

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134-00007-0000

Fecha: 2015-06-26 16:15:52

Tra 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 20

Carlos R. Olari
Juan G. Mou

Alexander Agudel

Carlos A. Par

Juan F. Acos

Mónica Gueva

Andrés Alvarad

Maria C. Calderé

ref Mauricio Ávi

Gina Cácer

Isabella Herre

Zaava Rav

Alejandro Mou

Miguel F. Porr

Catalina Ama

Laura M. Escob

Lorena Andra

Sergio Arbole

Catalina Jimén

Daniela Gonzál

Maritza Sier

Gina A. Ari

Guillermo Par

Erika Jhiset Suár

Medell

Maria C. Múne

Eddie Manot

Adrián Santamar

Camilo A. Bern

Barranquit

Gina de Echeor

Jose J. Dangor

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 FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000043

RESPUESTA AL OFICIO No. 3281, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 013,

DE FECHA 31 DE MARZO DE 2015

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

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 el Capítulo Reivindicatorio radicado el 04 de Noviembre de 2014 como modificaciones voluntarias, en respuesta a la oposición de Lafrancol.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 4, 7, 13, 14, 15, 17, 21 y 22;
- la Reivindicación 1 fue limitada, de tal forma que describe que el formador de poros es soluble en agua lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 6;

- la nueva Reivindicación 2, fue limitada especificando el tipo de formador de poros, éter celulosa soluble en agua, la cual tiene soporte en la antigua Reivindicación 3;
- la nueva Reivindicación 3 especifica el polímero de la matriz portadora hidrofílica y la capa de protección, la cual encuentra soporte en la página 14 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 4 corresponde a la antigua Reivindicación 5, y ahora incluye los nombres comunes de los polímeros formadores Eudragit RS y Eudragit RL respectivamente; adicionalmente encuentran soporte en la página 9 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 5 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 6 y adicionalmente en el Capítulo Descriptivo página 11;
- la nueva Reivindicación 6 corresponde a la antigua Reivindicación 8, y ahora incluye los ingredientes de la capa activa, cuyo soporte se puede ver en la página 19 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 7 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 9 y adicionalmente en la página 10 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 9 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 10, y adicionalmente se especifica el agente antiadherente y la capa de protección, los cuales encuentran soporte en la página 10 y en las tablas de los Ejemplos 1 a 4 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 8 y 10-15 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10, 12, 16, 18-20 y 23, 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- La Examinadora presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad y concisión de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 no establece claramente los componentes de la formulación, es decir los componentes del recubrimiento de liberación prolongada, ni 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;
- las Reivindicaciones 2 y 3 no encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo ya que éste no comprende ejemplos donde el formador de poros sea otro diferente a HPC o HPMC;

- la Reivindicación 4 no especifica cuál es el recubrimiento al que se refiere, lo cual puede generar confusión teniendo en cuenta que la formulación comprende por lo menos tres capas; adicionalmente, el Capítulo Descriptivo solo se refiere a 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 encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que éste 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). Adicionalmente, la reivindicación hace referencia a Eudragit RL y Eudragit RS, que son unas marcas registradas y por tanto no definen al producto adecuadamente;
- la Reivindicación 6 no es concisa ni encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que éste solo se refiere a composiciones que comprenden HPC y HPMC como polímeros formadores de poros y etilcelulosa como polímero formador de recubrimiento;
- la Reivindicación 7 no establece cuáles son las opciones de plastificante de acuerdo a el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 8 no establece cuál es la composición de la capa interna que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina;
- la Reivindicación 9 no establece las características del núcleo de inicio;
- la Reivindicación 11 no establece las opciones de agente antiadherente formador de matriz y de pigmento inorgánico;
- la Examinadora considera que las Reivindicaciones 13-15 y 23 se refieren a un resultado a alcanzar al mencionar el porcentaje de activo que se libera en un tiempo determinado, y a la relación de Cmax/Cmin;
- la Reivindicación 16 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;
- la Reivindicación 21 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. Por lo cual, la Examinadora sugiere que las composiciones del recubrimiento de liberación modificada y capa protectora sean incluidas en la reivindicación de proceso y no presentarlas como opcionales, ya que no se referiría al proceso de obtención de la formulación reclamada y en consecuencia la solicitud no presentaría unidad de invención;

- la Reivindicación 22 enumera las etapas del proceso como (iv), (v) y (vi), lo cual puede generar confusión sobre las etapas anteriores. La Examinadora 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.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial. En especial, me permito resaltar que las Reivindicaciones 4, 7, 13, 14, 15, 17, 21 y 22 fueron **completamente eliminadas**, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a estas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, respecto a la nueva Reivindicación 1 la cual reclama *“una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, en una matriz portadora hidrofílica, 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 soluble en agua, 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 una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos”*, por lo que define cada uno de los componentes de la formulación y sus características esenciales, las cuales encuentran soporte en las páginas 17 y 18 del Capítulo Descriptivo.

