

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-73134- -6	FECHA: 2015-03-27 12:16:39
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 18
ACT: 476 TRASTITULARSOLI	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 14-73134- -6
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 476
Oficio: 3281
Folios: 18

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/69541				
Fecha de Presentación Internacional	03/10/2012				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 14-073134-00000-0000	04/Abril/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-073134-00000-0000	04/Abril/2014
	Radicado No. 14-073134-00004-0000	08/Septiembre/2014
	Radicado No. 14-073134-00005-0000	04/Noviembre/2014
Dibujos:	Radicado No. 14-073134-00000-0000	04/Abril/2014
Oposiciones:	Radicado No. 14-073134-00002-0000	Lafrancol 25/Julio/2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 14-073134-00005-0000	04/Noviembre/2014
Prioridad:	US 61 544 026	06/Octubre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se tienen en cuenta la totalidad del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el Radicado No. 14-073134-00005-0000 del 4 de noviembre de 2014.

Título de la solicitud: “Composiciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad proporcionar formulaciones farmacéuticas mejoradas en la forma de formas de dosificación sólidas orales que comprendan 40-O-(2- hidroxi)etil-rapamicina que satisfagan los requerimientos de estabilidad del producto y tengan propiedades farmacocinéticas favorables sobre las tabletas de liberación inmediata, tales como picos de concentraciones plasmáticas promedio reducidas, variabilidad reducida inter e intra pacientes en cuanto a la absorción del fármaco y en la concentración plasmática pico, relación reducida de Cmax/Cmin y efectos reducidos a causa de la comida.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona 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.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20, A61K 31/436, A61K 9/50.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque no establece claramente los componentes de la formulación, es decir los componentes del recubrimiento de liberación prolongada, porque no establece las posibilidades de polímeros formadores de recubrimiento insolubles en agua, así como tampoco las opciones de formadores de poros, los componentes de capa protectora, ni los componentes de la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Se recuerda al solicitante que una composición se debe caracterizar por sus componentes y las proporciones de éstos.

Las reivindicaciones 2 y 3 no se encuentran enteramente soportadas en la descripción porque la descripción no comprende ejemplos donde el formador de poros sea otro diferente a HPC o HPMC. Se sugiere hacer una generalización razonable de la materia que cuenta con soporte descriptivo.

La reivindicación 4 no es clara porque no especifica cual es el recubrimiento al que se refiere, lo cual puede generar confusión teniendo en cuenta que la formulación comprende por lo menos tres capas. Se sugiere modificar la reivindicación de tal manera que se establezca que se trata del polímero formador de recubrimiento de liberación prolongada.

Adicionalmente, la descripción solo soporta composiciones donde el polímero formador de recubrimiento de liberación prolongada es etilcelulosa o una combinación de copolímeros de etilacrilato, metil metacrilato y un contenido bajo de ésteres de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario (Eudragit RL100 y Eudragit RS100).

La reivindicación 5 no se encuentra totalmente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta composiciones donde el recubrimiento de liberación prolongada es una combinación de copolímeros de etilacrilato, metil metacrilato y un contenido bajo de ésteres de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario (Eudragit RL100 y Eudragit RS100).

La reivindicación 5 no es clara porque hace referencia a Eudragit RL y Eudragit RS, que son unas marcas registradas y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características de los polímeros en cuestión.

La reivindicación 6 no es concisa, ni se encuentra totalmente soportada en la descripción porque la descripción solo soporta composiciones que comprenden HPC y HPMC como polímeros formadores de poros y etilcelulosa como polímero formador de recubrimiento. Se sugiere modificar la reivindicación de tal manera que sea concisa.

La reivindicación 7 no es concisa porque no establece cuales son las opciones de plastificante de acuerdo a lo soportado en la descripción. Se sugiere presentar las opciones de plastificante.

La reivindicación 8 no es concisa porque no establece cual es la composición de la capa interna que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Se recuerda al solicitante que una composición debe estar caracterizada por sus componentes y las proporciones de los mismos.

La reivindicación 9 no es concisa porque no establece las características del núcleo de inicio.

La reivindicación 11 no es concisa porque no establece las opciones de agente anti-adherente formador de matriz y de pigmento inorgánico.

