) or a hard gelatin capsule.

-6-

The solution composition of the invention can also comprise from about 0 to about 3 molar equivalents (based on the amount of the HIV protease inhibiting compound in the composition) of a pharmaceutically acceptable acid or a mixture of pharmaceutically acceptable acids. Preferably, the pharmaceutically acceptable acid or mixture of pharmaceutically acceptable acids is present in a total amount of from about 0.2 to about 2.0 molar equivalents (based on the amount of the HIV protease inhibiting compound in the composition).

The solution composition of the invention can also comprise from about 0% to about 10% (by weight of the total solution) of water. In addition, the solution composition of the invention can comprise a pharmaceutically acceptable surfactant or a mixture of pharmaceutically acceptable surfactants. In addition, the solution composition of the invention can comprise an antioxidant (for example, ascorbic acid, BHA (butylated hydroxyanisole), BHT (butylated hydroxytoluene), vitamin E, vitamin E PEG 1000 succinate and the like) for chemical stability. Solutions encapsulated in a SEC may also comprise glycerin for physical stability.

The compositions of this invention (solution or encapsulated solution) provide improved oral bioavailability for compound II when compared to non-formulated compound II (base) or non-formulated compound II (acid addition salt), or even when compared to a mixed aqueous/organic solution (50% water, 20% ethanol, 30% propylene glycol) of compound II (methanesulfonate acid addition salt).

The term "pharmaceutically acceptable organic solvent" as used herein refers to polypropylene glycol; polyethylene glycol (for example, polyethylene glycol 600, polyethylene glycol 900, polyethylene glycol 540, polyethylene glycol 1450, polyethylene glycol 6000, polyethylene glycol 8000 (all available from Union Carbide) and the like); pharmaceutically acceptable alcohols which are liquids at about room temperature, approximately 20°C, (for example, propylene glycol, ethanol, 2-(2-ethoxyethoxy)ethanol (Transcutol® , Gattefosse, Westwood, NJ 07675), benzyl alcohol, glycerol, polyethylene glycol 200, polyethylene glycol 300, polyethylene glycol 400 and the like); polyoxyethylene castor oil derivatives (for example, polyoxyethyleneglyceroltrijicinoleate or polyoxyl 35 castor oil (Cremophor®EL, BASF Corp.), polyoxyethyleneglycerol oxystearate (Cremophor®RH 40 (polyethyleneglycol 40 hydrogenated castor oil) or

-7-

Cremophor®RH 60 (polyethyleneglycol 60 hydrogenated castor oil), BASF Corp.) and the like); saturated polyglycolized glycerides (for example, Gelucire® 35/10, Gelucire® 44/14, Gelucire® 46/07, Gelucire® 50/13 or Gelucire® 53/10 and the like, available from Gattefosse, Westwood, NJ 07675); polyoxyethylene alkyl ethers (for example, cetomacrogol 1000 and the like); polyoxyethylene stearates (for example, PEG-6 stearate, PEG-8 stearate, polyoxyl 40 stearate NF, polyoxyethyl 50 stearate NF, PEG-12 stearate, PEG-20 stearate, PEG-100 stearate, PEG-12 distearate, PEG-32 distearate, PEG-150 distearate and the like); ethyl oleate, isopropyl palmitate, isopropyl myristate and the like; N-methylpyrrolidinone; paraffin; cholesterol; lecithin; suppository bases; pharmaceutically acceptable waxes (for example, carnauba wax, yellow wax, white wax, microcrystalline wax, emulsifying wax and the like); pharmaceutically acceptable silicon fluids; sorbitan fatty acid esters (including sorbitan laurate, sorbitan oleate, sorbitan palmitate, sorbitan stearate and the like); pharmaceutically acceptable saturated fats or pharmaceutically acceptable saturated oils (for example, hydrogenated castor oil (glyceryl-tris-12-hydroxystearate), cetyl esters wax (a mixture of primarily C14-C18 saturated esters of C14-C18 saturated fatty acids having a melting range of about 43-47°C), glyceryl monostearate and the like); and the like.