Además, se aclara que los componentes de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y la capa de protección, la cual está en una matriz portadora hidrofílica (página 24), y la capa de protección comprende polímeros hidrófilos (página 21), también se definen en la nueva Reivindicación 3 que se ha incluido en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iii) Respecto a las Nuevas Reivindicaciones 2 y 3, así como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial, fueron limitadas para especificar el tipo de formador de poros, y ahora reclama tales formadores con base en los ejemplos de la invención, que además encuentran soporte en las páginas 17 y 18. Del mismo modo la nueva Reivindicación 3 especifica el polímero de la matriz portadora hidrofílica y la capa de protección, la cual encuentra soporte en la página 14 del Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, considero que estas reivindicaciones son claras y tienen suficiente soporte en el Capítulo Descriptivo.

iv) Contrario a la opinión de la Examinadora, la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), fue limitada de tal manera que ahora incluye los nombres comunes de los polímeros formadores Eudragit RS y Eudragit RL respectivamente. La reivindicación fue modificada para incluir el nombre de los polímeros de revestimiento Eudragit RS (ammoniometacrilato copolímero Tipo A) y Eudragit RL (ammoniometacrilati Tipo copolímero B), tal como se encuentra en la página 9, del Capítulo Descriptivo.

No obstante, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que los polímeros Eudragit mencionados se utilizan comúnmente con los nombres comerciales para copolímeros de amonio-metacrilato. Al respecto me permito adjuntar una copia de "pharmacopeia book" (ANEXO 1, USP32, página 1163, versión digital) en donde se describen el número de unidades de amonio-metacrilato que contiene cada tipo de polímero (como se menciona en la tabla). Para mayor referencia, me permito resaltar que algunos documentos adicionales que brindan la información anteriormente resaltada son "Handbook of Pharmaceutical Excipients"¹ de Rowe/Sheskey/Cook/Fenton, y "Fiedler-Encyclopedia of Excipients"² de Peter-Christian Schmidt.

v) A su vez, la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6) encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo página 11, la cual fue limitada para definir el tipo de formador de poros. Por su parte, la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 8) fue modificada de tal manera que incluye los ingredientes de la capa activa, cuyo soporte se puede encontrar en la página 19 del Capítulo Descriptivo, el cual se describe como hipromelosa 2910 3 cP. De manera similar, y tal como lo mencioné en el punto 1 del presente memorial, la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 9) encuentra soporte en la página 10 del Capítulo Descriptivo, al igual que la nueva Reivindicación 11 (antiguas Reivindicación 16).

Sin embargo, y sin perjuicio de las anteriores limitaciones, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. De esta manera, me permito resaltar que el núcleo de inicio se encuentra totalmente definido en el Capítulo Descriptivo página 19, tal como granos, pellets o gránulos, en el que el ingrediente activo se dispersa o se disuelve. Del mismo modo, los pigmentos inorgánicos y agentes anti-adhesivos también se definen. Por lo tanto, cualquier núcleo de partida, pigmento inorgánico y agente anti-adhesivos podrían ser utilizados para las composiciones de la presente invención, que incluyen las características de la Reivindicación 1. Así, términos como

¹ R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn, "Handbook of Pharmaceuticals Excipients", sexta edición, 2009, páginas 525-533 disponible en www.drugbase.de

² www.medecinecomplete.com

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

aglutinante, carga, disgregante, lubricante y desecante (en la antigua Reivindicación 11) son ampliamente conocidos en el área de la química farmacéutica, y por lo tanto cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería dichos excipientes utilizados en la capa de protección (por ejemplo, talco), el recubrimiento de la parte superior (por ejemplo aerosol 200), y la dispersión sólida (por ejemplo BHT) como se menciona en los ejemplos.

vi) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora considera que la Reivindicación 21, la cual consiste en un proceso para la fabricación de una formulación farmacéutica de liberación prolongada, carece de novedad a la luz de los documentos WO2006/094507 (D1) y WO2005/034916 (D2).

