

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-118222- -00008-0000

Fecha: 2011-05-10 16:19:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (E)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.118.222

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Forma entérica de dosificación
sólida por vía oral de bifosfonato que contiene un agente quelante"

Solicitante: The procter & Gamble Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 41**DEL 11 DE FEBRERO DE 2011, OFICIO NO. 02286 (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 legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Divisionales no aceptadas.**

Considera su Despacho que por cuanto se comparte materia entre la propuesta solicitud divisional y las nuevas reivindicaciones de la presente invención no es aceptable la divisional de materia y se reitera lo señalado en la oportunidad jurídica anterior.

1.2. Resto de las objeciones.

En cuanto al resto de las objeciones y tal como lo había mencionado su Despacho es una reiteración de la acción oficial anterior en todos sus aspectos.

1.2 Nivel Inventivo

De acuerdo con lo anterior considera su Despacho que la presente solicitud carece de nivel inventivo de acuerdo con las revelaciones hechas por los documentos WO9309785 (D1), US6676965 (D2), WO0132185 (D3), US5438045 (D4) y US5735810 (D5).

El Examinador establece:

“(...) D4 o D5 plantean el mismo problema técnico.

(...) con independencia al problema técnico planteado en las publicaciones D1. o bien D2, existe evidencia clara en estos documentos de la aplicación de recubrimientos entéricos para asegurar la absorción del fármaco en sitios determinados del tracto gastrointestinal. Por lo que en parte, el estado del arte divulgado en las publicaciones citadas anticipa los elementos técnicos de la formulación reclamada y si a esto se suma el hecho de que en D4 se presentan formulaciones específicas de bifosfonatos como risedronato en el que se incluye EDTA, es claro que una persona versada en ciencias farmacéuticas encontraría pertinentes sus enseñanzas y derivaría los elementos técnicos de la solución propuesta.”

“(...)La publicación D3 enseña formulaciones de bifosfonatos entre los que se encuentran: alendronato sódico trihidratado, etidronato, clodronato, pamidronato o ibandronato y dentro de los elementos técnicos característicos de las composiciones allí divulgadas se encuentran la aplicación de películas de recubrimiento, mientras que en D4 se presenta la referencia al problema técnico asociado a los bifosfonatos y la posibilidad de agregar un agente quelante como EDTA, por lo que una persona del oficio normalmente versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de anticipar los elementos técnicos de las composiciones reclamadas al estudiar en conjunto las enseñanzas de los antecedentes D3 y D4”.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 De la solicitud de patente

Reivindicaciones

En respuesta a las observaciones planteadas por su Despacho el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que es mucho mas limitado que el anterior y en donde se atienden todas las observaciones planteadas.

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, el documento del arte previo citado no afecta 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 D1, D2, D3, D4 y D5.

El solicitante desea reiterar la siguiente explicación:

En general, los bifosfonatos tienden a exhibir una pobre absorción oral, por ejemplo, se cree que menos de, aproximadamente, el uno por ciento del bifosfonato se absorbe cuando se dosifica un paciente en ayunas. Los bifosfonatos son conocidos por exhibir lo que se denomina como “efecto alimento”. El efecto alimento es una disminución significativa de la biodisponibilidad en la presencia de alimentos o bebidas en lo que ya son fármacos pobremente absorbidos; esta disminución en la absorción se cree que se debe a la unión o precipitación del bifosfonato en la presencia de cationes divalentes u otros compuestos presenten en alimentos y bebidas (por ejemplo, calcio). Esta situación se ha caracterizado muy bien en la técnica; se ha reportado que cuando la dosificación se hace con alimento

(versus el estado de acuerdo con la etiqueta (es decir, al menos 30 minutos antes de la ingesta de alimento o bebida), la absorción del risedronato liberado de inmediato (el fármaco activo en ACTONEL) disminuye adicionalmente en aproximadamente 87%. Las disminuciones en la absorción para alendronato (el fármaco activo en FOSAMAX) e ibandronato (en fármaco activo en BONIVA) también son significativas, variando desde, por ejemplo 68% a 90% (ver, por ejemplo, Ogura et al., Journal de Bone and Mineral Metabolism, Volumen 22, pp. 288 – 298 (Septiembre 1995); y Barrett, Journal of Clinics Pharmacology (2004) (para estos estimativos, la absorción se basó en la excreción urinaria media).