Las reivindicaciones 13, 14, 15 y 23 se refieren a un resultado a alcanzar cuando se refieren al porcentaje de activo que se libera en un tiempo determinado, y a la relación de Cmax/Cmin, no definen al producto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 16 no es clara, ni concisa porque caracteriza los componentes de la formulación por su función, lo cual no permite determinar el alcance de la reivindicación ya que comprende una cantidad indeterminada de posibles formulaciones. Se sugiere establecer las posibilidades para cada uno de los excipientes de acuerdo a lo efectivamente soportado en la descripción.

La reivindicación 21 no es clara porque se refiere a un proceso de obtención de una formulación farmacéutica de liberación prolongada, sin embargo establece como

opcional la etapa de recubrir las partículas obtenidas con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado. Teniendo en cuenta que las composiciones de liberación prolongada de los ejemplos presentan la capa de recubrimiento de liberación modificada y de acuerdo a la reivindicación 1 también comprenden una capa protectora, es necesario que éstas sean incluidas en la reivindicación de proceso y no presentarlas como opcionales ya que de lo contrario no se referiría al proceso de obtención de la formulación reclamada y en consecuencia la solicitud no presentaría unidad de invención.

La reivindicación 22 no es clara porque enumera las etapas del proceso como (iv), (v) y (vi), lo cual puede generar confusión sobre las etapas anteriores. Se sugiere enumerar las etapas como i), ii) y iii). Adicionalmente, debido a que la reivindicación 1 reclama una formulación que comprende como característica esencial, y no como opcional, una capa protectora, es necesario que ésta sea incluida dentro de la reivindicación de proceso.

5. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

1. Afirma el oponente que las composiciones y formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada en forma de multi-partículas que comprenden 40-0-(2-hidroxi) etil-rapamicina, útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades proliferativas o de inmunosupresión, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica, y que las composiciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad, ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. El oponente señala que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico – farmacéutico y para esto hace referencia a las monografías de las moléculas everolimus y rapamicina presentadas en el libro “The Merck Index”, en las cuales se mencionan los documentos de patente WO 9409010 y US 5665772 para everolimus y DE 2347682 y US 3929992 para rapamicina.
2. Argumenta el oponente que la presente solicitud pretende proteger objetos que no son considerados invenciones tal como métodos de tratamiento.
3. El oponente menciona que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia y para esto hace referencia a un fragmento del libro Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pag. 8. Además agrega que las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.
4. Finalmente, afirma el oponente que las formulaciones como las propuestas son totalmente conocidas y obvias por lo cual se ven afectados los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

El solicitante argumenta que se modifica el capítulo reivindicatorio y que la presente solicitud no pretende protección para los compuestos Everolimus o Rapamicina, y que 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 Cmax/Cmin y efectos reducidos a causa de interacciones con la comida, y que por lo tanto, 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.

El solicitante establece que las patentes mencionadas por el Opositor (W09409010, 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 estas 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.

Respuesta del Examinador Técnico

Este despacho encuentra que los documentos de patente mencionados por el oponente no enseñan, ni sugieren 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, y en consecuencia los documentos citados por el oponente no son útiles para anular los requisitos de novedad o nivel inventivo de la composición reclamada.

Los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad, ni el Nivel Inventivo) del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Octubre 6 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006094507	Pharmaceutical compositions comprising sirolimus and/or an analogue thereof	14/Septiembre/2006
D2	WO2005034916	Pharmaceutical multiparticulate composition comprising mycophenolic acid or mycophenolate sodium and combination with rapamycin	21/Abril/2005

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060914&CC=WO&NR=2006094507A1&KC=A1

divulga una composición farmacéutica en forma particulada que comprende rapamicina o un derivado o análogo de la misma, la cual exhibe una disponibilidad adecuada, y está diseñada para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. La anterioridad señala que se obtiene un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se reduce sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente las composiciones del documento D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (resumen).

El documento D1 enseña que la composición comprende un recubrimiento de liberación controlada que comprende polímeros como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos (dentro de los cuales se conocen los denominados comercialmente como eudragit RS100 y RL100 como polímeros útiles para cubiertas de liberación sostenida)¹ o combinación de polímeros (Ej. Etilcelulosa) (Pág. 14, líns. 8 – 14 y Pág. 37, líns. 4 – 10). El documento D1 enseña que opcionalmente se puede adicionar al recubrimiento un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua (Pág. 37, líns. 11 – 18). La anterioridad menciona que se puede adicionar un plastificante al recubrimiento (Pág. 31, líns. 14 y 15).