Pharmaceutically acceptable solvents also include pharmaceutically acceptable oils such as mineral oil or a vegetable oil (for example, safflower oil, peanut oil, olive oil, fractionated coconut oil (for example, mixed triglycerides with caprylic acid and capric acid (Miglyol® 812, available from Huls AG, Witten, Germany) and the like), propyleneglycol monolaurate and the like.

Saturated polyglycolized glycerides are described in the French Pharmacopeia 10th Edition. In particular, saturated polyglycolized glycerides are mixtures of mono-, di- and tri-glycerides and polyethylene glycol mono- and di-esters obtained either by partial alcoholysis of hydrogenated vegetable oils using polyethylene glycol of relative molecular weight ranging from 200 - 2000, or by esterification of saturated fatty acids using polyethylene glycol of relative molecular weight ranging from 200 - 2000 and glycerol. Each saturated polyglycolized glyceride is characterized by its nominal drop point, its nominal hydroxyl and saponification values and its nominal composition in fatty acids. The free glycerol content is less than 1%.

-12-

comprising a pharmaceutically acceptable alcohol, wherein the solution is encapsulated in a soft elastic gelatin capsule (SEC) or a hard gelatin capsule.

Preferably, the pharmaceutically acceptable organic solvent or mixture of pharmaceutically acceptable organic solvents comprises from about 50% to about 95% by weight of the total solution. More preferably, the pharmaceutically acceptable organic solvent or mixture of pharmaceutically acceptable organic solvents comprises from about 70% to about 95% by weight of the total solution.

Preferred pharmaceutically acceptable alcohols include propylene glycol, polyethylene glycol and ethanol.

A preferred pharmaceutically acceptable solvent is propylene glycol or a mixture of propylene glycol (about 80% v/v) and ethanol (about 20% v/v) or a mixture of propylene glycol (from about 80% to about 90% v/v), ethanol (from about 5% to about 10% v/v) and water (from about 5% to about 10% v/v).

Another preferred pharmaceutically acceptable solvent is (i) polyethylene glycol (most preferably, polyethylene glycol 540, polyethylene glycol 900, polyethylene glycol 600 or polyethylene glycol 400) or (ii) a mixture of polyethylene glycols (for example, polyethylene glycol 900 (about 40% by weight of the total solution) and polyethylene glycol 300 (about 40% by weight of the total solution)) or (iii) a mixture of polyethylene glycol (about 80% by weight of the total solution) and propylene glycol (from about 5% to about 12% by weight of the total solution) or (iv) a mixture of polyethylene glycol (about 70% by weight of the total solution), propylene glycol (about 4% by weight of the total solution) and ethanol (about 4% by weight of the total solution) or (v) a mixture of polyethylene glycol and a polyoxyethylene castor oil derivative (for example, a mixture of polyethylene glycol 600 (about 32% by weight of the total solution) and polyoxyethyleneglycerol triricinoleate (about 42% by weight of the total solution)).

A preferred pharmaceutically acceptable acid is hydrochloric acid, citric acid or p-toluenesulfonic acid or a mixture of two of these acids.

A more preferred composition of the invention comprises a solution of:

- (1) a compound of the formula II in the amount of from about 2% to about 30% (preferably, from about 4% to about 30%) by weight of the total solution; and
- (2) a total of from about 0.2 to about 2 molar equivalents (based on compound II) of (i) a pharmaceutically acceptable acid or (ii) a mixture of pharmaceutically

-19-

The term "lower alkyl" as used herein refers to straight or branched chain alkyl radicals containing from 1 to 6 carbon atoms including, but not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, n-hexyl and the like.

The composition and preparation of the soft elastic gelatin capsule itself is well known in the art. The composition of a soft elastic gelatin capsule typically comprises from about 30% to about 50% by weight of gelatin NF, from about 20% to about 30% by weight of a plasticizer and from about 25% to about 40% by weight of water. Plasticizers useful in the preparation of soft elastic gelatin capsules are glycerin, sorbitol or propylene glycol and the like; or combinations thereof. A preferred soft elastic gelatin capsule has a composition comprising gelatin NF (Type 195) (about 42.6% by weight), glycerin (USP) (about 96% active; about 13.2% by weight), purified water (USP) (about 27.4% by weight), sorbitol special (about 16% by weight) and titanium dioxide (USP) (about 0.4% by weight).

