

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7a # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Jefe División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-078225- -00014-0000

Fecha: 2012-03-05 11:33:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

REF: Expediente No.

06-078.225

Patente de Invención:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE COMPRENDE
ONDANSETRON O GRANISETRON
CON UN RACECADOTRILO O
DEXECADOTRILO”**

Solicitud Internacional:

PCT/IB2005/000351

Clasificación Int. de Patentes:

A61K4606 A61P100

Titular:

BIOPROJET

RESPUESTA A REQUERIMIENTO ACCION OFICIAL NO.19432 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 15 DE DICIEMBRE DE 2011

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de **BIOPROJET**, domiciliado en 30, rue des Francs-Bourgeois, F-75003, Paris, Francia, debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.19432, notificado por fijación en lista de 15 de diciembre de 2011, me permito:

Manifestar:

1. Titulo de la Solicitud:

El examinador solicita ajustar el titulo de la solicitud al objeto de la Invención. Teniendo en cuenta lo anterior, se ajusta el titulo:

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ONDANSETRON O
GRANISETRON CON UN RACECADOTRILO O DEXECADOTRILO.**

2. De las reivindicaciones

Modificaciones a las reivindicaciones

Se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio. El nuevo capítulo reivindicatorio se ha definido las cantidades o proporciones de los ingredientes activos que conforman la composición farmacéutica reclamada, es decir, las reivindicaciones anteriores 4 y 5 han sido introducidas en la nueva reivindicación 1, eliminando las reivindicaciones 4 y 5. Se han modificado las reivindicaciones 2 a 5 para que claras, concisas y de ajusten a lo dispuesto en el Artículo 30 de la Decisión 486.

Con relación a la objeción del examinador en cuanto a la definición de la concentración específica de cada uno de los ingredientes activos de la reivindicación 1; con la modificación realizada a la 1 se especifica la cantidad terapéutica efectiva de los ingredientes activos, se ha definido la cantidad efectiva terapéutica de cada ingrediente activo en la composición farmacéutica declarada, en términos de su concentración o proporción.

Se ha eliminado la reivindicación 8, teniendo en cuenta que el examinador considera que es una redundancia.

Con respeto a las objeciones del examinador en cuanto al equivalente entre granisetron y ondansetron, debemos argumentar que aunque esos dos ingredientes activos tengan diferentes estructuras, las dos son conocidas como serotonina antagonista del receptor 5-HT₃.

Por tanto, en el marco de la invención, ondansetron puede actuar con el mismo patrón que granisetron mediante la unión con la serotonina del receptor 5-HT₃. Esta es la razón porque la actividad exhibida de la combinación granisetron/racecadotril puede ser extrapolada a la combinación ondansetron/racecadotril.

Lo mencionado anteriormente se confirma mediante el experimento/datos clínicos adicionales que se adjunta como "Anexo 1" donde se demuestra el análisis racional teórico para la extrapolación de la actividad determinada para la combinación anterior.

El estudio prueba el efecto sinérgico de la combinación de ondansetron con el dexacado-trilo, comparado con el dexacado-tril solo.

La cantidad de los dos ingredientes activos en la administración de la composición farmacéutica (dexacado-tril = 100 mg; ondansetron = 1, 3 o 6 mg) están comprendidos dentro del rango de la reivindicación 1.

Este estudio muestra que la coadministración de ondansetron con dexacado-tril suprime el incremento en el transito intestinal por el dexecado-tril mientras reduce el numero de evacuaciones intestinales y la duración de la diarrea.

Dado que el ondansetron no pose actividad anti-diarreica es mas incrementa la diarrea, la potencializacion señalada anteriormente de la actividad anti-diarreica del dexacado-tril cuando se combina con el ondansetron ilustraría un efecto sinérgico entre estos dos compuestos. Estos resultados son sorprendentes y una persona versada en la materia no lo habría esperado.

Con respecto al folio 112, se presenta una versión modificada mostrando como se realizaron los ensayos correspondientes.

Las nuevas reivindicaciones no contienen materia no reivindicada anteriormente, y se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo, conforme lo establece los Artículos 14 y 30 de la Decisión 486.

2. Determinación del Estado de la Técnica y Analisis de Patentabilidad

El examinador considera que la presente solicitud se ve afectada por unos documentos anteriores, al respecto nos permitimos comentar:

Consideramos que ninguno de los documentos citados hubiera incitado a una persona experta para seleccionar las cantidades especificas de ingredientes activos, como se enseña en la reivindicación 1.

