

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 06-101178- -00010-0000**

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Fecha: 2011-07-29 16:12:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Referencia: Expediente No. 06.101.178

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones de dispersiones sólidas de acetato de bazedoxifeno"

Solicitante: Wyeth

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 104
DEL 18 DE MARZO DE 2011, OFICIO NO. 05114 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 06-101178-00009-0000 de fecha 15 de junio de 2011:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Claridad de las reivindicaciones**

En forma resumida el examinador menciona que las reivindicaciones 1 y 14 no son claras ya que se nombran dos tipos de objeto "*una dispersión sólida que comprende....y una forma de dosificación que comprende....*".

Su Despacho sugiere que se elimine la expresión "...y donde una forma de dosificación comprende....." de las reivindicaciones 1 y 14 ya que la dispersión sólida solo debe caracterizarse por los elementos que la componen y por la proporción si es necesario.

Con relación a las reivindicaciones 1, 13 y 14 su Despacho considera que no es apropiado caracterizar la dispersión sólida por los resultados de área bajo la curva AUC₀₋₂₄ y solubilidad en equilibrio, puesto que son resultados a alcanzar.

1.2 Nivel inventivo

En forma resumida el examinador establece que los documentos D2¹(WO0203987) y D3²(US4801460) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 23 de la presente invención por las siguientes razones:

"El estado de la técnica más cercano es D2 que señala la técnica de formación de dispersiones sólidas de compuestos pobremente solubles en agua incluyendo el acetato de bazedoxifeno que permiten lograr una rápida disolución del fármaco....

La diferencia de la solicitud con D2 es que señala específicamente una dispersión sólida de acetato de bazedoxifeno en un agente de dispersión donde el fármaco está en forma amorfa.

El efecto técnico que logra tal diferencia es que la dispersión sólida de acetato de bazedoxifeno permite aumentar la velocidad de disolución del activo en medio acuoso y mejorar su biodisponibilidad al ser comparado con formulaciones donde el acetato de bazedoxifeno no está en dispersión sólida.....

Sin embargo, se encuentra que D3 enseña la formación de dispersiones sólidas de compuestos activos escasamente solubles en agua con polímeros de NVP (n-vinilpirrolidin-2-ona), como una polivinilpirrolidona, donde el fármaco esta en forma molecular dispersa en el polímero (es decir amorfa)

¹ Pharmaceutical compositions of estrogenic agents

² Preparation of solid pharmaceutical forms

En consecuencia, se considera que para un experto en la materia, la dispersión sólida de acetato de bazedoxifeno reclamada es obvia a las divulgaciones y enseñanzas de D2 y D3.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender las observaciones del examinador, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.

Las modificaciones efectuadas son restricciones significantes al alcance de la invención con el fin de superar las objeciones de patentabilidad.

En particular se efectuaron las siguientes modificaciones:

En la reivindicación 1 se canceló la expresión *“y una forma de dosificación que comprende...”*

Así mismo, se canceló la expresión *“caracterizada por una AUC_{0-24} superior a aproximadamente 140 ng.hr/ml.....”*

Además, en la reivindicación 1 se incluyó la siguiente limitación:

“la relación en peso de acetato de bazedoxifeno a agente de dispersión es 1:1”.

De acuerdo con la anterior limitación se cancelaron las reivindicaciones 7 a 12.

Por otro lado, se canceló la reivindicación 14.

La reivindicación 13 se dejó ya que al ser dependiente de la reivindicación 1 no solamente incluye una definición por el resultado a alcanzar sino que está definida por las características técnicas, es decir por los componentes de la dispersión sólida y por la proporción entre ellos.

Es importante mencionar que el Manual Andino³ para el examen de solicitudes de patentes de invención establece textualmente en la página 41 lo siguiente:

"El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación pero siempre acompañando de las características técnicas que definen la invención". El subrayado es mío.

Lo anterior aplica para la reivindicación 13, la cual además de las características técnicas que la definen menciona características que pueden relacionarse como resultados a alcanzar.

Con las modificaciones hechas al pliego reivindicatorio así como con los argumentos arriba citados, es claro que se cumple con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

2.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos del arte previo citados no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos **D2** WO0203987 y **D3**, US4801460 por las siguientes razones:

En primer lugar, como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se efectuaron limitaciones significantes al alcance de la invención. En particular, hacemos notar a su Despacho que se incluyó la limitación de la proporción de los elementos que conforman la dispersión sólida de la siguiente forma:

³ MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION, OMPI, 2004

.....“la relación en peso de acetato de bazedoxifeno a agente de dispersión es 1:1”.