The soft elastic gelatin capsule material can also comprise additives such as preservatives, opacifiers, dyes or flavors and the like.

Various methods can be used for manufacturing and filling the soft elastic gelatin capsules, for example, a seamless capsule method, a rotary method (developed by Scherer) or a method using a Liner machine or an Accogel machine and the like. Also various manufacturing machines can be used for manufacturing the capsules.

Hard gelatin capsules are purchased from Capsugel, Greenwood, SC. Capsules are filled manually or by capsule filling machine. The target filling volume/weight depends on the potency of the filling solution in combination with the desired dosage strength.

In general, the compositions of this invention can be prepared in the following manner. The pharmaceutically acceptable organic solvent or mixture of solvents is mixed with any additives (for example, water, pharmaceutically acceptable oils, glycerin, pharmaceutically acceptable surfactants or antioxidants). To this mixture is added the pharmaceutically acceptable acid with stirring. To this mixture is added the HIV protease inhibiting compound (for

-20-

example, the compound of formula II) with stirring. Additional solvent is added until a clear solution is obtained and/or to reach the desired final volume of solution. The appropriate volume of final solution needed to provide the desired dose of the HIV protease inhibiting compound can be filled into hard gelatin capsules or soft elastic gelatin capsules.

In general, the even more preferred compositions of the invention can be prepared in the following manner. The pharmaceutically acceptable alcohol (other than ethanol) is mixed with any other additives such as surfactants. If ethanol is part of composition, the ethanol is added to this solution and stirred until the solution is clear to slightly cloudy. The pharmaceutically acceptable acid or mixture of acids is added and the solution is stirred until it is clear to slightly cloudy. The HIV protease inhibiting compound (for example, compound II) is added and the solution is stirred until it is clear or slightly cloudy. The other pharmaceutically acceptable solvent or mixture of solvents (for example, polyethylene glycol or saturated polyglycolized glyceride) is heated just enough to be liquified. The liquified solvent is added to the alcohol solution of the HIV protease inhibiting compound and stirred well. The appropriate volume of final solution needed to provide the desired dose of the HIV protease inhibiting compound can be filled into hard gelatin capsules or soft elastic gelatin capsules.

In general, the solid pharmaceutical composition of the invention can be prepared in the following manner. The pharmaceutically acceptable liquid alcoholic solvent(s) (other than ethanol) is mixed with any other additives, such as surfactants. If ethanol is one of the solvents, the ethanol is then added to the above mixture and stirred until the solution is clear to slightly cloudy. Then the pharmaceutically acceptable acid (or mixture of acids) is added and the mixture is stirred until it is clear to slightly cloudy. The HIV protease inhibiting compound (for example, compound II) is added and the mixture is stirred until it is clear to slightly cloudy. The other pharmaceutically acceptable solvent or mixture of solvents (for example, polyethylene glycol or saturated polyglycolized glyceride) is heated just enough to be liquified. The liquified solvent is added to the solution of the HIV protease inhibiting compound and stirred well. This solution

-37-

Gelucire® 50/13 and Gelucire® 35/10 (which was warmed to no more than 10°C above its melting point).

Example 44 (capsule)

<u>Component</u>	<u>% By Weight</u>
Compound III (free base)	19.88
Citric acid (USP, anhydrous, powder)	2.01
Ethanol (USP, 200 proof)	8.12
Gelucire® 50/13	25.02
Neobee Oil M-5	24.86
N-methylpyrrolidinone	12.07
Vitamin E PEG 1000 succinate	8.04

Step 1. The compound of formula III was mixed with the N-methylpyrrolidone. To this mixture was added with mixing the ethanol and all of the remaining ingredients (except the Gelucire® 50/13 and the Neobee Oil).

Step 2. The Gelucire® 50/13 was warmed (to no more than 10°C above its melting point) until it was liquified. The liquified Gelucire® 50/13 was mixed with the Neobee Oil and this mixture was then added with mixing to the solution resulting from Step 1. The appropriate volume of this final mixture to provide the desired dose of compound III was filled into hard gelatin capsules.