La anterioridad enseña que el principio activo puede ser incluido en una matriz hidrofílica, por ejemplo en la forma de una dispersión sólida como un producto multiparticulado y una cantidad suficiente de un polímero hidrofílico suficiente para proporcionar el grado de control sobre la disolución de la rapamicina o su derivado (Pág. 36, líns. 5 – 19). La composición del documento D1 puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales se seleccionan de entre el grupo que consiste en cargas, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y deslizantes (Reiv. 30; Pág. 22, líns. 25 – 37 y pág. 23, líns. 1 – 32).

La anterioridad menciona que en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, pellets, microesferas, nanopartículas y similares, o en forma de formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, bolsitas y similares, que en forma de un particulado (Pág. 32, líns. 31 – 37).

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050421&CC=WO&NR=2005034916A1&KC=A1

divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitables, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejora la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 21 consiste en un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17,

¹ Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition. December 14, 2005. Págs. 553 – 559.

caracterizado porque comprende

- (i) Preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 4-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.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende:	La fabricación de una formulación de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de la misma que comprende las siguientes etapas:	Fabricación de pellets de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas:
(i) Preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,	Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16).	Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B)
(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,	Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28).	Las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.)
(iii) Recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.	La composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3). Los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros	Las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.).

Características esenciales	D1	D2
	preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37)	

Las características **esenciales** del proceso de la reivindicación 21 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña la fabricación de una formulación de liberación prolongada comprende las etapas de: Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16); Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28); donde la composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3).

Los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37).

En consecuencia, la reivindicación 21 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las características **esenciales** del proceso de la reivindicación 21 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, el cual enseña la fabricación de pellets de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas: Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B); las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.); finalmente, las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.).

En consecuencia, la reivindicación 21 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en 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.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende:	Formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende:	Composición en multipartículas que comprende rapamicina o un derivado de ésta (Resumen, Pág. 5, líns. 1 – 3; Pág. 10, líns. 1 – 3) que comprende:
comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina,	Rapamicina o un análogo de ésta (Pág. 1, líns. 3 – 14)	Rapamicina o un análogo de ésta como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (Pág. 5, líns. 1 – 3; Pág. 5, último párr.; Pág. 10, líns. 1 – 3)
b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende: i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua ii) opcionalmente un formador de poros, y	Un recubrimiento de liberación controlada como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos o combinación de polímeros (Ej. Etilcelulosa) (Pág. 14, líns. 8 – 14 y Pág. 37, líns. 4 – 10) Opcionalmente un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua (Pág. 37, líns. 11 – 18)	No lo menciona
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.	No lo menciona	una capa protectora, en donde la capa protectora separa la capa del núcleo de la capa de recubrimiento entérico (Pág. 14, tercer y cuarto párr.).

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 divulga una composición farmacéutica en forma particulada que comprende rapamicina o un derivado o análogo de la misma, la cual exhibe una disponibilidad adecuada, y está diseñada para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. La anterioridad señala que se obtiene un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se reduce sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente las composiciones del documento D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (resumen).

El documento D1 enseña que la composición comprende un recubrimiento de

liberación controlada que comprende polímeros como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos (dentro de los cuales se conocen los denominados comercialmente como eudragit RS100 y RL100 como polímeros útiles para cubiertas de liberación sostenida)² o combinación de polímeros (Ej. Etilcelulosa) (Pág. 14, líns. 8 – 14 y Pág. 37, líns. 4 – 10). El documento D1 enseña que opcionalmente se puede adicionar al recubrimiento un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua (Pág. 37, líns. 11 – 18). La anterioridad menciona que se puede adicionar un plastificante al recubrimiento (Pág. 31, líns. 14 y 15).

La anterioridad enseña que el principio activo puede ser incluido en una matriz hidrofílica, por ejemplo en la forma de una dispersión sólida como un producto multiparticulado y una cantidad suficiente de un polímero hidrofílico suficiente para proporcionar el grado de control sobre la disolución de la rapamicina o su derivado (Pág. 36, líns. 5 – 19). La composición del documento D1 puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables los cuales se seleccionan de entre el grupo que consiste en cargas, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y deslizantes (Reiv. 30; Pág. 22, líns. 25 – 37 y pág. 23, líns. 1 – 32).

