

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134- -00005-0000

Fecha: 2014-11-04 16:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
David A. Ramírez
Ivonne M. Sierra
Gina A. Arias

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 14-073.134

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIONES
FARMACEÚTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI) ETIL-
RAPAMICINA”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000043

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Barranquilla
Gina de Echeona

**RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No. 9613, DE LA
FIJACIÓN EN LISTA No. 032 DE FECHA 12 DE AGOSTO DE 2014.**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la solicitante, me permito manifestar lo siguiente dentro del plazo legal en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por el señor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderada de LAFRANCOL S.A.S

1. En primer lugar, 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 presentado al momento de radicarse la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se incluyó el ítem c en la Reivindicación 1.
- se cambió la expresión “la capa de liberación es el recubrimiento superior” por la expresión “el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior” en la Reivindicación 10.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- se corrigieron las dependencias de la Reivindicación 18.
- se eliminaron las Reivindicaciones 23-26.
- las nuevas Reivindicaciones 23 y 24 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 27 y 28, respectivamente.

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 señala que la presente solicitud incumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Específicamente, el Opositor argumenta que las composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas activas como el Everolimus o la Rapamicina, útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, que no pueden ser susceptibles de recibir un beneficio de patente, ya que el desarrollo de estas moléculas es algo rutinario y conocido en la industria farmacéutica. Asimismo, el Opositor señala que dichos agentes, se encuentran ampliamente descritos en la literatura (The Merck Index), y que adicionalmente el Everolimus ha sido protegido por las patentes WO9409010 y US 5665772, mientras que la Rapamicina ha obtenido patentes en Estados Unidos (US 3929992) y en Alemania (DE 2347682).

Debido a lo anterior, el Opositor señala que la presente solicitud no merece ser reconocida ni protegida mediante el derecho de patente.

b- En primer lugar, vale la pena mencionar que el Opositor no brinda argumento o motivación alguna que fundamente o sustente cómo los documentos citados afectan la patentabilidad de la presente solicitud. Sin embargo y a pesar de ello, me permito expresar lo siguiente:

i) El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en especial la nueva Reivindicación 1, reclama una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende:

- a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina,
- b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros, y c) una

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada.

Como es evidente, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama una formulación que contiene un principio activo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

ii) Teniendo en cuenta lo anterior, me permito aclararle al Opositor que la presente invención no pretende protección para los compuestos Everolimus o Rapamicina. De hecho, la presente invención no busca proteger moléculas que ya se conocen plenamente en el estado de la técnica, en cambio, la presente solicitud reclama una **formulación de liberación prolongada** que gracias a su composición permite incrementar la estabilidad del activo, así como una normalización de la biodisponibilidad del mismo (debido a que libera al fármaco hasta durante 6 horas), toda vez que las propiedades farmacocinéticas de la formulación reclamada son superiores a las de las **tabletas de liberación inmediata** que se conocen en el estado del arte, tales como concentraciones promedio reducidas de pico de plasma, variabilidad reducida inter e intra pacientes en cuanto a la absorción del fármaco y en la concentración pico de plasma, relación reducida de C_{max}/C_{min} y efectos reducidos a causa de interacciones con la comida, así las cosas, la presente invención permite realizar ajustes de la dosis del compuesto activo mucho más precisos, reduciendo la frecuencia de los eventos adversos relacionados con esta sustancia, lo cual es conveniente para los pacientes en la medida que permite tener un tratamiento más seguro.

Así las cosas, las patentes mencionadas por el Opositor (WO9409010, US 5665772, US 3929992 y DE 2347682), así como el libro The Merck Index no podrían afectar la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud pues éstas referencias reclaman y/o dan a conocer compuestos particulares, sin especificar la posible inclusión de los mismos en una forma farmacéutica sólida que permita tener una liberación prolongada del activo, que es el objeto de la presente solicitud y mucho menos contienen indicios o referencias que permitan predecir la composición y la formulación reclamada, que se encuentra definida por sus características esenciales a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

De esta forma, me permito señalar que como se señaló anteriormente, la formulación aquí reclamada no se encuentra divulgada en el arte previo, por lo que una persona medianamente versada en la materia no podría simplemente predecir y desarrollar una formulación que contenga al activo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina sin enfrentarse a problemas técnicos tales como la baja solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad del fármaco en cuestión.

OLARTEMOURE

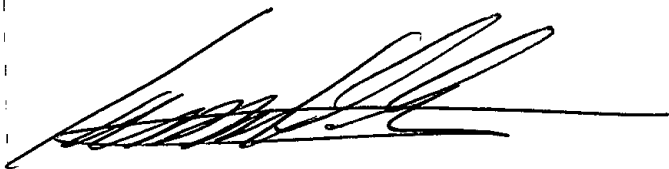
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de los documentos mencionados por el Opositor, una persona medianamente versada en la materia no hubiese podido llegar a la formulación de la presente invención, con las características estructurales aquí reclamadas, ni mucho menos esperar una mejora de las propiedades farmacocinéticas de dicha forma de dosificación, como se obtiene en la presente invención.