En segundo lugar, como bien lo reconoció su Despacho la presente invención es novedosa frente al arte previo.

Ahora bien, con respecto al documento **D2** que de acuerdo al análisis del examinador es el documento más cercano a la invención. Como bien lo afirma su Despacho dicho documento no enseña que el acetato de bazedoxifeno en dicha dispersión sólida sea amorfo. Además, dicho documento no enseña la proporción específica, que ahora se presenta en la nueva reivindicación 1, es decir que la relación en peso de acetato de bazedoxifeno a agente de dispersión es 1:1.

Se hace notar a su Despacho que los inventores de la presente invención sorprendentemente encontraron que las velocidades de disolución intrínsecas de la dispersión sólida del acetato de bazedoxifeno (**estado disperso**) se mejoró significativamente. Las velocidades de disolución intrínsecas del acetato de bazedoxifeno (**no dispersa**) y la dispersión sólida del acetato de bazedoxifeno (**dispersa**) con PVP (1:1 p/p) fueron 0.018 mg/cm²-min y 0.18 mg/cm²-min, respectivamente. La dispersión sólida del acetato de bazedoxifeno es aproximadamente 10 veces más rápida que el material no disperso. (Por favor ver página 23, líneas 17 a 21 de la memoria descriptiva originalmente presentada). Estos resultados se muestran en la figura 1 de la presente invención.

Por lo tanto, mi representada afirma que los inventores de la solicitud en estudio encontraron que inesperadamente y sorprendentemente la biodisponibilidad de las dispersiones sólidas del acetato de bazedoxifeno han sido claramente mejoradas.

Esto se logra mediante la selección selectiva de agente (s) dispersante (s) que sean capaz de solubilizar, estabilizar y mejorar la eficacia de las dispersiones sólidas del acetato de bazedoxifeno en el ensayo.

La biodisponibilidad del acetato de bazedoxifeno (no disperso) (formulación A, tabla III) y las dispersiones sólidas del acetato de bazedoxifeno (disperso) (formulaciones B y C, tabla IV y V) respectivamente) se da en la descripción (Por favor, ver páginas 24-25). Esto

muestra que la dispersión y la adición de los agentes dispersantes adecuados son ventajosos con respecto a la formulación no dispersa. Estos resultados superiores se dan en la tabla VI (página 17 de la descripción). El análisis farmacocinético de las dispersiones sólidas del acetato de bazedoxifeno en perros mostraron que la biodisponibilidad del acetato de bazedoxifeno cuando es formulado como una dispersión se encontró que era aproximadamente 50% superior que para las formulaciones de no dispersión (página 24, líneas 23-24 de la descripción). Estos resultados se muestran en la Figura 2 de la solicitud. En resumen, las figuras 1 y 2 demuestran claramente la velocidad en la cual la dispersión mejora la solubilidad del acetato de bazedoxifeno.

Presento nueva página 24 de la descripción ya que la presentada con el texto no se apreciaba completamente la tabla o cuadro III.

Por el contrario, ninguno de los documentos **D2** o **D3** enseñan estos resultados inesperados. Por lo tanto, **D3** no remedia la deficiencia de **D2**. De conformidad con lo anterior, la reivindicación 1 de la solicitud en estudio no es obvia con respecto a **D2** o a **D3**.

Por último, mi representada hace relación a los datos de la presente solicitud, y mantiene que solo la dispersión sólida del acetato de bazedoxifeno y las propiedades mejoradas descritas anteriormente son los principales factores distintivos.

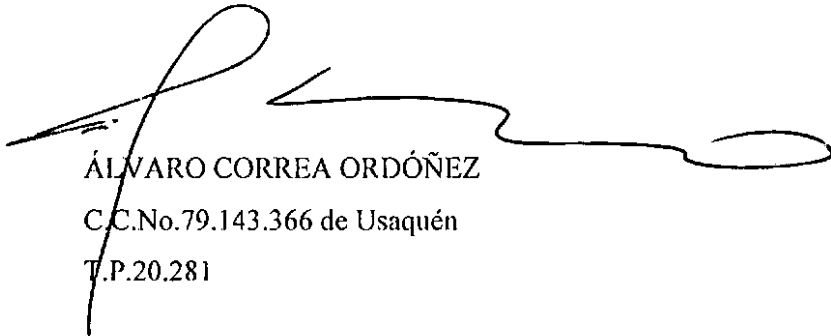
Por favor nótese que el Manual Andino establece en su página 81 que uno de los indicios de la existencia de nivel inventivo es el carácter inesperado de resultado, caso que aplica para el presente caso.