Los efectos beneficiosos de la composición farmacéutica de la presente solicitud, no los habría podido deducir la persona experta, por si solo, es decir cada ingrediente activo independiente, o como lo señalan los documentos citados, puesto que estos ingredientes administrados solos han demostrado ser inactivos para el mismo propósito (ver ejemplos comparativos en las paginas de la solicitud y los grupos de los Anexos 1 y 2).

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS
Expediente No. 06-078225
Pagina 4 de 4

Por tanto consideramos que los documentos señalados por el examinador no afectan la presente invención y más aún si tenemos en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta; por tanto la presente invención es novedosa y tiene nivel inventivo para ser concedida como patente de invención.

De manera atenta solicito a su Despacho, tener en cuenta todos y cada una de las consideraciones expuestas anteriormente y el nuevo capítulo reivindicatorio, al momento de estudiar el presente caso.

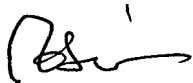
3. Anexo:

- 3.1. Nuevo capítulo reivindicatorio.
- 3.2. Anexo I
- 3.3. Anexo II (Remplaza Folio 112)

4. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta las reivindicaciones y los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende ondansetron
5 o granisetron con un racecadotril o dexecadotril, y un
vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable,
en donde la composición farmacéutica comprende entre 50
a 100 mg de racecadotril o dexecadotril por unidad de
dosificación para adultos y las dosis correspondientes de
10 acuerdo con el peso corporal para niños y bebés, Y
en donde dicha composición farmacéutica comprende entre
1 a 8 mg de ondansetron o granisetron por unidad de
dosificación para adultos y las dosis correspondientes de
acuerdo con el peso corporal para niños y bebés.
- 15 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es
susceptible para administración oral.
- 20 3. La composición farmacéutica de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha composición
farmacéutica esta en la forma de tabletas, cápsulas o un
polvo granulado.
- 25 4. La composición farmacéutica de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición
farmacéutica comprende entre 3 a 8 mg de ondansetron por
unidad de dosificación para adultos y las dosis
correspondientes de acuerdo con el peso corporal para niños
30 y bebés.
5. La composición farmacéutica de acuerdo a una de las
reivindicaciones 1 a 4, en donde dicha composición
farmacéutica comprende entre 1 a 4 mg de granisetron por

unidad de dosificación para adultos y las dosis correspondientes de acuerdo con el peso corporal para niños y bebés.

ANEXO 1

Efecto del dexecadotril solo o junto con ondansetrón en la diarrea
(Effect of dexecadotril alone or together with ondansetron on diarrhea)

El siguiente estudio estuvo enfocado en la administración de dexecadotril en tabletas de 100 mg, 100 mg y dexecadotril combinado con tabletas de Ondansetron (1 mg, 3, o mg 6), con el fin de tratar la diarrea en pacientes externos adultos.

El estudio clínico se realizó en 213 pacientes en 4 grupos, como sigue:

	Control	Grupo n°1	Grupo n°2	Grupo n°3
Dexecadotril	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Ondansetron	-	1 mg	3 mg	6 mg
Número de pacientes	54	50	54	55

Los pacientes de cada grupo debían tomar 1 tableta 3 veces al día al principio de cada comida hasta que se recuperaran.

Los siguientes datos ilustran el efecto del dexecadotril solo o junto con ondansetrón en la cantidad promedio de deposiciones diarreicas (NDS).

	Control	Grupo n°1	Grupo n°2	Grupo n°3
NDS promedio	11.5 ± 9	8.5 ± 8.8	8.1 ± 7.2	8.2 ± 12.9

Los anteriores resultados muestran que la coadministración de dexecadotril con ondansetrón reduce el número de deposiciones diarreicas más significativamente que el dexecadotril solo.

Los siguientes datos ilustran el efecto del dexecadotril solo o junto con ondansetrón en la duración promedio de la diarrea.

	Control	Grupo n°1	Grupo n°2	Grupo n°3
Duración promedio de la diarrea (horas)	41.2 ± 29.9	31 ± 26.2	34.4 ± 22.5	25.2 ± 24.7

Los anteriores resultados muestran que la coadministración de dexecadotril con ondansetrón reduce la duración de la diarrea más notoriamente que el dexecadotril solo.

Por lo tanto, la administración de ondansetrón con dexecadotril suprime el aumento en el tránsito intestinal inducido por el dexecadotril a la vez que reduce el número de deposiciones diarreicas y la duración de la diarrea.

