



SS

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 DE LIBERACIÓN PROLONGADA QUE
COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA
(EVEROLIMUS)"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2014/000043

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (C.P.A.C.A), me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 64612, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 4 de abril de 2014, con un Capítulo Reivindicatorio original de 32 reivindicaciones.

1.2 La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), mediante el Oficio No. 9613 notificado por fijación en lista No. 032 de 12 de agosto de 2014, notificó una oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL, objetando la novedad de la invención y el nivel inventivo.

1.3 En respuesta a la oposición, el 04 de noviembre de 2014 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 23 reivindicaciones y proporcioné argumentos en favor de la novedad y el nivel inventivo.

1.4 La SIC emitió el primer examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 013 del 31 de marzo de 2015, correspondiente al Oficio No. 3281, objetando la claridad, la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.3 En respuesta al primer examen de fondo, el 26 de junio de 2015 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 15 reivindicaciones, y proporcioné argumentos en favor del nivel inventivo de la materia limitada.

1.4 La SIC por medio de la Resolución No. 64612, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015, niega las Reivindicaciones 1 a 15 por supuesta falta de claridad y nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones contenidas en el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto**, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 15 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- El Despacho señala que el Capítulo Reivindicatorio caree de claridad y concisión, por las siguientes razones:

- De la lectura de la Reivindicación 1 no es claro si la composición comprende solamente las capas a), b) y c), o si comprende una capa de protección adicional. El Capítulo Descriptivo solo soporta composiciones que

comprenden una capa protectora, por lo tanto para evitar confusiones, la SIC solicita se retire la frase “una capa de protección que comprende una capa de protección que comprende polímeros hidrofílicos” que se encuentra al final de la reivindicación;

- En la Reivindicación 5 no es claro a cual polímero se refiere cuando menciona que es hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polietilenglicol, poloxámero 188 o povidona. Es necesario que dicha reivindicación señale si se refiere al polímero de liberación prolongada, al polímero formador de matriz o al polímero de la capa protectora;
- la Reivindicación 15 se refiere a resultados a alcanzar cuando caracteriza la formulación a través de la relación de Cmax a Cmin.

b- i) 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 26 de junio de 2015.

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

- se elimina la Reivindicación 4;
- en la Reivindicación 1 se incluyen los polímeros formadores de recubrimiento de liberación prolongada de acuerdo con la antigua Reivindicación 4. Además se rempalza la expresión “*y una capa de protección que comprende...*” por la frase “*y la capa de protección comprende...*”;
- en la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 4) se incluye la expresión “*formador de poros*”
- se modifican la numeración y las dependencias de las antiguas Reivindicación 5-15 de acuerdo con la eliminación de la antigua Reivindicación 4.

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.

ii) En cuanto a la Reivindicación 1, me permito señalar que ésta fue modificada eliminando la expresión “*y una capa de protección que comprende*” que se encontraba al final de esta reivindicación y remplazándola por la expresión “*y la capa de*

protección comprende", de esta forma resulta claro que la composición de la presente invención comprende a), b) y c), donde c), correspondiente a la capa de protección, comprende polímeros hidrofílicos, por lo tanto, considero superada la objeción del Despacho a este respecto.

iii) Frente a la nueva Reivindicación 4, correspondiente a la antigua Reivindicación 5, me permito señalar que se incluyó la expresión "*el formador de poros*" para aclarar en qué parte de la estructura de la composición se encuentran los polímeros de dicha reivindicación. Por lo tanto, considero superada la objeción del Despacho a este respecto.

iv) Finalmente, en cuanto a la nueva Reivindicación 14 (antigua Reivindicación 15), me permito señalar que dicha reivindicación es dependiente de la Reivindicación 1, la cual reclama todas las características estructurales esenciales de la invención. Por lo tanto, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹ En el mismo sentido, la Guía para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC) señala respecto a los resultados a alcanzar que: "*El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención*".²

