

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-028993- -00008-0000

Fecha: 2012-03-09 16:58:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

REFERENCIA: Expediente No. 07 – 028.993

TÍTULO: “UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DE 5S-
(5R*, 8R*, 10R*, 11R) -10- HIDROXI-2-METIL-
5-(1-METILETIL)-1- 2-(1-METILETIL) -4-
TIAZOLIL -3,6-DIOXO-8,11-BIS(FENILMETIL)-
2,4,7,12-TETRAAZATRIDECAN-13-OICO”

SOLICITANTE: COLL FARMA S.L.

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico del 16 de
diciembre de 2011.

DANILO ROMERO RAAD, en mi condición de apoderado de la sociedad
COLL FARMA S.L., dentro del término legal, presento respuesta al
Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 19556 del 16 de
diciembre de 2011.

ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel inventivo.

El Examinador menciona los documentos **D1 (US2004/0024031)** y **D2 (US6.383.471)**, los cuales afectan el nivel inventivo de la presente solicitud de patente de invención para las reivindicaciones 1 a 15, por lo cual el solicitante se permite manifestar su desacuerdo con la apreciación del Examinador Técnico de Patentes por las siguientes razones:

Documento D1.

1. El documento **D1** emplea en un ejemplo excipientes parecidos, lo hace con una funcionalidad diferente a la que fue sorprendentemente encontrada en esta invención, porque tal como se menciona en el párrafo 080 del documento **D1**, el silicagel, el dióxido silicio y/o sílica sintética enumerados como ejemplos tiene la funcionalidad de ser lubricantes de una composición sólida.

Mientras la **solicitud de patente de nuestro poderdante** emplea los silicatos u óxidos de silicio para mejorar la penetración del fluido gasto intestinal en el ritonavir y así mejorar su biodisponibilidad.

2. En el documento **D1** se confirma lo expuesto por nosotros en el punto 1, ya que dice claramente en el párrafo 0033, que este invento protege nuevas formas cristalinas que pueden ser usadas para mejorar la disolución del ritonavir, ya que **las formas I y II tienen baja biodisponibilidad**. Tal es así, que el ejemplo 5 del documento **D1** presenta la caracterización de las cinco formas sólidas con sus diferencias.

Mientras que en la **presente solicitud de patente de invención** se emplea la **forma I de ritonavir**.

Como se puede ver en la Tabla 1, donde se resume la información de las **formas III, IV y V** y del Ritonavir que se emplean en el documento **D1** y la información de la **forma I del Ritonavir** que emplea en la **solicitud de nuestro poderdante**, por lo que se concluye que las características de las distintas formas cristalinas son muy diferentes.

3. Teniendo en cuenta los anteriores puntos 1 y 2, el ejemplo dado en el párrafo 080 del documento **D1**, se refiere a ejemplos donde se emplea el **ritonavir en forma III, IV y V**, que como dice este documento en el párrafo 0033 tienen mejor biodisponibilidad oral que la **forma I**, que es la que se emplea en la **presente solicitud de patente de nuestro poderdante**.

Tabla 1. Características de las formas cristalinas I a V del Ritonavir.

Características	Formas del estado sólido de Ritonavir que se utilizan en las composiciones descritas en el documento D1 (*)			Forma del estado sólido de Ritonavir que se utilizan en las composiciones descritas en la presente solicitud de nuestro poderdante (*)
	Forma	Forma	Forma	Forma

	III	IV	V	I
Características	Solvato cristalino	Polimorfo metaestable no solvatado	Fase hidratada	Polimorfo anhidro
Punto de fusión	79 °C	101 °C	116 °C	122 °C
Hábito cristalino	aguja	aguja	tubular	Tubular

(*) Información extraída de documento **D1** y *Morrisette and coll.; Elucidation of cristal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization; vol 100 (5); 2180-2184; 2003.*

4. El documento **D1** mejora la biodisponibilidad oral del Ritonavir utilizando otras formas cristalinas distintas a las **formas I y II**, mientras que **la solicitud de patente de nuestro poderdante** mejora su biodisponibilidad empleando excipientes comunes y conocidos que logran mejorar la hidrofobicidad y humectabilidad de la droga manteniéndola en estado sólida. Esto también asegura la estabilidad del producto porque al mantenerse siempre en estado sólido se evita el riesgo de interconversiones polimórficas como puede suceder en las composiciones líquidas. La **forma II** del Ritonavir es menos soluble y se puede precipitar en el producto, disminuyendo la biodisponibilidad de la droga.

A continuación, se muestra la Figura 1 donde se comparan los perfiles de disolución de la composición sólida del ejemplo 8 de la **solicitud de patente de nuestro poderdante** con la formulación líquida del producto Norvir. El mismo demuestra claramente el

aumento de biodisponibilidad de la composición de la solicitud de patente de nuestro poderdante frente a las ya reveladas para la misma droga.

Fig 1. Perfil de disolución del Ejemplo 8 de la presente solicitud de patente de nuestro poderdante vs. Formulación líquida del producto Norvir del documento D1.