Example 45 (capsule) ~ 0.5 g

<u>Component</u>	<u>% By Weight</u>
Compound III (free base)	19.57
Citric acid (USP, anhydrous, powder)	1.99
Tween® 80	5.94
Ethanol (USP, 200 proof)	7.85
Gelucire® 44/14	32.28
N-methylpyrrolidinone	11.71
Vitamin E PEG 1000 succinate	4.92
Propyleneglycol monolaurate	14.73
Microcrystalline wax	1.00

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
REINALDO PINILLA MORENO

ASUNTO	Radicación	06-42169
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	Nº 05494
	Folios	015

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 3-10	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios 11-14	como se radicó inicialmente
Oposiciones:	Folio 123-140	como se radicó el 14-08-2007
	Folios 29-46	como se radicó el 30-08-2007
	Folios 228-237	como se radicó el 28-11-2007
	Folios 252-262	como se radicó el 28-11-2007
Respuesta del solicitante:	Folios 278-287	como se radicó el 04-03-2008

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL SIDA Y PROCESO PARA PREPARAR DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN TRANSPARENTE (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una composición farmacéutica de ritonavir (agente inhibidor de proteasa VIH) en forma de solución que permita aumentar la absorción y biodisponibilidad del fármaco (folios 6-8; pág. 4-6)

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en las Reivindicaciones 1-9: una composición farmacéutica en solución que comprende

- a) Ritonavir o su sal farmacéuticamente aceptable
- b) Uno ó mas solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos
- c) Al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable
- d) Por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable
- e) Agua.

Reivindicaciones 10-13: un proceso para preparar la composición farmacéutica de las reivindicaciones 1-9.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/425, A61P31/18.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Términos ambiguos como "uno o más", "al menos", "por lo menos", "mezcla de dos o más" no permiten dar claridad ni concisión a la materia que se solicita; tales términos deben ser eliminados o cambiados por términos concretos acorde a lo sustentado.
- No es adecuada la definición de elementos técnicos de la composición sólo por su función: "solventes farmacéuticamente aceptables", "elevador de absorción farmacéuticamente aceptable" y "antioxidante farmacéuticamente aceptable", ya que son expresiones generales y ambiguas que por sí mismas no definen las elementos o sustancias concretas a las que se refieren; así, tales elementos que hacen parte de la composición farmacéutica deben ser definidos de manera concreta acorde con lo soportado.
- No obstante, se encuentra que la materia solicitada no tiene sustento, puesto que en la descripción simplemente se encuentran listados de compuestos opcionales para cada uno de los elementos de la composición, pero no existen ejemplos de composiciones concretas con componentes específicos y sus proporciones que permitan reconocerlas como sustento de la materia solicitada.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos claridad y concisión y sustento, de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de las oposiciones (artículo 43 D. 486)

Opositor: Tecnoquímicas S.A.

El opositor establece que la solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486, al señalar que:

- a. En WO95/07696 ya se revelan composiciones farmacéuticas en solución que comprenden in inhibidor de proteasa HIV (como ritonavir) en un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable que incluye un alcohol y que opcionalmente puede comprender un ácido o combinación de ácidos, junto con antioxidantes adecuados; donde dicha solución puede ser encapsulada en capsulas de gelatina dura o de gelatina blanda (folios 126-126 y 229; pág. 2-4 de oposición y 2 de ratificación).