Teniendo en cuenta que el ondansetrón no posee actividad antidiarreica e incluso aumenta la diarrea, la anterior potenciación de la actividad antidiarreica por parte del dexecadotril cuando se combina con ondansetrón ilustra una sinergia entre estos dos compuestos. Estos resultados son sorprendentes y no eran de esperar por parte de un experto en la materia.

La combinación de dexecadotril (o racecadotril) con ondansetrón por lo tanto implica una actividad inventiva.

ANEXO 2

Efecto del racecadotril solo o junto con granisetron en el tránsito de un preparado de carbón en el intestino grueso en ratones Swiss macho en ayunas
(Effect of racecadotril alone or together with granisetron on the transit of a charcoal meal in the large bowel in fasted male Swiss mice)

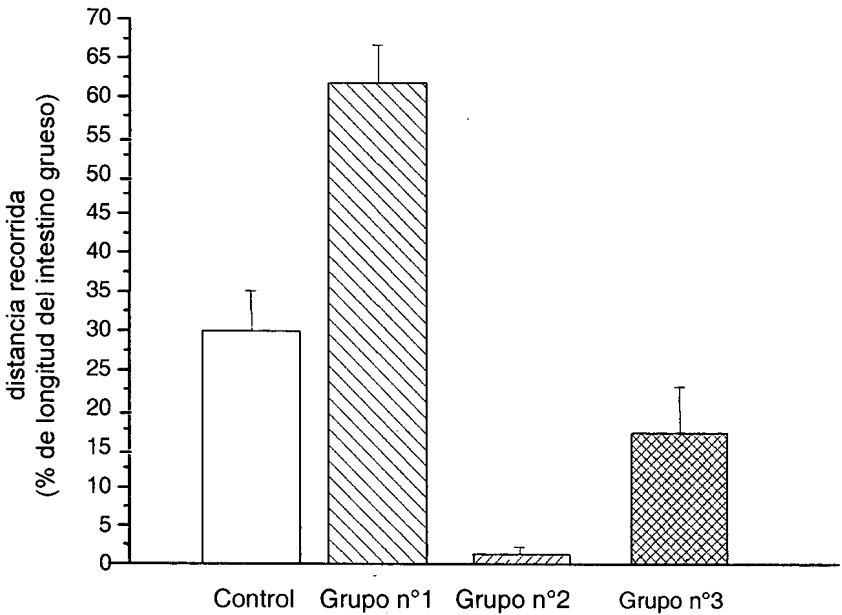
El siguiente estudio estuvo enfocado en la administración de racecadotril, solo o junto con granisetron en el tránsito de un preparado de carbón en el intestino grueso en ratones Swiss macho en ayunas.

El estudio se realizó en 80 ratones Swiss machos (21,0 a 22,5 g) en 4 grupos, como sigue:

	Control	Grupo n°1	Grupo n°2	Grupo n°3
Racecadotril	-	20 mg/kg, p.o.	-	20 mg/kg, p.o.
Granisetron	-	-	1 mg/kg, p.o.	1 mg/kg, p.o.
Número de ratones	20	20	20	20

Los ratones recibieron por vía oral vehículos o drogas (racecadotril, granisetron o la asociación de los dos fármacos) 20 minutos antes de la administración del preparado de carbón. 2,5 horas después de la administración del preparado de carbón, los ratones fueron sacrificados, disecados y se midió la distancia recorrida por la comida en el intestino grueso.

El siguiente gráfico ilustra el efecto del racecadotril, solo o junto con granisetron en la distancia media recorrida por el preparado de carbón en el intestino grueso de los ratones.



En primer lugar, los anteriores resultados muestran que el racecadotril solo (Grupo n° 1) induce un aumento en el tránsito intestinal ($62\% \pm 5\%$ de la longitud del intestino grueso, con $p\text{-valor} < 0.001$ vs. Control). Este aumento en el tránsito intestinal es un efecto secundario indeseable del racecadotril.

Además, el granisetron solo (Grupo n°2) induce a una reducción en el tránsito intestinal ($2\% \pm 1\%$ de la longitud del intestino grueso, con $p\text{-valor} < 0.001$ vs. Control).

La administración conjunta de racecadotril con granisetron (Grupo n°3) suprime el aumento en el tránsito intestinal inducido por el racecadotril ($17\% \pm 5\%$ de la longitud del intestino grueso, con $p\text{-valor} < 0.05$ vs. Grupo n°2), manteniendo al mismo tiempo la actividad anti-secretora y.

Más precisamente, la co-administración de racecadotril con granisetron suprime el efecto secundario del racecadotril.

La combinación de racecadotril y granisetron entonces muestra una sinergia.