La anterioridad menciona que en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, pellets, microesferas, nanopartículas y similares, o en forma de formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, bolsitas y similares, que en forma de un particulado (Pág. 32, líns. 31 – 37).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación del documento D1 consiste en que el documento D1 no menciona que las composiciones allí divulgadas comprendan 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.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que se mejora la estabilidad del producto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de ésta conocidas en el documento D1 para conseguir una composición más estable”.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitabletas, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejora la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la subcubierta divulgada en el documento D2 a las composiciones de liberación prolongada divulgadas en el documento D1 con el fin de incrementar su estabilidad, porque el documento D2 enseña que esta es una forma de mejorar la estabilidad química del núcleo, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo

² Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fifth Edition. December 14, 2005. Págs. 553 – 559.

cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 a 20.

La reivindicación 21 consiste en un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende

- (iv) Preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,
- (v) 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,
- (vi) Recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende:	La fabricación de una formulación de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de la misma que comprende las siguientes etapas:	Fabricación de pellets de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas:
(i) Preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,	Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16).	Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B)
(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,	Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28).	Las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.)
(iii) Recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.	La composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento	Las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.)

Características esenciales	D1	D2
	antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3). Los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37)	

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 21 porque:

El documento D1 enseña la fabricación de una formulación de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de la misma que comprende las etapas de: Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16). Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28); donde la composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3).

Los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 21 y el proceso del documento D1 consiste en que el documento D1 no menciona específicamente que las composiciones allí divulgadas comprendan 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.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que se mejora la estabilidad del producto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de ésta conocidas en el documento D1 y su proceso de preparación para conseguir una composición más estable”.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitabletas, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejora la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.).

El documento D2 divulga la fabricación de pellets de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas: Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B); las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.); finalmente, las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la subcubierta divulgada en el documento D2 a las composiciones de liberación prolongada divulgadas en el documento D1 y por consiguiente a su proceso de elaboración, con el fin de incrementar su estabilidad, porque el documento D2 enseña que esta es una forma de mejorar la estabilidad química del núcleo y enseña la forma de preparar composiciones de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprenden una capa protectora, para llegar así al objeto de la reivindicación 21 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 21 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 22 consiste en 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.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
un proceso para la manufactura de una	La fabricación de una formulación	Fabricación de pellets de 4-O-

Características esenciales	D1	D2
formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque comprende:	de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de la misma que comprende las siguientes etapas:	(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas:
(iv) añadir una capa de matriz que comprende al ingrediente activo sobre partículas de núcleo de inicio,	Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16). Alternativamente, sirolimus se disuelve en un solvent orgánico junto con una sustancia matriz y aplicada o secada por pulverización. Los solventes empleados típicamente en el proceso incluyen acetona, etanol, isopropanol, acetato de etilo, y mezclas de dos o más (Pág. 35, líns. 31 – 35).	Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B)

Características esenciales	D1	D2
(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.	Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28). La composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3). Los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37)	Las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.) Las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 22 porque:

El documento D1 enseña la fabricación de una formulación de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de la misma que comprende las etapas de: Preparar dispersiones sólidas mediante la disolución de una mezcla física de una sustancia activa y el vehículo en un solvente orgánico común, seguido por la evaporación del solvente. El vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (pág. 31, líns. 11 – 16). Pulverizar una primera composición en forma líquida, dicha primera composición comprendiendo un vehículo o portador teniendo un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (Pág. 32, líns. 19 -28); donde la composición o forma de dosificación de acuerdo a la invención puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadhesivo etc. (Pág. 34, líns. 1 – 3).

La anterioridad menciona que los recubrimientos de liberación sostenida como es conocido en el arte pueden ser empleados para fabricar la membrana, especialmente cubrimientos poliméricos, como ésteres o ésteres de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Entre los polímeros preferidos se encuentran etilcelulosa, celulosa acetato y celulosa acetato butirato. El polímero puede ser aplicado como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa. La operación de recubrimiento se puede conducir en los equipos estándar tales como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor rotatorio de lecho fluido (Pág. 37, líns. 4 – 10 y líns. 35 – 37).

El documento D1 enseña que entre los tipos de sistemas de liberación modificada incluidos se encuentra un sistema de matriz en el cual el sirolimus es embebido o dispersado en una matriz de otro material que sirve para retardar la liberación de sirolimus en un ambiente acuoso.