3. Adicionalmente, me permito señalar que para la materia reclamada en la presente solicitud, la Autoridad Internacional de Patentes ha reconocido por medio del Examen Preliminar de Patentabilidad la novedad y el nivel inventivo de la misma en la medida que no ha encontrado arte previo que afecte su patentabilidad.

4. Así las cosas, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: -Capitulo Reivindicatorio Modificado.
 -Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación voluntaria.
 -Recibo de pago correspondiente a 13 reivindicaciones adicionales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros, y c) una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada.
2. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el formador de poros es un éter de celulosa soluble en agua, polietilenglicol, poloxámero 188, povidona, o combinaciones de los mismos.
3. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el formador de poros es hidroxipropilcelulosa 300-600cP, HPMC 2910 3 cP, o polietilenglicol o povidona.
4. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es un éter de celulosa insoluble en agua o acetato de celulosa, o polimetacrilatos, polivinilacetato o combinaciones de los mismos.
5. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es Eudragit RS o Eudragit RL o una mezcla de los mismos.
6. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el formador de poros es éter de celulosa soluble en agua y el polímero formador de recubrimiento es éter de celulosa insoluble en agua.
7. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el recubrimiento comprende además un plastificante.
8. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación

comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una capa interna con una capa de matriz de rápida disolución o desintegración.

9. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizada porque la capa de matriz de rápida disolución o desintegración se coloca sobre un núcleo de inicio.

10. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior.

11. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 10, caracterizada porque la capa protectora comprende un agente anti-adherente formador de matriz y opcionalmente un pigmento inorgánico.

12. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 11, caracterizada porque la capa protectora comprende Talco e Hipromelosa 2910 3 cP.

13. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para la administración oral en forma de multipartículas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque se liberan menos de 45% del ingrediente activo de dicha composición farmacéutica después de 30 min como lo determina un ensayo de disolución en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

14. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque la formulación farmacéutica muestra una disolución in vitro del componente a) de <45% a 0.5 h, 20-80% a 1 h, >50% a 2h y >65% a 3h.

15. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 14, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada controlada por difusión o c) matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la difusión o una matriz lipofílica que permite la liberación controlada por erosión, en donde menos del 45% del ingrediente activo se libera de dicha composición farmacéutica después de 30 min como lo determina un ensayo de disolución en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que

contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

16. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o más excipientes seleccionados de un aglomerante, un relleno, un desintegrante, un lubricante o un desecante.

17. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 14, caracterizada porque comprende crospovidona, croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón de sodio como desecante interno.

18. Una forma de dosificación sólida, caracterizada porque comprende una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 17 en la forma de una minitableta, pellets, micropartículas, gránulos o perlas.

19. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 18, caracterizada porque es una cápsula dura, tableta, bolsa o sobre.

20. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 19, caracterizada porque la cápsula dura de HPMC comprende desecante adicional.

21. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende

(i) preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,

(ii) coalescer sobre la superficie de la partícula de núcleo y fundir conjuntamente como capa uniforme y lisa de la dispersión sólida después de la remoción del solvente,

(iii) recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.

22. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende

(iv) añadir una capa de matriz que comprende al ingrediente activo sobre partículas de núcleo de inicio,

(v) añadir opcionalmente una capa protectora sobre la capa de matriz que comprende el ingrediente activo,

(vi) recubrir las partículas con un recubrimiento de liberación prolongada.

23. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas que comprenden a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque la relación de $C_{\max}$ a $C_{\min}$ de la formulación es <5 en estado estable.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se incluyó el ítem c en la Reivindicación 1.
- se cambió la expresión “la capa de liberación es el recubrimiento superior” por la expresión “el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior” en la Reivindicación 10.
- se corrigieron las dependencias de la Reivindicación 18.
- se eliminaron las Reivindicaciones 23-26.
- las nuevas Reivindicaciones 23 y 24 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 27 y 28, respectivamente.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 117266

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2014 - 16:24:24

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	111715	21/10/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	115110	28/10/2014		21.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
				<u>\$128.000.00</u>

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable.

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134- 00005-0000

Fecha: 2014-11-04 16:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 4 de 2014 - 16:24:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 117267

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2014 - 16:24:24

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	111715	21/10/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	115110	28/10/2014		21.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	403.000.00
			<u>\$403.000.00</u>

SON: **CUATROCIENTOS TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134-00005-0000

Fecha: 2014-11-04 16:37:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 4 de 2014 - 16:24:25