La Examinadora argumenta que las características esenciales del proceso de la Reivindicación 21 ya han sido divulgadas por D1, el cual enseña la fabricación de una formulación de liberación prolongada 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, en donde el vehículo o portador es frecuentemente un polímero hidrofílico, y los solventes orgánicos apropiados incluyen solventes farmacéuticamente aceptables tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona y mezclas de éstos (D1, pág. 31, líneas. 11 a 16); pulverizar una primera composición en forma líquida, en donde la primera composición comprende un vehículo o portador que presenta un punto de fusión mayor a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un soporte (D1, Pág.32, líneas. 19 a 28); donde la composición o forma de dosificación de acuerdo a D1 puede ser también recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento anti-adhesivo etc. (D1, Pág. 34, líneas. 1 a 3).

Adicionalmente menciona que los recubrimientos de liberación sostenida, como es conocido en D1, 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 (D1, Pág. 37, líneas. 4 a 10 y líneas. 35 a 37).

Por otra parte, la Examinadora también menciona que las características esenciales del proceso de la Reivindicación 21 ya fueron divulgadas en D2, el cual enseña la fabricación de pellets de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que comprende las siguientes etapas: Disolver la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, talco e hidroxipropilmetilcelulosa en agua (D2, Pág. 31 y 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 (D2, Pág. 32); 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 (D2, Pág. 32, párr. 2).

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora ya que la Reivindicación 21 fue completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dicha reivindicación, y así superada la objeción de novedad de la presente invención. Sin embargo es importante señalar que la presente invención es novedosa sobre D1 y D2.

i) Inicialmente, me permito resaltar que la presente invención es novedosa sobre D1 ya que esta anterioridad **no da a conocer 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (Everolimus)**. En la página 8 de D1 se describen posibles formas físicas de sirolimus tales como cristales, polvo amorfo, posibles polimorfos, solvatos, hidratos, complejos de sirolimus y similares, las cuales se encuentran descritas de forma general. D1 también menciona un análogo, derivado o metabolito activo del mismo, profármacos, pero en ninguna parte de D1 se especifica 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicina, tal como se reclama en la presente invención.

Además, D1 permite utilizar polímeros con solubilidad dependiente del pH (D1, página 16). D1 enseña que para lograr una liberación retardada se requiere de algún tipo de recubrimiento entérico y que el recubrimiento para estos propósitos puede ser dependiente del pH. Luego enseña en la página 17 una lista de polímeros dependientes del pH. Sin embargo, dicha divulgación es totalmente opuesta a lo reclamado en la presente invención, la cual requiere un polímero formador de revestimiento insoluble en agua. Adicionalmente en la presente solicitud se explica que los **polímeros dependientes del pH dañan y disminuyen la estabilidad de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina** (página 3, Capítulo Descriptivo).

A su vez, D1 en la página 34 propone diversos revestimientos, sin ningún tipo de detalle acerca de la forma de organizarlos y qué tipos de polímeros usar en las formulaciones farmacéuticas. Asimismo, y como lo mencioné anteriormente, a lo largo de D1 se describen y enlistan los polímeros dependientes del pH (D1, página 34) en donde se enumeran dichos polímeros junto a los polímeros disponibles.

En general, D1 no da a conocer una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas que comprenda a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, en una matriz portadora hidrofílica, 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 soluble en agua, 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 una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos, tal como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención.