Como resultado, una etiqueta típica para fármacos de bifosfonato incluyen las siguientes restricciones ilustrativas: tomar el bifosfonato con agua pura al menos 30 minutos (o 60 minutos, dependiendo del bifosfonato) antes de la primera comida o bebida del día; y no acostarse durante 30 minutos. Estas restricciones pueden conducir a temas tanto de incumplimiento como de eficacia; por ejemplo, los pacientes pueden decidir no utilizar bifosfonatos, por lo tanto el riesgo de la progresión de osteoporosis y las complicaciones asociadas con ésta, o los pacientes no cumplen las restricciones, con el consecuente riesgo de disminución de la eficacia. Esto se traduce en una restricción clave para pacientes que utilizan bifosfonatos orales y es una necesidad significativa sin cumplir para estos pacientes. Desafortunadamente, sin embargo, resolver este problema técnico al incrementar la absorción pero no manejando el efecto alimento podría conducir a un fármaco que no mantenga una absorción farmacéuticamente efectiva. Una formulación única que se desempeña de una manera significativamente diferente dependiendo de si el paciente esta en estado de ayuno, el estado corriente de acuerdo con la etiqueta, o en estado de no ayuno, no es una adecuado candidato a fármaco. Como tal las formulaciones que incrementan la biodisponibilidad, sin manejar el efecto alimento, no son soluciones viables o apropiadas a los problemas asociados con los bifosfonatos orales.

El solicitante ha encontrado que la administración de una tableta de risedronato de liberación retardada con EDTA produce unos resultados de remodelación del hueso mas favorables que un control no quelado de liberación instantánea aún cuando se administre con alimento.

En relación con las referencias citadas, D1 se relaciona con formas de dosis oral de

risedronato con formulaciones de liberación retardada y D2 se relaciona con formas de dosis oral de ácido bifosfónico formuladas en un recubrimiento entérico. Sin embargo, el recubrimiento entérico se utiliza simplemente con el propósito de disminuir la irritación del tracto gastrointestinal alto asociada con ciertos bifosfonatos; el recubrimiento entérico le permite al bifosfonato circunvalar la boca, el esófago y el estómago para reducir la irritación. D1 y D2 no poseen la adición de agente quelante para mejorar la absorción.

D3 y D4 no se relacionan con el uso de risedronato y no tienen la ventaja del uso del EDTA. D5 no es relevante para una forma de dosis oral. Estas referencias no son relevantes a la luz de las nuevas reivindicaciones corregidas.

D1 a D5, en cualquier combinación, describen simplemente composiciones que contienen un bifosfonato y un recubrimiento entérico, con alguna guía del nivel de bifosfonato que sería adecuado. La combinación no maneja el efecto alimento de ninguna forma y la importancia del EDTA para mejorar la absorción.

Por el contrario, el solicitante ha descubierto, de manera sorprendente, composiciones orales de bifosfonato que minimizan el efecto alimento, aunque manteniendo una absorción farmacéuticamente efectiva, sin importar si el paciente está en estado de ayuno, en estado de acuerdo con la etiqueta (por ejemplo, tomar la composición 30 minutos antes de cualquier comida o bebida) o en estado de no ayuno. Los resultados son realmente de un gran avance.

Deseamos, también, anotar que su Despacho ignoró la declaración y explicación del señor Burgio en relación con la presente solicitud.