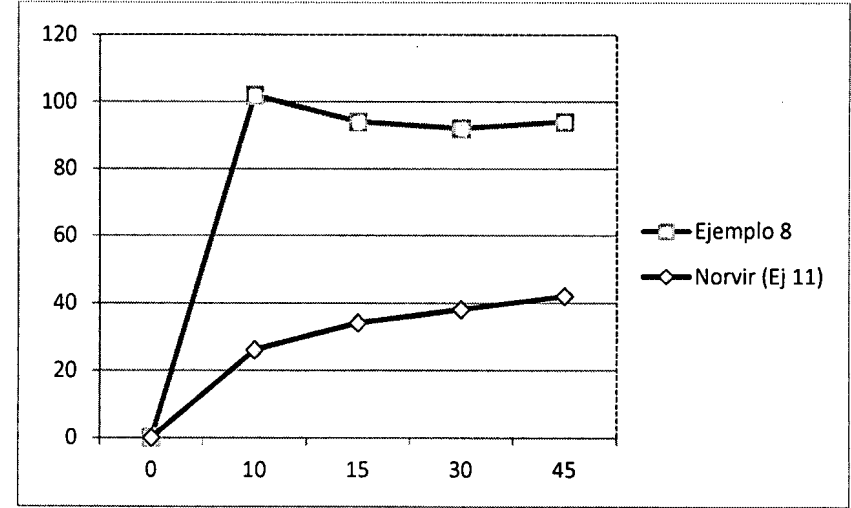


Tabla 2. Datos crudos del perfil de disolución del Ejemplo 8 de la solicitud de patente de nuestro poderdante comparado con el producto Norvir en su formulación líquida; expresado como % de Ritonavir disuelto a diferentes tiempos.

Tiempo (min)	Ejemplo 8 de solicitud de patente nuestro poderdante %	Formulación líquida del producto Norvir %
0	0	0
10	102	26

15	94	34
30	92	38
45	94	42

5. El documento **D1** divulga formulaciones donde el ritonavir se puede combinar con otros principios activos, pero estas formulaciones utilizan formas cristalinas con mejor biodisponibilidad que la forma I que emplea la **solicitud de patente de invención en estudio** y los silicatos o dióxidos de silicio los utiliza en baja proporción como lubricantes

Documento D2.

1. El antecedente citado como **D2**, si bien resuelve un problema similar, que es mejorar la disponibilidad de activos que son hidrofóbicos, lo hace empleando una solución diferente a la encontrada en la **solicitud de patente de invención de nuestro poderdante**. El documento **D2** logra el objetivo empleando un vehículo que mantiene a este activo ionizado, mientras que la **presente invención en estudio** resuelve el problema mejorando la penetración del fluido gastrointestinal y mantiene el ritonavir en estado sólido y por ende no está ionizado.
2. El pKa del ritonavir es menor a 3,7 más precisamente 2,8 (ver referencias que se adjuntan de C. M. Phechkrajang & col y Keith Gallicano). El silicato de aluminio y magnesio y el silicato de

magnesio que dice emplear el documento **D2** (ver párrafo 15, página 25) tienen un pH en suspensión básico, por ejemplo de 9-10 (ver Handbook of Excipientes, del que se adjunta copia) lo que muestra que si se emplean los silicatos alcalinos o alcalinos térreos como vehículo, el ritonavir no va a estar ionizado.

3. El documento **D2** como **nuestra solicitud en estudio**, muestra perfiles de disolución, porque es la manera de mostrar que se logra resolver el problema planteado, falta de biodisponibilidad.
4. El documento **D2** reivindica composiciones que mantienen al principio activo ionizado, obligan a tenerlo en solución, tal como lo indican las reivindicaciones 19, 20 y 21, por eso las formas farmacéuticas son soluciones o son semi sólidas (reivindicación 70). Mientras que la **solicitud de nuestro cliente mantiene al ritonavir en estado sólido** y por ende mejora la estabilidad del producto terminado.
5. El documento **D2** no da información sobre la estabilidad del producto farmacéutico terminado con ritonavir (cápsulas blandas, cápsulas rígidas, cápsula de almidón, solución, cera, spray, aerosol, pasta, gel, etc.). Los datos de estabilidad que se dan, corresponden a itraconazol, y son para demostrar que se mantiene ionizado en el medio gástrico, no son para demostrar que el producto farmacéutico terminado es estable y puede eliminar la cadena de frío como lo hace **nuestra solicitud de patente en estudio**.
6. En el documento **D2** para mantener el activo disuelto en el vehículo, emplea entre otros **excipientes ácidos grasos** (reivindicaciones 23

a 30), excipientes que han demostrado gran intolerancia gástrica y lograron ser eliminados en la composición de la **solicitud de patente de nuestro poderdante**.