ii) Por otra parte, D2 describe formulaciones que comprenden everolimus recubierto con Opadry II HP, Eudragit L 100-55, HP 50, o con un sub-recubrimiento que comprende etilcelulosa. Sin embargo, ninguna de las formulaciones descritas tiene un recubrimiento formado a partir de un **polímero insoluble en agua** o una capa protectora que separe el ingrediente activo de una capa adyacente. Además, Opadry II HP, Eudragit L 100-55, HP 50 que son los polímeros mencionados en D2, son todos solubles en agua y pueden, al menos, permitir la liberación retardada (por ejemplo un recubrimiento entérico), pero estos polímeros descritos en D2 no se usan para formulaciones de liberación prolongada. En este sentido, Opadry II proporciona un recubrimiento con una película soluble en agua la cual permite la liberación inmediata. Por otro lado, Eudragit L es soluble a $\text{pH} > 6$, y HP 50 (hipromelosa) es insoluble en el fluido gástrico pero se disuelve rápidamente en el intestino delgado. Es por esto que la hipromelosa de la presente solicitud (página 19) se describe como un portador de rápida disolución/desintegración y un polímero soluble en agua. Por lo tanto, los polímeros Opadry II HP, Eudragit L 100-55, HP 50 liberan un compuesto activo con bastante rapidez, totalmente opuesto a los de la presente invención. De acuerdo con la presente invención, se emplean polímeros insolubles en agua logran una liberación prolongada. Además, los polímeros utilizados son insolubles independientemente del pH (página 17 y 18, Capítulo Descriptivo). De otra parte, el sub-recubrimiento que comprende etilcelulosa que divulga D2 es de carácter opcional, el cual no tiene una capa protectora para separarla de la capa que comprende el 40-O- (2-hidroxi)etil-rapamicina, como en la presente invención. Por lo tanto, D2 no afecta la novedad de la presente invención.

9

iii) Así las cosas, me permito recordarle a la Examinadora que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.³ De la misma manera, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁴ En el presente caso, nada en D1 y D2 divulga explícitamente las formulaciones específicas de liberación prolongada de la presente invención, por lo que dicha materia es novedosa.

4. a- La Examinadora argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2.

i) La Examinadora considera que D1 y D2 son el arte previo más cercano a la presente invención especialmente a la Reivindicación 1, ya que 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. D1 también 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 de D1 proveen un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir los efectos adversos gastrointestinales (D1, resumen). D1 igualmente 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) o combinación de polímeros (D1, Ej. Etilcelulosa) (D1, Pág. 14, líneas. 8 a 14 y Pág. 37, líneas. 4 a 10). Adicionalmente argumenta que 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 (D1, Pág. 37, líneas. 11 a 18). La anterioridad menciona que se puede adicionar un plastificante al recubrimiento (D1, Pág. 31, líneas. 14 y 15). A su vez, D1 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 (D1, Pág. 36, líneas. 5 a 19). Finalmente, la composición de D1 puede comprender uno o más excipientes

³ Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 9.4. disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>

⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

farmacéuticamente aceptables los cuales se seleccionan de entre el grupo que consiste en cargas, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y deslizantes (D1, Pág. 22 y 23).

La Examinadora considera que la diferencia entre la presente invención y la formulación de D1 consiste en que 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. En este sentido la Examinadora considera que el efecto que logra es que mejora la estabilidad del producto. Por lo tanto, el problema técnico es *“¿cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o un derivado de ésta conocidas en D1 para conseguir una composición más estable?”*.

Sin embargo, la Examinadora sostiene que 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 (D2, Pág. 7, párr. 3). Adicionalmente, D2 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 (D2, Pág. 7, párr.5). D2 también 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 (D2, Pág. 14, tercer párrafo).

ii) En este sentido, la Examinadora también considera que el proceso reclamado en las Reivindicaciones 21 y 22 carecen de unidad de invención a la luz de D1 y D2 por razones similares a las expuestas en la novedad.

b- i) En primer lugar, llamo una vez más la atención de la Examinadora, ya que como lo mencione en el punto 1 del presente memorial, las Reivindicaciones 21 y 22 fueron eliminadas completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada cualquier objeción referente a dichas reivindicaciones.

ii) Ahora bien, me permito resaltar nuevamente que la nueva Reivindicación 1 de la presente invención reclama *“una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, en una matriz portadora hidrofílica, b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua*

11

y ii) *opcionalmente un formador de poros soluble en agua, 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 una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos*".

En este sentido, tal como lo mencioné en el punto 3 del presente memorial, nada en D1 y D2 describe una formulación farmacéutica de liberación prolongada que comprenda everolimus, un recubrimiento de liberación prolongada que comprenda un polímero insoluble y una capa protectora que separa la capa del agente activo, y una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos.

Particularmente, D1 divulga una composición farmacéutica que comprende sirolimus y/o análogos del mismo. Sin embargo, D1 no menciona la presencia de la capa protectora que separa el compuesto activo de la capa de liberación prolongada. Tal diferencia es de importancia debido a que la capa protectora protege el compuesto activo, mejorando la biodisponibilidad, la estabilidad y la farmacocinética. A su vez, D1 está lejos de la presente invención ya que divulga el uso de polímeros dependientes del pH, que son fácilmente solubles en agua. Los polímeros de recubrimiento entérico dependientes del pH muestran alta solubilidad, por lo que no se consideran de liberación prolongada. Más importante aún, estos polímeros dependientes del pH normalmente afectan la estabilidad de everolimus, el cual es el componente activo de la invención, ya que no son compatibles con dicho compuesto (pág. 3, Capítulo Descriptivo). Por lo tanto, en realidad D1 no conduce a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la formulación de liberación prolongada de la presente invención.