La anterioridad señala que en una realización específica, una matriz multiparticulada, comprende una pluralidad de partículas que contienen sirolimus, cada partícula que comprende sirolimus y/o un análogo del mismo, por ejemplo en la forma de una solución/dispersión sólida con uno o más excipientes seleccionados para formar una matriz capaz de controlar la velocidad de disolución del sirolimus en un medio acuoso. Los materiales de matriz útiles son generalmente materiales hidrófobos tales como ceras, algunos derivados de celulosa, u otros polímeros hidrófobos. Si es necesario, los materiales de matriz, opcionalmente, se pueden formular con materiales hidrófobos, que se pueden usar como aglutinantes o como potenciadores. Los materiales de matriz útiles para la fabricación de estas formas de dosificación, tales como: etilcelulosa, ceras tales como parafina, aceites vegetales modificados, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, cera de abejas, y similares, así como polímeros sintéticos tales como cloruro de polivinilo), acetato de polivinilo), copolímeros de acetato de vinilo y etileno, poliestireno, y similares. Los aglutinantes o agentes modificadores de liberación solubles en agua o hidrófilos que opcionalmente se pueden formular en la matriz incluyen polímeros hidrófilos tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), metil celulosa, poli (N-vinil-2-pirrolidinona) (PVP), poli (óxido de etileno) (PEO), alcohol polivinílico) (PVA), goma de xantano, carragenina, y otros materiales naturales y sintéticos. Además, los materiales, que funcionan como agentes modificadores de la liberación incluyen los materiales solubles en agua tales como azúcares o sales. Materiales solubles en agua preferidos incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, y manitol, así como polímeros hidrófilos como por ejemplo, HPC, HPMC y PVP.

El documento D1 enseña que en una realización específica, un producto microparticulado se define como siendo procesado a través de aglomeración controlada. En este caso el sirolimus se disuelve o se disuelve parcialmente en un portador apropiado que puede derretirse (vehículo) y es asperjado en las partículas del portador que comprenden la matriz.

La anterioridad señala que, alternativamente, sirolimus se disuelve en un solvent orgánico junto con una sustancia matriz y aplicada o secada por pulverización. Los solventes empleados típicamente en el proceso incluyen acetona, etanol, isopropanol, acetato de etilo, y mezclas de dos o más (Pág.35, líns. 7 – 35).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 22 y el proceso del documento D1 consiste en que el documento D1 no menciona específicamente que las composiciones allí divulgadas comprendan 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.

El efecto que logra el incluir esta característica según lo establecido en la descripción es que se mejora la estabilidad del producto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de ésta conocidas en el documento D1 y su proceso de preparación para conseguir una composición más estable”.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante (Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, la anterioridad enseña que preferiblemente las subunidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra absorción de humedad (Pág. 7, párr. 5). La anterioridad divulga que preferiblemente, las minitabletas, pellets, perlas o gránulos pueden adicionalmente comprender una subcubierta, donde dicha subcubierta es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejora la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de la cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento (Pág. 14, tercer párr.).

El documento D2 divulga la fabricación de pellets de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas: Disolver la 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (Pág. 31, penúltimo párr.; Pág. 32, tabla de formulación B); las semillas non-pareil se dispersan dentro de un formador de capas de lecho fluido y se fluidizaron. La solución del fármaco previamente preparada se rocía sobre las semillas (Pág. 32, segundo Párr.); finalmente, las perlas después se rocían con una solución de hidroxipropil metilcelulosa en agua y finalmente se secan durante 10 minutos. Opcionalmente se puede aplicar una capa externa (Pág. 32, segundo párr.).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la subcubierta divulgada en el documento D2 a las composiciones de liberación prolongada divulgadas en el documento D1 y por consiguiente a su proceso de elaboración, con el fin de incrementar su estabilidad, porque el documento D2 enseña que esta es una forma de mejorar la estabilidad química del núcleo y enseña la forma de preparar composiciones de 4-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprenden una capa protectora, para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 22 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006094507	21	Novedad
D2	WO2005034916	21	Novedad
D1	WO2006094507	1 – 23	Nivel Inventivo
D2	WO2005034916	1 – 23	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-03-31