- b. En WO98/22106 se revela una composición líquida que proporciona mejor biodisponibilidad de un inhibidor de proteasa HIV, composición que comprende a) un inhibidor de proteasa HIV (como ritonavir) en un solvente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente b) un surfactante; solución que puede ser encapsulada en capsulas de gelatina dura o de gelatina blanda (folios 129-131 y 229; pág. 5-7 de oposición y 2 de ratificación).
- c. En WO00/74677 se describe composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos inhibidores de proteasa HIV con propiedades mejoradas de disolución en una mezcla de ácido graso, etanol y agua; se trata de composiciones que comprenden ritonavir en capsulas de gelatina, en solventes orgánicos adecuados, surfactantes, antioxidantes y agua (folios 131-134 y 230; pág. 7-10 de oposición y 3 de ratificación).
- d. En WO01/52821 se describe una composición farmacéutica en solución que comprende a) un inhibidor de proteasa HIV (como ritonavir) b) un solvente orgánico c) agua y d) opcionalmente un surfactante farmacéuticamente aceptable; solución que es encapsulada en una cápsula de gelatina dura o blanda (folios 134-136 y 230; pág. 10-12 de oposición y 3 de ratificación).
- e. En WO02/096395 se refiere a una capsula de gelatina elástica que contiene una composición que comprende un compuesto inhibidor de HIV (ritonavir), un alcohol y un ácido graso (folios 136-137 y 230; pág. 12-13 de oposición y 3 de ratificación).

Establece el opositor, que las anterioridades mencionadas contienen y reivindican las características esenciales que sustentan la invención de la solicitud, específicamente lo referido al inhibidor de proteasa (ritonavir) y su proporción, el solvente y su porcentaje, la presencia de antioxidantes y demás componentes de la formulación, y finalmente la inclusión de dicha solución en capsulas de gelatina (folio 138 y 230; pág. 14 de oposición y 3 de ratificación).

Y considera el opositor, que la producción de las formulaciones reivindicadas en la solicitud se reduce a la aplicación de todos los ensayos requeridos a nivel de preformulación y formulación reconocidos por cualquier persona versada en la materia (folio 138 y 230; pág. 14 de oposición y 3 de ratificación).

f. En los artículos:

- "Novel approaches to issues of developability", Orn Almarson & Colin Gardner, 2003
- "Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs", Gursoy RN y Benita S., 2004.

Se señala que la incorporación de agentes tensioactivos para mejorar la absorción de compuestos de baja solubilidad (ritonavir) en los fluidos gástricos es una alternativa ya reconocida; considerando el opositor que lo anterior le resta nivel inventivo a la solicitud que pretende mejorar la biodisponibilidad y absorción oral de ritonavir (folio 232-233; pág. 5-6 de ratificación).

- g. En el artículo: - "Physicochemical considerations in the preparation of amorphous ritonavir-poly (ethylene glycol) 8000 solid dispersions", Law D. et al, 2001.
Se reconoce el uso de polietilenglicoles para mejorar la solubilidad acuosa o características de disolución de compuestos pobremente solubles como ritonavir (folios 233-234; pág. 6-7 de ratificación).

- h. En US6638522 (2003) se describen composiciones de ciclosporina (fármaco sustancialmente insoluble en agua) en un vehículo lipofílico (un éster de

propilenglicol y un surfactante iónico); señalando el opositor que entonces ya es reconocido el empleo de elevadores de la absorción tipo esteres de propilenglicol para mejorar la solubilidad de fármacos insolubles y que por tanto su empleo como mejorador de la absorción del ritonavir en la solicitud no es sorprendente (folios 234-236; pág. 7-9 de ratificación).

Respuesta del solicitante a la oposición

En cuanto a los argumentos del opositor arriba señalados en los numerales a-e, el solicitante compara composiciones de cada una de tales anterioridades (WO95/07696, WO98/22106, WO00/74677, WO01/52821 y WO02/096395) con una composición de la solicitud que incluye un elevador de la absorción (propilenglicol monocaprilato), y señala que aunque las anterioridades referidas se relacionan con inhibidores de proteasa HIV en ninguna se revela una composición que incluya un elevador de la absorción ó que incluya propilenglicol monocaprilato y permita un aumento en la absorción de ritonavir en el organismo, y que por tanto no son relevantes para la novedad y altura inventiva de la solicitud (folios 282-286).

Respuesta de la Oficina a la oposición

Teniendo en cuenta que el opositor plantea las observaciones arriba indicadas (numerales a. a h., con relación a 9 documentos), de donde concluye de manera general que las anterioridades señaladas le afectan la novedad y el nivel inventivo a la solicitud, se encuentra que no existe una clara fundamentación de la afectación de patentabilidad de la materia reclamada en la solicitud, puesto que no se señala de forma concreta cómo y cuál materia específica es afectada por novedad, y cómo y cuál materia específica es afectada por nivel inventivo, indicando y argumentando en cada caso con cuál documento o combinación de documentos concretos se puede hacer cada una de las afectaciones a la patentabilidad de la materia solicitada.