Por lo anteriormente expuesto, los documentos **D2** y **D3** solos o combinados no enseñan la dispersión sólida del acetato de bazedoxifeno tal como se define en la reivindicación 1 modificada.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado
- Página 24 de la descripción

MCT/BOGDMS-765231-V1-P2006_000206-0820.DOC

REIVINDICACIONES

- 1.- Una dispersión sólida caracterizada porque comprende acetato de bazedoxifeno disperso en un agente de dispersión, dicho acetato de bazedoxifeno en dicha dispersión sólida es amorfo y donde dicho acetato de bazedoxifeno contiene 10 mg totales del mismo en forma de dicha dispersión sólida, donde la relación en peso de acetato de bazedoxifeno a agente de dispersión es 1:1.
- 2.- La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 1 , caracterizada porque dicho agente de dispersión comprende una celulosa, hialuronato, alginato, polisacárido, heteropolisacárido, poloxámeros, poloxaminas, etilenoacetato de vinilo, polietilenglicol, dextrano, polivinilpirrolidona, quitosano, alcohol polivinílico, propilenglicol, acetato de polivinilo, fosfatidilcolina, migliol, ácido poliláctico, ácido polihidroxibutírico, mezclas de dos o más de los mismos o copolímeros de los mismos.
- 3.- La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque dicho agente de dispersión comprende polivinilpirrolidona, poloxámero o polietilenglicol.
- 4.- La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque dicho agente de dispersión comprende polivinilpirrolidona.
- 5.- La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque dicho agente de dispersión comprende Poloxámero 188.
- 6.- La dispersión sólida de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque dicho agente de dispersión comprende PEG 1450.

7.- La dispersión sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada además porque tiene una solubilidad de equilibrio en ácido acético 0.0005 M a una temperatura de 20 a 26°C de por lo menos 8 mg/ml.

8.- Una composición que comprende la dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 1 a 99% en peso de dicha dispersión sólida.

10.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 1 a 50% en peso de dicha dispersión sólida.

15

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 1 a 30% en peso de dicha dispersión sólida.

12.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 1 a 20% en peso de dicha dispersión sólida.

20

13.- La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende 1 a 10% en peso de dicha dispersión sólida.

25

14.- Una forma de dosificación que comprende la dispersión sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

15.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque dicha forma de dosificación es para administración oral, transdérmica o por implante.

- 5 16.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque dicha forma de dosificación es una tableta o cápsula.

10

- sencilla equivalente a 10 mg de acetato de bazedoxifeno como una de tres formulaciones:
- Formulación A) 1/2 de una tableta de 20 mg (cuadro III);
- Formulación B) una cápsula de 10 mg de dispersión sólida de acetato de bazedoxifeno de acuerdo con el ejemplo 1.1 en donde la cápsula tiene la misma fórmula que la formulación A pero sin SLS (cuadro IV); y
- Formulación C) una cápsula de 10 mg que contiene dispersión sólida de acetato de bazedoxifeno de acuerdo con el ejemplo 1.1 (es decir, sin excipientes) (cuadro V).
- El estudio se llevó a cabo como un estudio de cruce, aleatorio. Las formulaciones se administraron después de un ayuno durante la noche, y se ofreció alimento después de la muestra de sangre de cuatro horas. Las muestras de sangre se retiraron a 0 (predosis), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de dosificación; y el plasma se separó y analizó para determinar el contenido de acetato de bazedoxifeno.
- Las composiciones de los lotes A, B y C se proveen a continuación en los cuadros III, IV y V, respectivamente. Se prepararon cápsulas al mezclar componentes en combinaciones de bolsa y rellenar la cápsula manualmente (un Capsogel #2 CS, cápsula opaca blanca).
- Los resultados se proveen en el cuadro VI y figura 2. Como se puede ver a partir de los datos de AUC (área bajo la curva), se encontró que la biodisponibilidad de acetato de bazedoxifeno cuando se formula como una dispersión es aproximadamente 50% superior que para formulaciones de no dispersión.

CUADRO III
Formulación A

Ingrediente	% p/p	mg/tableta
Acetato de bazedoxifeno, micronizado	4.843	20.00
Lactosa, NF	35.206	145.40
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	33.898	140.00
Almidón pregelatinizado, NF (Starch 1500)	13.559	56.00
Laurilsulfato de sodio (SLS)	1.453	6.00
Glicolato de almidón de sodio, NF	5.811	24.00
Acido ascórbico	1.453	6.00
Dióxido de silicio (Syloid 244 FP)	0.145	0.60
Estearato de magnesio, NF	0.484	2.00
Opadry blanco 1	3.148	13.00
Total	100.00	413.00