Por otra parte, nos permitimos adjuntar una tabla comparativa entre las características de la solicitud de patente de nuestro poderdante con los documentos **D1** y **D2** del estado de la técnica, como sigue:

ANALISIS DE ANTECEDENTES CITADOS

Características	Solicitud N°	D1	D2
Resumen	Composición farmacéutica sólida de ritonavir y forma de prepararla	Polimorfos y formas de preparación	Composicione s y métodos para mejorar la administración de agentes terapéuticos hidrofóbicos
Objeto	Una composición farmacéutica sólida <u>caracterizada porque</u> comprende ritonavir y un compuesto que permite la penetración del fluido gastrointestinal en dicha composición, el cual se selecciona entre el grupo que comprende los silicatos y el óxido de sílice y la forma de prepararlo	Formas cristalinas de ritonavir, métodos de preparación y composiciones farmacéuticas que lo contienen	Composicione s farmacéuticas que incluyen un agente terapéutico con al menos un grupo funcional ionizable. Un vehículo que actúa como agente ionizante.
Problema a	Mala	Nuevos	Mejorar la

Características	Solicitud N°	D1	D2
resolver	biodisponibilidad del ritonavir en formas sólidas orales Mejor estabilidad la forma oral donde el activo esta sólido versus aquellas en que está en solución	polimorfos con propiedades mejoradas frente a las formas I y II que tienen mala biodisponibilidad	biodisponibilidad de drogas hidrofóbicas
Sustancia con actividad terapéutica	Ritonavir	Ritonavir	Ritonavir se nombra entre un grupo de sustancias que supera la centena
Forma polimórfica de ritonavir	Forma I	Forma III , IV y V	No lo nombra
Forma farmacéutica	Formas de administración oral	Formas orales, entre otras formas farmacéuticas	Formas orales
Estado de agregación del activo en la forma farmacéutica oral	Sólido	Hay ejemplos donde esta sólido	Está solubilizado en el carrier, formas líquidas y semi sólidas
Forma en que mejoraría la biodisponibilidad del ritonavir	Mejorando la penetración del fluido gastrointestinal	Empleando otros polimorfo	Manteniéndolo hidrolizado solubilizado en un carrier
¿Emplea silicato o dióxido de silicio?	SI	Si en un ejemplo	Silicato de magnesio y Aluminio, Silicato de Aluminio
Categoría funcional con	Para aumentar la penetración del	Agente lubricante	Agente ionizante

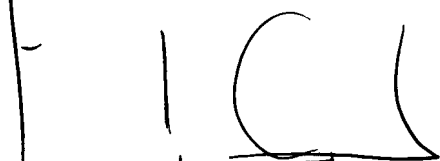
Características	Solicitud N°	D1	D2
que lo emplea	fluido gasto-intestinal		para desprotonar el grupo funcional ácido del grupo terapéutico
Cantidad	En los ejemplos la cantidad es superior al 5 %	El ejemplo indica menos de 1 %	No especifica
Estabilidad del producto terminado, para eliminar cadena de frío	Presenta	No presenta	No presenta
Evita uso de ácidos grasos	Si	No los menciona	No

Las citadas referencias documento **D1** y documento **D2** no enseñan ni revelan la materia descrita en la **Reivindicación 1 o sus reivindicaciones dependientes de la invención de nuestro poderdante** porque presenta características técnicas relevantes, se pudo resolverse el problema de formular **RITONAVIR EN ESTADO SÓLIDO, mejorando su biodisponibilidad oral, no empleando ácidos grasos, utilizando la forma cristalina conocida I** y no afectando por esto la estabilidad del producto terminado. Para lograr lo anterior, se empleo excipientes de uso común en esta industria, pero con una nueva aplicación, y encontrando la forma de manipularlos para poder hacerlo usando las técnicas comunes de elaboración.

Por lo anterior, queda claramente demostrado que existen diferencias sustanciales entre las Formulaciones sólidas de administración oral del

documento **D1**, las Formulaciones farmacéuticas orales del documento **D2** y la **Composición farmacéutica sólida de ritonavir y forma de prepararla** que se desea proteger en la presente solicitud de patente de nuestro poderdante cumpliendo así con los requisitos de **NIVEL INVENTIVO, NOVEDAD y APLICACIÓN INDUSTRIAL** exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando cumplimiento al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 19556 del 16 de diciembre de 2011 y por lo tanto, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **"UNA COMPOSICION FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE AL TIAZOLIL METIL ESTER DE 5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R) -10-HIDROXI-2-METIL-5-(1-METILETIL)-1- 2-(1-METILETIL)-4-TIAZOLIL -3,6-DIOXO-8,11-BIS (FENILMETIL)- 2,4,7,12- TETRA AZATRIDEKAN-13-OICO"** a nombre de **COLL FARMA S.L.**

Atentamente,



DANILO ROMERO RAAD

C.C. No. 79.547.687 Bogotá

T.P. No. 79.289 C.S.J.

Anexo:

C. M. Phechkrajang & col y Keith Gallicano

Handbook of Excipientes