Por otro lado, D2 menciona un recubrimiento de everolimus sólo en el contexto en el que se puede utilizar como una protección contra la humedad, y por lo tanto propone Opadry II (D2, pág. 7, párr. 5), que es un polímero soluble en agua, el cual genera una liberación inmediata. Otros polímeros de recubrimiento divulgados en D2 son los recubrimientos entéricos y solamente muestra información relevante para el ácido micofenólico (D2, pág. 12), en donde la solubilidad de los polímeros entéricos propuestos en D2 dependen del pH (no son de liberación prolongada) y, por lo tanto, afectan la estabilidad de everolimus (D2, pág. 2, párr. 1). A su vez, los polímeros de recubrimientos de liberación modificada en D2 corresponden en su totalidad a recubrimientos entéricos, los cuales son solamente relevantes para el ácido micofenólico, y en las secciones en las que dicho compuesto se utiliza para recubrir núcleos que contienen derivado de rapamicina, es puramente accidental que el everolimus se pueda combinar con el ácido micofenólico (D2, Ejemplo 5). D2 sólo menciona la sensibilidad de everolimus a la humedad y sugiere el uso de polímeros de recubrimiento solubles en

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

agua, lo cual es completamente opuesto a lo reclamado en la presente invención, donde se sugieren polímeros insolubles en agua.

Incluso si la persona medianamente versada en la materia quisiera usar las enseñanzas de D2 que están exclusivamente dirigidas a la solución de problemas con el ácido micofenólico, dicha persona estaría motivada a utilizar polímeros solubles en agua, y a lo sumo, utilizaría polímeros de recubrimiento entérico con solubilidad dependiente del pH. Esto va totalmente en contra del objeto de la presente invención, debido a que el recubrimiento de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención reclama un polímero formador de revestimiento insoluble en agua (pág. 11, línea 3, Capítulo Descriptivo). De hecho, el uso de polímeros que muestran solubilidad dependiente del pH sería perjudicial para la estabilidad de la formulación reclamada.

iii) A su vez, me permito resaltar que el efecto de la capa protectora y la capa de liberación prolongada que comprende un polímero insoluble en agua es que mejora la estabilidad (pág. 16), provee un menor C_{max} , reduce la relación C_{max}/C_{min} , la reducción de efecto de los alimentos, y menos efectos secundarios (tal como se menciona en la pág. 4, párr. 2 de la Descripción). En particular, el efecto de mejorar la estabilidad de la capa de protección que se aplica entre la capa de everolimus y la capa de liberación prolongada es más relevante. Por su parte, a partir de D1 o D2, la persona medianamente versada en la materia no llegaría a una formulación estable que comprende everolimus como en la presente invención, por lo que tampoco causaría la disminución de la relación C_{max}/C_{min} , la cual muestra una farmacocinética más estable y segura, independientemente de los alimentos, y la cual provoca menos efectos secundarios.

Igualmente, para mostrar el efecto de los polímeros con solubilidad dependiente del pH, me permito proporcionar datos adicionales, especialmente el Ejemplo 16, cuadro 23, que se encuentra en la publicación de WO2014/147567.

Dichos resultados muestran claramente cómo los diferentes excipientes pueden afectar a la estabilidad de una composición farmacéutica que contiene everolimus. Por ejemplo, el polímero de recubrimiento entérico Eudragit L100-55 es fuertemente incompatible con everolimus, al igual que el efecto observado cuando se utiliza HPMC-AS y Eudragit L100.