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 14-73134						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		(rapamycin or sirolimus o everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and eudragit; (macrolide and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and eudragit); ((rapamycin or sirolimus or everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and "Ethyl cellulose"); ((rapamycin or sirolimus or everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and Ethylcellulose)				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 9/20, A61K 31/436, A61K 9/50				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Colombiana		Patbase				
Espacenet		Patentfamily (SIP)				
Patent scope japonesa		Google				
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	06-04-2014	WO2005034916	1-23	Novedad/Nivel Inventivo	x	
		WO2010056754				x
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
WO2006094507						
Observaciones						
Fecha del reporte de búsqueda:		19/03/2015				

SIP - Patent Search - Windows Internet Explorer

http://www.patentfamily.de/10_recherche/search_lite.aspx?lang=en

Home | AGB | Kontakt & Impressum

SIP | Software for Intellectual Property GmbH

Detailed Result View (BETA #1)

Hits 1 to 50 from a total of 167 hits

Your search query:
fulltext search in title, abstract, claims and description for (rapamycin or sirolimus o everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and eudragit -
AND - publication date before October 6, 2011

Rank	CC	DocNo	Title	Filed	Applicant	Inventor
1	AU	2004275777	Therapeutic regimens for administering drug combinations ...sirolimu.....Everolimu.....controle.....deliver.....rapamyci...	2004-09-23	combinatorx inc	padval mahesh
2	AU	2004292445	Methods and reagents for the treatment of inflammatory disorders ...sirolimu.....Everolimu.....deliver.....sustaine.....rapamyci...	2004-11-17	combinatorx inc	smith brendan
3	WO	2006094507	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING SIROLIMUS AND/OR AN ANALOGUE THEREOF ...everolimu.....deliver.....rapamyci.....sustaine.....sirolimu...	2006-03-08	norling tomas	norling tomas
4	EP	1689390	METHODS AND REAGENTS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISORDERS ...sirolimu.....Everolimu.....deliver.....sustaine.....rapamyci...	2004-11-17	zalicus inc	smith brendan
5	WO	2006077424	PHARMACEUTICAL COMPOUNDS ...everolimu.....sustaine.....rapamyci.....controle.....deliver...	2006-01-20	astex therapeutics ltd	thompson kyla merriom
6	WO	2006077425	COMBINATIONS OF PYRAZOLE KINASE INHIBITORS AND FURTHER ANTITUMOR AGENTS ...everolimu.....sustaine.....rapamyci.....controle.....deliver...	2006-01-20	wyatt paul graham	thompson kyla merriom
7	US	2006003002	Pharmaceutical compositions with synchronized solubilizer release ...sirolimu.....everolimu.....sustaine.....controle.....deliver...	2005-05-04	lipocine inc	venkateshwaran srinivasan
8	WO	2004069169	LOCALIZED DRUG DELIVERY USING DRUG-LOADED NANOCAPSULES	2004-01-30	scimed life systems	weber ian

Listo

Internet | Modo protegido: activado

(rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustained and release and eudragit - Buscar con Goog - Windows Internet Explorer

https://www.google.com.co/search?q=%28rapamycin+or+sirolimus+or+everolimus%29+and+sustained+and+release+and+eudragit&hl=es-419&gbv=2&oeq=

(rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustai...

+Tú Búsqueda Imágenes Play YouTube Noticias Gmail Drive Más +

Google

(rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustained and release and eudragit

Web Imágenes Videos Noticias Libros

Cerca de 9 670 resultados

Cualquier país
País: Colombia

Cualquier idioma
Páginas en español

De cualquier fecha
Última hora
Últimas 24 horas
Última semana
Último mes
Último año

Todos los resultados
Palabra por palabra

Patent US20130018069 - Sustained release delivery systems for the ...
https://www.google.com.tr/patents/US20130018069
Further are disclosed a sustained release drug delivery system and a liquid ... Sirolimus (Rapamycin) is a macrocyclic lactone with antifungal and antibiotic ... example 40-O-(2-hydroxy)-ethyl-rapamycin (everolimus), rapamycin analogues which ... poloxamers (poloxamer 407) and pH sensitive polymers such as Eudragit E.