En consecuencia, y teniendo en cuenta que los 8 documentos arriba mencionados en los numerales a. a g. están relacionados con composiciones de ritonavir y que el documento mencionado en el numeral h. está relacionado con esteres de propilenglicol como aumentadores de la absorción de fármacos poco solubles, la Oficina estudiará a fondo cada uno de estos documentos y otros del estado de la técnica relacionados, para seleccionar el (los) que afecte(n) de manera más puntual la materia reivindicada y permita(n) realizar el estudio de patentabilidad de la misma.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente 05-05-2006], se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9507696	Pharmaceutical composition of HIV-protease inhibitors	23-03-1995

Anterioridad D1 en folios 288-296.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad ((artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-9 una composición farmacéutica en solución que comprende:

- Ritonavir o su sal farmacéuticamente aceptable, entre (1-90)%
- Uno ó mas solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos
- Al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable
- Por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable
- Agua.

Al comparar elemento por elemento la materia solicitada con el estado de la técnica se encuentra que:

SOLICITUD	D1
Una composición farmacéutica en solución que comprende Ritonavir o su sal farmacéuticamente aceptable, entre (1-90)%	Una composición farmacéutica en solución que comprende: (folios 290, 293; pág. 5, 12) Ritonavir o su sal farmacéuticamente aceptable, entre (2-30)%
Uno ó más solventes farmacéuticamente aceptables o la mezcla de los mismos (1-80)% etilenglicol alquil éteres como dietilenglicol monoetil éter	Mezcla de solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables (50-95)% (folios 191-292 y 293; pág. 6-7 y 12) 2-(2,-etoxietoxi)etanol (Transcutol ® ó <i>dietilenglicol monoetil éter</i>)
Al menos un elevador de absorción farmacéuticamente aceptable (10-70)% propilenglicol ésteres de ácidos grasos como propilenglicol monolaurato	propilenglicol monolaurato y similares.
Por lo menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable	Antioxidantes farmacéuticamente aceptable como ácido ascórbico, BHA, BHT, vitamina E, vitamina E PEG 1000 succinato, entre otros (folio 291; pág. 6)
Agua	Agua (folio 291; pág. 6)

D1 ya enseña composiciones como las solicitadas, tal como se enseña en el cuadro comparativo, por lo que tal materia no cumple el requisito de novedad.

- Se solicita en las reivindicaciones 10-13 un proceso para preparar la composición farmacéutica en solución de las reivindicaciones 1-9, que comprende:
- disolver el ritonavir o su sal farmacéuticamente aceptable en el vehículo (solvente o mezcla de solventes, elevador de absorción, antioxidante y agua), mezclar hasta producir una solución transparente y
 - encapsular dicha solución.

El proceso para obtener una solución en una forma encapsulada esta caracterizado por los pasos comúnmente conocidos por un experto en la materia: disolver el agente activo y excipientes en solventes, mezclar hasta lograr la solución transparente y luego encapsular la misma, tal como lo indica D1 en la preparación de una composición en solución de ritonavir al disolver el agente activo en una mezcla del solvente o mezcla de solventes y demás aditivos como agua y antioxidantes, agitar o mezclar hasta lograr una solución clara que posteriormente es encapsulada (folios 294-295; pág. 19-20); por lo que el proceso solicitado no cumple el requisito de novedad.

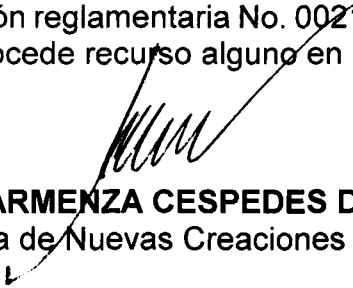
7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9507696	1-13	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 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.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 ABR. 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1296	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--