Table 23

Excipients tested in combination with 5% everolimus solid dispersion	% of everolimus remaining after the stress test
Sugar spheres ⁵ (Suglets 180-250 µm ground), Co-precipitated into the solid dispersion	86.3
Microcrystalline Cellulose spheres (Cellets 350, ground) Co- precipitated into the solid dispersion	63.3
Polyethylene Oxide 65-95 (Polyox WST N80) Co- precipitated into the solid dispersion	40.5
HPMC 2910 3 cP + 5% Titan Dioxide Co- precipitated in to the solid dispersion	92.7
Methocel K100 LVP + 5% Titan Dioxide	86.8

Co- precipitated in to the solid dispersion	
HPMC 2208 4000 cP +5% Titan Dioxide Co- precipitated in to the solid dispersion	76.6
Eudragit RL10 Co- precipitated in to the solid dispersion	93.01
HPMCAS-LF Added to the dry RAD/HPMC precipitate	65.54
Eudragit L100-55 Added to the dry RAD/HPMC precipitate	0.00 (no everolimus left)
Ethylcellulose + 10% Triethyl citrate Added to the dry RAD/HPMC precipitate	71.31
HPC Added to the dry RAD/HPMC precipitate	75.94

En donde D1 y D2 no enseñan cómo preparar una formulación estable que mejora la estabilidad, la reducción de la C_{max} , la reducción de la relación C_{max}/C_{min} , con tal estabilidad farmacocinética, independientemente de los alimentos y disminuyendo los efectos secundarios. Así, el objeto de las reivindicaciones presentes en la presente invención son inventivas sobre D1 y D2.

iv) Así las cosas, el hecho de que la formulación de liberación prolongada no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerdan completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP). En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.⁵ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. Por lo tanto y en vista de que ni D1 ni D2 describen la estructura específica de la formulación aquí reclamada y además de su efecto o actividad biológica inesperada, la persona medianamente versada en la materia en la materia no podría haber llegado a ella de manera obvia, evidente, e inmediatamente basándose en D1 o D2.

En conclusión, la formulación de liberación prolongada reivindicada en la presente solicitud use compuestos y formulación diferente y no presenten relación con las formulaciones de D1 o D2. Además, nada en la técnica anterior citada ofrece enseñanzas o sugerencias que conducen el experto en la materia para realizar las formulaciones reclamadas en la presente invención y que además presenten la estabilidad de esta, tal como lo mencione a lo largo del presente memorial. .

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

ANEXO: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 - ANEXO 1: "Pharmacopeial Forum"

⁶ Ibidem. Sección 10.8.1.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz portadora hidrofílica, 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 soluble en agua, 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 una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos.
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, seleccionado entre hidroxipropilcelulosa 300-600 cP y HPMC 2910 3 cP.
3. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la matriz de portador hidrofílica y/o el polímero hidrofílico comprende hidroxipropilcelulosa (HPMC) tipo 2910 o tipo 2280, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), etil metil celulosa (EMC), metil hidroxietil celulosa (MHEC) o povidona.
4. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador del recubrimiento de liberación prolongada es etilcelulosa, copolímero amoniometacrilato tipo A o copolímero amoniometacrilato tipo B o una mezcla de los mismos.
5. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol, poloxamero 188 o povidona.
6. 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, donde la matriz comprende hipromelosa 2910 3 cP

7. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 6, caracterizada porque la capa de matriz de rápida disolución o desintegración se coloca sobre un núcleo de inicio, donde el núcleo de inicio consiste en sacarosa, almidón, manitol, lactosa o celulosa microcristalina.
8. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior.
9. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizada porque la capa protectora comprende un agente anti-adherente formador de matriz y opcionalmente un pigmento inorgánico en el que el agente anti-adherente es talco y/o dióxido de titanio.
10. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizada porque la capa protectora comprende Talco e Hipromelosa 2910 3 cP.
11. 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.
12. Una forma de dosificación sólida, caracterizada porque comprende una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 11 en la forma de una minitableta, pellets, micropartículas, gránulos o perlas.
13. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 12, caracterizada porque es una cápsula dura, tableta, bolsa o sobre.
14. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque la cápsula dura de HPMC comprende desecante adicional.
15. 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.

Ammonio Methacrylate Copolymer is a fully polymerized copolymer of acrylic and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups. The assay requirements differ for the two types as set forth in the accompanying table.

	Ammonio methacrylate units, dried basis (%)	
Type	Min.	Max.
A	8.85	11.96
B	4.48	6.77

Packaging and storage— Preserve in tight containers, and store at a temperature not exceeding 30°.

Labeling— Label it to state whether it is Type A or Type B.

Identification—

A: Infrared Absorption

B: Pour a few mL of the solution prepared for the *Viscosity* test onto a polytef sheet or glass plate, and allow the solvent to evaporate: a clear film results.

