

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-009933-00005-0000

Fecha: 2008-08-29 16:19:34 Dep. 2020 NULCREACION
Tra 11 PATENTE IYII Lve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 449 RESPULSO POSICI Folios: 7

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 07-009.933

Solicitud de patente de invención titulada: "METODOS PARA MEJORAR LA
BIODISPONIBILIDAD DE UN INHIBIDOR DE RENINA"

Solicitante: NOVARTIS A.G.

Nuestra Ref.: P2006/000281.

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA POR FIJACIÓN EN LISTA No. 178
DE FECHA 6 DE JUNIO DE 2008.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, actuando como apoderada de la sociedad GINOPHARM S.A.

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

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene las siguientes modificaciones:

2
1a1

Reivindicación original	Modificaciones
1 a 11	Dirigidas ahora específicamente a combinaciones farmacéuticas.
12 y 18	Dirigidas a composiciones que comprenden las combinaciones de las reivindicaciones precedentes.
13-17 y 19 a 33	Eliminadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Opositor argumenta que las reivindicaciones que reclaman métodos de tratamiento y usos, no son patentables.

b- Me permito anotar que las reivindicaciones 1 a 11 han sido modificadas de tal forma que las mismas ahora reclaman únicamente combinaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de renina y un inhibidor del sistema del transporte para eliminación de fármacos, tales como aliskiren y un inhibidor MDR1, ó un inhibidor de renina y PSC833 . Adicionalmente, las Reivindicaciones 13 a 17 y 19 a 33 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio adjunto. De esta forma la objeción cesa de existir por sustracción de materia.

3. a- El Opositor establece que el artículo “Preformulation approaches to improve the oral bioavailability of two novel piperidine, renine inhibitors in dog” (D1) y la patente WO2004002466 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Opositor argumenta que D1 revela estudios de biodisponibilidad de formulaciones que comprenden aceite, agua, solventes solubles en agua, o dispersiones sólidas e inhibidores de renina muy poco solubles (Ro-X¹, Ro-X²), y se comparan con formulaciones que comprenden soluciones ácidas acuosas. El Opositor anota que D1 enseña que los valores de biodisponibilidad más favorables para compuestos Ro-X¹ se obtienen al usar vehículos basados en aceite, en lugar de vehículos acuosos. Por el contrario, la mayor biodisponibilidad para compuestos Ro-X² se alcanza cuando se emplean vehículos acuosos. Adicionalmente, D1 contiene predicciones por software en las que la absorción de los compuestos Ro-X¹ sería casi completa, mientras que la de los compuestos Ro-X² sería únicamente del 28%. El opositor también argumenta que D2 revela composiciones orales de un péptido inhibidor de renina y un surfactante aniónico, con

3
196

biodisponibilidad aumentada. El opositor concluye que las divulgaciones de D1 y D2 afectan el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) En primer lugar, debo anotar que aún cuando no es posible predecir si un fármaco puede ser sustrato para ciertas proteínas transportadoras, o si la baja biodisponibilidad es causada total o parcialmente por proteínas transportadoras del sistema de eliminación de fármacos, la presente invención ha encontrado que los inhibidores de renina son sustratos para un sistema de eliminación prominente (transportado activamente por miembros de la familia ABC, en particular MDR1 y MRP2), y que por lo tanto su biodisponibilidad puede ser mejorada inhibiendo dicho mecanismo de eliminación, en particular, mediante la inhibición del transporte por MDR1- y MRP2.

De acuerdo con esto, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas con una biodisponibilidad oral mejorada del inhibidor de renina, que combinan el inhibidor de renina con un inhibidor de una proteína transportadora del sistema de eliminación.

ii) Por otra parte, debo subrayar que a pesar que D1 mencione en su resumen que diferentes factores pueden afectar la biodisponibilidad de inhibidores de renina, incluyendo la eliminación por transportadores intestinales (p-glicoproteína), nada en D1 enseña específicamente o siquiera sugiere que para mejorar la biodisponibilidad de derivados del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, sería apropiado combinar dicho derivado con un inhibidor de la proteína del sistema de eliminación. Es decir, no existe sugerencia en D1, que pudiera conducir a la persona medianamente versada en la materia a suponer que la biodisponibilidad oral puede mejorarse mediante inhibición del mecanismo de eliminación desde el interior de la célula hacia el lumen intestinal.

En cuanto a D2, debo mencionar que ésta referencia se relaciona con composiciones que comprenden un inhibidor de renina no peptídico y un surfactante no aniónico, anfotérico, buscando mejorar la biodisponibilidad del inhibidor de renina. Sin embargo, D2 no sugiere el uso de inhibidores de proteínas de eliminación para mejorar la biodisponibilidad de inhibidores de renina.