Advanced Drug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes - Resultado de Google Books
https://books.google.com.co/books?isbn=1420043889
Robert O. Williams, David R. Taft, Jason T. McConville - 2007 - Medical
In vitro release studies showed the TAC microspheres limited drug release at pH 6.8 ... Sirolimus and Everolimus Sirolimus (SRL) or rapamycin is a macrolide ...

Biorelevant Dissolution Testing of Drug-Eluting Stents: Experiences ...
www.dissolutiontech.com/DTresour/.../DT201111_A03.pdf
29 Nov 2011 ... A comparison of the dissolution and release results obtained with the vessel-simulating flow- ... such as paclitaxel and sirolimus (also known as rapamycin) ... report for the everolimus-eluting XIENCE V (Abbott ... (Eudragit RL/Eudragit RS, 3:7 ratio) ... parenteral sustained release products: a review based.

Patents - Google
www.google.com.in/patents/WO2006094507A1?cl=en

Internet | Modo protegido: activado

(rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustained and release and eudragit - Google Académico - Windows Internet Explorer

http://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=%28rapamycin+or+sirolimus+or+everolimus%29+and+sustained+and+release+and+eudragit&lr=

Favoritos SIP - Patent Search Consulta de Nuevas Creac... Sistema de TrámitesCons... Consulta de Nuevas Creac... Sitios sugeridos Galería de Web Slice

(rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustai...

La Web Imágenes Más... Iniciar sesión

Google (rapamycin or sirolimus or everolimus) and sustained and release and eudragit

Académico Aproximadamente 78 resultados (0,06 s) Mis citas

Artículos

Mi biblioteca

Cualquier momento

Desde 2015

Desde 2014

Desde 2011

Intervalo específico...

Ordenar por relevancia

Ordenar por fecha

Buscar en la Web

Buscar sólo páginas en español

☒ incluir patentes

☒ incluir citas

Sugerencia: Buscar solo resultados en español. Puedes especificar el idioma de búsqueda en Configuración de Google Académico.

Sustained release delivery systems for the prevention and treatment of head and neck cancers
M Friedman, R Czereminski, S Gutkind... - US Patent App. 13/... 2010 - Google Patents
... 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin (also known as **everolimus**), and/or 32-deoxorapamycin, and/or 16 ... Preferably, the drug is an inhibitor of mTOR, more preferably **rapamycin** and/or any of its ... form that forms a film matrix) that allows the drug (such as **sirolimus**) contained therein ...
Artículos relacionados Las 2 versiones Citar Guardar

Immunosuppressant Drugs
T Purvis, KA Overhoff, P Sinawat... - ... Formulation Design to ..., 2007 - books.google.com
... **Sirolimus** and **everolimus** bind to immunophilin, but the drug/immunophilin complex does not inhibit calcineurin, instead inhibiting another related protein (mammalian target of **rapamycin**, m-TOR)(37). **Sirolimus** and **everolimus** inhibit the binding of m-TOR to interleukin ...
Artículos relacionados Las 4 versiones Citar Guardar

Combination therapy for the treatment of immunoinflammatory disorders
B Auspitz, B Brasher, T Chappell, M Frank... - US Patent App. 11/... 2006 - Google Patents
... NsIDs also include **rapamycin** (**sirolimus**) and **everolimus**, which bind ... By "**sustained release**" or "**controlled release**" is meant that the therapeutically active component is **released** from the formulation at a controlled rate such that therapeutically beneficial blood levels (but ...
Citado por 6 Artículos relacionados Las 2 versiones Citar Guardar

exhibit an acceptable bioavailability of **sirolimus** together with excipient, when administered to a mammal **releases sirolimus** in a controlled manner and reduces inter- ...
P Holm, T Norling - US Patent App. 11/885,992, 2006 - Google Patents
... binds to and inhibits the activation of the mammalian "target of **rapamycin**" (mTOR), a ... t 1/2 is

[PDF] de rus.ec

Internet | Modo protegido: activado

Mechanisms of N x Advanced Indust x https://aipn2j-pi x Outlook.com - ju x Respuesta oposi x Traductor de Go x W Ethyl cellulose - x P6 PatBase x

www.patbase.com/default.asp

Aplicaciones Sistema de Trámites... Consulta de Nuevas... Sistema de Trámites... Search for Patents Espacenet - Advanc... Formatos de trámite... Public Pair - Public ... Grupo Bancolombia...