Viscosity — Place 52.5 g of isopropyl alcohol and 35.0 g of acetone in a conical flask having a ground-glass joint. Add a quantity of Ammonio Methacrylate Copolymer, accurately weighed and equivalent to 12.5 g of solids on a dried basis, while stirring until the polymer has dissolved completely. Equip a suitable rotational viscosimeter with an adapter system consisting of a measuring cylinder and a spindle. The measuring cylinder has an internal diameter of 2.762 cm and a depth of 13.50 cm; the spindle is 2.515 cm in diameter, 9.074 cm in height, and has a shaft 0.40 cm in diameter. Transfer 16 mL of the solution into the measuring cylinder, and adjust the temperature of the solution and the adapter to $20 \pm 0.1^\circ$. With the spindle rotating at 30 rpm, immediately observe and record the scale reading. Convert the scale reading to centipoises by multiplying the reading by the constant for the viscosimeter, adapter system, and speed employed. The viscosity is not more than 15 centipoises.

Loss on drying Dry it in vacuum at 80° for 5 hours: it loses not more than 3.0% of its weight.

Residue on ignition : not more than 0.1%.

Heavy metals, Method II : 0.002%.

Limit of monomers—

Sodium perchlorate solution— Dissolve 3.5 g of sodium perchlorate ($\text{NaClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) in 100 mL of water.

Mobile phase— Dilute phosphoric acid with water to obtain a solution having a pH of 2.0. Mix four volumes of this solution with one volume of methanol, filter, and degas. Make adjustments if necessary (see *System Suitability* under Chromatography).

Standard solution— Dissolve 80 mg of ethyl acrylate and 10 mg of methyl methacrylate in 50 mL of methanol.

Standard preparation— Dilute 1 mL of the *Standard solution* with methanol to 100 mL. Add 10 mL of this solution to 5 mL of *Sodium perchlorate solution*.

Test preparation— Dissolve 5 g of Ammonio Methacrylate Copolymer in methanol, and dilute with the same solvent to 50 mL. Add 5 mL of *Sodium perchlorate solution* dropwise to 10 mL of this solution while continuously stirring. Remove the precipitated polymer by centrifugation. Use the clear supernatant.

Chromatographic system The liquid chromatograph is equipped with a 202-nm detector and a 4.6-mm × 12-cm column that contains packing L1. The flow rate is about 2 mL per minute. Chromatograph the *Standard preparation*, and record the peak responses as directed for *Procedure*: the resolution, R , of the pair of analytes is not less than 1.0; the capacity factors, k' , for ethyl acrylate and methyl methacrylate are about 9.8 and 11.3, respectively; and the relative standard deviation for replicate injections is not more than 2.0% for each analyte.

Procedure— Separately inject equal volumes (about 50 μ L) of the *Standard preparation* and the *Test preparation* into the chromatograph, record the chromatograms, and measure the responses for the major peaks. Calculate the quantity, in mg, of ethyl acrylate in the portion of Ammonio Methacrylate Copolymer taken by the formula:

$$0.8(r_U / r_S)$$

in which r_U and r_S are the peak responses of ethyl acrylate obtained from the *Test preparation* and the *Standard preparation*, respectively. Calculate the quantity, in mg, of methyl methacrylate in the portion of Ammonio Methacrylate Copolymer taken by the formula:

$$0.1(r_U / r_S)$$

in which r_U and r_S are the peak responses of methyl methacrylate obtained from the *Test preparation* and the *Standard preparation*, respectively. Not more than 0.005% of methyl methacrylate and not more than 0.025% of ethyl acrylate are found.

Assay— Dissolve about 1 g of Ammonio Methacrylate Copolymer Type A, or 2 g of Type B, previously dried and accurately weighed, in a mixture of 96 mL of glacial acetic acid and 4 mL of water. Add 5 mL of mercuric acetate TS and titrate with 0.1 N perchloric acid VS, determining the endpoint potentiometrically. Perform a blank determination and make any necessary correction. Each mL of 0.1 N perchloric acid is equivalent to 20.772 mg of ammonio methacrylate ($C_9H_{18}ClNO_2$) units.

Auxiliary Information— Please check for your question in the FAQs before contacting USP.

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Monograph	Hong Wang, Ph.D. Scientist 1-301-816-8351	(EM205) Excipient Monographs 2

Topic/Question	Contact	Expert Committee
Reference Standards	Lili Wang, Technical Services Scientist 1-301-816-8129	