De esta forma, una persona versada en la materia, en la tarea de proporcionar composiciones que comprenden un inhibidor de renina con biodisponibilidad mejorada, siguiendo las enseñanzas de D1 o D2, estaría motivado únicamente a evaluar diferentes vehículos farmacéuticos (de acuerdo con D1) o emplear surfactantes (de acuerdo con D2), pero en ningún momento podría, basado en

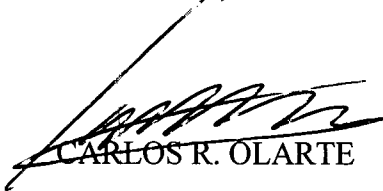
4
197

dichas anterioridades, proponer que la biodisponibilidad de los antagonistas de renina puede ser mejorada, en particular por formulaciones que comprenden combinaciones del ingrediente activo con MRD1 o MRP2.

Adicionalmente, ni D1 o D2 permiten prever que el MRD1 juega un papel importante en el aclaramiento biliar de los inhibidores de renina, como sí lo sugiere la presente solicitud en su Ejemplo 4. El Ejemplo 4 muestra que la coadministración de PSC833 con hemifumarato de SPP100 provee parámetros farmacocinéticos aumentados, cuando se compara con la administración independiente del agente antagonista de renina.

4. Finalmente deseo poner bajo su conocimiento que el Examen Preliminar Internacional emitido por la Oficina Europea de Patentes ha reconocido la patentabilidad del objeto reclamado en la presente solicitud.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

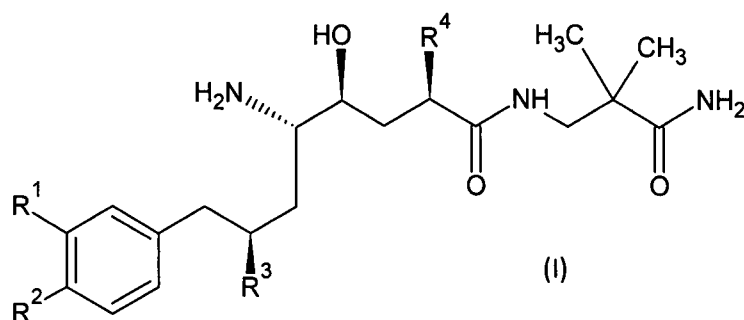
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

5191

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 1, en donde el inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación es un inhibidor de MDR1.
3. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 1 ó 2, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:

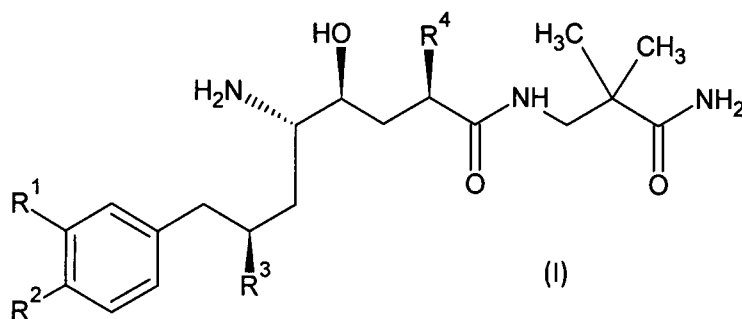


En donde R1 es alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ ó alcoxi C₁₋₄ - alquilo C₁₋₄; R2 es alquilo C₁₋₄ ó alcoxi C₁₋₄; y R3 y R4 son independientemente alquilo C₁₋₄ ramificado; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 3, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es un compuesto de fórmula (I), en donde R1 es 3-metopropoxi; R2 es metoxi; y R3 y R4 son independientemente isopropilo, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 4, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S, 4S, 5S, 7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico.
6. Una combinación de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, en donde el inhibidor de MDR1 es PSC833.
7. Una combinación de un inhibidor de renina y un inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación, en donde el inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación es PSC833.
8. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 7, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Blaug

9. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 8, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico tiene la fórmula:



en donde R1 es alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4} - alquilo C_{1-4} ; R2 es alquilo C_{1-4} ó alcoxi C_{1-4} ; y R3 y R4 son independientemente alquilo C_{1-4} ramificado; ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 9, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es un compuesto de fórmula (I) en donde R1 es 3-metoxipropoxi; R2 es metoxi; y R3 y R4 son independientemente isopropilo, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Una combinación de conformidad con la Reivindicación 10, en donde el derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico es hemifumarato de (2-carbamoil-2-metil-propil)-amida del ácido (2S, 4S, 5S, 7S)-5-amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-bencil]-8-metil-nonanoico.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de renina en combinación con un inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación, en donde el inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación está presente en una cantidad tal que, en seguida de la administración, se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina por cuando menos el 5%, donde el inhibidor de renina es un derivado de amida del ácido δ -amino- γ -hidroxi- ω -aril-alcanoico, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de renina en combinación con un inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación, el inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación está presente en una cantidad tal que, en seguida de la administración, se mejora la biodisponibilidad de un inhibidor de renina por cuando menos el 5%, donde el inhibidor de proteínas de transporte del sistema de eliminación es PSC833.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-009933- -00005-0000

Fecha: 2008-08-29 16:19:34 Dep. 2020 NUECRELACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 7

200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 56,846
FECHA : AGOSTO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81230144	21/08/2008	4,775,000.00
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81233946	21/08/2008	639,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE RUDALIDAD Y MODIFICA 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

N: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.