PatBase

Grupo Bancolombia - Personal
www.grupobancolombia.com/personal/trans/p-transseg.asp
Subaccount: Patricia Forero

Menu Search History Session Folder Order Help Logoff

Search 4: TAC=((rapamycin or sirolimus or everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and Ethylcellulose) and PD=19800101:20111006 Explore search Edit and resend search

Results 12

#	Search query	Results	Options
4	TAC=((rapamycin or sirolimus or everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and Ethylcellulose) and PD=19800101:20111006	12	View Browse Hits Optimise more...
3	TAC=((rapamycin or sirolimus or everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and "Ethyl cellulose")	8	View Browse Hits Optimise more...
2	TAC=((macrolide and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and eudragit)	6	View Browse Hits Optimise more...
1	TAC=((rapamycin or sirolimus o everolimus) and ("sustained release" or "controlled release" or "prolongued release" or "sustained delivery") and eudragit)	4	View Browse Hits Optimise more...

Information Shortcuts

Command Reference

- Bibliographic data
- Textual data
- Update commands
- Operators
- Navigation / shortcuts

Search tools

- Dictionary
- Patent number formats
- Thesaurus
- Language explorer

Command line: Search

Command line (expand) | Minimize command line

clave de acceso (5).docx Respuesta oposiciãf...pdf oposiciãfãh.pdf Documento D2.pdf

Mostrar todas las descargas...

PatBase has been developed in partnership by minesoft & RWS GROUP PATENT TRANSLATIONS AND SEARCHES

Mechanisms c x Advanced Inci x https://aipn2j x Outlook.com x Respuesta op x Traductor de x Advanced Inci x https://aipn2j x PB Pat Base x

https://aipn2j-platpat.inpit.go.jp/afw/all/oapecfw/OAPEFWL_GM501_getFileWrapper?N0000=7250&N0120=01&N2001=1&N3001=2014-533869&N3020=AqwTSBoo

Aplicaciones Sistema de Trámites... Consulta de Nuevas... Sistema de Trámites... Search for Patents Espacenet - Advanc... Formatos de trámite... Public Pair - Public ... Grupo Bancolombia...

ENGLISH JAPANESE MISTRANSLATION FEEDBACK

Note: Japanese environment is required to properly display Japanese characters.
You must install and use a TIFF image plug-in on your system in order to view image files directly.

1. 04.04.2014: National Entry Form Certified or Appended Information	[Document Name]National Entry Form [Serial Number]FP14-0101 [Filing date]Heisei 26(2014) April 4 [Recipient] Commissioner of the Patent Office
2. 03.06.2014: Written Submission of Translation of International Application Description Claim Abstract Drawings Certified or Appended Information	[A display of application] [International application number] PCT/EP2012/069541 [The Type of application] Patent [Inventor(s)] [Address]Switzerland See *****- 4002 Basel, postFAHHA, Novartis Pharma Inside of AGE [Name]Deedy RIHHI, Anke [Inventor(s)] [Address]Switzerland See *****- 4002 Basel, postFAHHA, Novartis Pharma Inside of AGE [Name]RIHITI, a cart [Inventor(s)] [Address]Switzerland See *****- 4002 Basel, postFAHHA, Novartis Pharma Inside of AGE [Name]KYURU, Peter [Inventor(s)] [Address]United States of America New Jersey 07936-1080, East Hannover, one Health A plaza, Novartis Pharma shoe tee [Name]KARUZU Inside of a corporation [Name]Chang, the wing [Applicant] [Identification Number]504389991 [Name]Novartis AGE [Attorney] [Identification Number]100092783 [Patent Attorney] [Name]KOBAYASHI, Hiroshi [Telephone number]03-3273-2611
3. 19.08.2014: Written Notice of Determination of Application Number	
4. 12.06.2014: International Publication	
5. 12.06.2014: Amendment under Article 19 of the Patent Cooperation Treaty	
6. 12.06.2014: International Search Report	
7. 12.06.2014: Drawings in International Publication in a language other than Japanese (Ex Officio) Drawings	
8. 12.06.2014: International Preliminary Examination Report (English)	
9. 12.06.2014: Priority Documents	
10. 12.06.2014: Representative drawing of International Publication in a language other than Japanese (Ex Officio) Drawings	

clave de acceso (5).docx Respuesta oposiciãf....pdf oposiciãfã³n.pdf Documento D2.pdf

Mostrar todas las descargas...