Finalmente, se desea suministrar la siguiente explicación complementaria:

D3 se relaciona con formulaciones de bifosfonato pero no enseña la administración de risedronato, EDTA ni el mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal bajo. D4 se relaciona con la administración de derivados de ácido metileno-bifosfónico y menciona en la lista al EDTA como un posible adyuvante para ser agregado en la composición, pero, como D3, no enseña la administración de risedronato, EDTA ni el mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el agente quelante al tracto gastrointestinal bajo. D5 está dirigido a un método

y dispositivo para el suministro iontoforético de un rango de dosis terapéutico de bifosfonato y no menciona nada sobre una forma de dosis oral comprendida de risedronato, EDTA y un mecanismo de liberación retardada, como el de la presente invención.

Es muy importante reasaltar que la liberación retardada del bifosfonato y el agente quelante de la presente invención efectúa un suministro al tracto gastrointestinal bajo y evita la liberación no deseada de bifosfonato en la boca, faringe, esófago y/o estómago, evitando de esta manera la erosión, ulceración u otra irritación similar de las capas epiteliales o de mucosa de estos tejidos y, específicamente, alivia la irritación gastrointestinal superior que se experimenta con las formas de dosis oral de bifosfonato. Esta liberación retardada también alivia la necesidad de permanecer parado durante 30 minutos después de la administración de la dosis.

D1 a D5 en cualquier combinación no menciona para nada la importancia del EDTA en mejorar la absorción y los sorprendentes beneficios descubiertos al utilizar la presente invención, es decir, composiciones orales de bifosfonato que minimizan el efecto del alimento, aunque manteniendo la absorción farmacéuticamente efectiva, sin importar si el paciente esta en ayuno.

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

RAC/BOGDMS-677379-VI-P2006_000242-0820.DOC

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación por vía oral que tiene absorción farmacéuticamente efectiva caracterizada porque comprende:
 - (a) De 1 mg a 500 mg de un bifosfonato que se selecciona del grupo que consiste de risedronato y ácidos, sales y ésteres del mismo;
 - (b) De 10 mg a 500 mg de EDTA o sales del mismo; y
 - (c) un mecanismo de liberación retardada para suministrar el bifosfonato y el EDTA en el tracto gastrointestinal inferior, seleccionado del grupo que consiste de sistemas de suministro activados por el pH, sistemas de suministro activados por enzimas bacterianas, sistemas de suministro tiempo dependientes y mezclas de éstos.
2. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el EDTA es EDTA disódico.
3. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el mecanismo de liberación retardada es un sistema de suministro activado por el pH.
4. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el sistema de suministro activado por el pH comprende un recubrimiento entérico.
5. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende desde 10 mg a 200 mg de risedronato sodio.
6. La forma de dosificación por vía oral de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende desde 75 mg a 250 mg del EDTA, y el EDTA es EDTA disódico.
7. Una forma de dosificación por vía oral que tiene absorción farmacéuticamente efectiva caracterizada porque comprende:
 - (a) De 1 mg a 500 mg de risedronato sódico;
 - (b) De 75 mg a 250 mg de EDTA disódico; y

(c) un recubrimiento entérico que suministra la liberación de risedronato sódico y el EDTA disódico en el tracto gastrointestinal inferior de un mamífero.

8. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 7 que caracterizada porque comprende de 10 a 50 mg de risedronato sódico.

9. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 8 caracterizada porque comprende 100 de EDTA disódico.

10. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 9 caracterizada porque comprende 35 mg de risedronato sódico.

11. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el recubrimiento entérico es un copolimero de ácido metacrílico.

12. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 7 caracterizada porque comprende de 50 mg a 200 mg de risedronato sódico.

13. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 12 caracterizada porque 100 mg de EDTA disódico.

14. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13 caracterizada porque comprende 150 mg the risedronato sódico.

15. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 14 caracterizada porque el recubrimiento entérico es un copolímero de ácido metacrílico.