De esta manera, es evidente que la Reivindicación 14, que reclama resultados a alcanzar, es válida a la luz de las directrices del MAP y la Guía de la SIC citadas anteriormente, pues ésta es dependiente de la Reivindicación 1 que especifica las características estructurales esenciales de la composición de la presente invención. Es decir, la Reivindicación 14 no pretende reclamar un resultado alcanzado por cualquier composición, sino resultados alcanzados únicamente por la composición reclamada en la Reivindicación 1. Dicha reivindicación que reclama resultados a alcanzar debe ser analizada bajo la premisa de que es una reivindicación dependiente, que *per se* ya incluye las características esenciales de la invención, de tal forma que el objeto de protección de dichas reivindicaciones dependientes recaería no solamente en el resultado a alcanzar como tal, sino estaría limitado y en función necesariamente de lo contenido en la reivindicación independiente, es decir, de las características esenciales que delimitan el alcance de la invención.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Sección 2.6.5.8

En este sentido, me permito señalar que la materia contenida en la Reivindicación 14 corresponde a modalidades preferidas de la invención. De manera particular, en dicha reivindicación dependiente, la composición ya se encuentra previamente definida mediante cada una de sus capas en la Reivindicación 1 (de la cual depende. Al respecto, me permito señalar respetuosamente que de acuerdo con la Guía de la SIC, en una reivindicación dependiente “todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes”³ y además “contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger”⁴ (subrayado y negrilla fuera de texto). Por lo tanto, la única función de las reivindicaciones dependientes, como la Reivindicación 14, es sencillamente indicar las modalidades particulares de la invención (que ya están incluidas *per se* en la Reivindicación 1), lo cual hace mucho más evidente la infracción de la patente ante un eventual litigio judicial por infracción. En el presente caso, insisto en que dicha reivindicación dependiente es completamente aceptable, y dado que están acompañadas de las características esenciales de la invención, deben ser aceptadas.

v) Finalmente, 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 la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3.2 a- La SIC insiste en que WO2006/094507 (D1) y WO2005/034916 (D2) afectan el nivel inventivo de la invención.

i) El Despacho señala que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención, porque D1 divulga una composición farmacéutica en forma particulada que comprende rapamicina o un derivado o análogo de la misma, que tienen una biodisponibilidad adecuada y está diseñada para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles se encuentren dentro de la ventana terapéutica, se obtienen un perfil de liberación extendida, donde el pico de concentración se recude sin perder biodisponibilidad significativa, junto con menos variabilidad en la absorción. Adicionalmente, las composiciones de D1 proporcionan un efecto de alimentación significativamente reducido y una liberación retrasada para reducir efectos adversos gastrointestinales.

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014 Sección 2.6.4.2.

⁴ *Ibidem*.

D1 enseña que la composición comprende un recubrimiento de liberación controlada que comprende polímeros como ésteres o éteres de celulosa, polímeros acrílicos o combinación de polímeros (por ejemplo etilcelulosa). Además D1 señala que se puede adicionar un recubrimiento, un formador de poros como un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales de polímeros solubles en agua.

D1 también 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 polímero hidrofílico suficiente para proporcionar el grado de control sobre la disolución de la rapamicina o su derivado y los polímeros hidrofílicos útiles para formar la matriz incluyen HPMC, HPC, PEO, PVA, goma xantana, carbomero, carragenan, entre otros, siendo el preferido la HPMC. La SIC señala que la diferencia entre la invención y D1 es que D1 no menciona que las composiciones comprendan una capa protectora con polímeros hidrofílicos, en donde la capa protectora separa la capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación prolongada. El efecto que logra incluir esta característica es que se mejora la estabilidad del producto. Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención es *“cómo modificar las composiciones de liberación prolongada de rapamicina o de un derivado de ésta conocidas en D1, para conseguir una composición más estable”*.

Sin embargo, D2 divulga una composición que puede comprender rapamicina o un derivado de la misma, preferiblemente 40-o-(2-hidroxi)etil-rapamicina en forma de una dispersión sólida, la cual establece que se puede estabilizar a través de la mezcla con un antioxidante. Adicionalmente, D2 enseña que preferiblemente las unidades que comprenden rapamicina o un derivado de la misma están recubiertas con un material de cubierta que protege el núcleo contra la absorción de humedad. D2 señala que las minitables, pellets, perlas o gránulos pueden comprender una subcubierta, que es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, la cual puede actuar para mejorar la resistencia gástrica y/o mejorar la estabilidad química del núcleo, aislando el núcleo de cubierta entérica y/o reduciendo el consumo de agua/solvente durante el recubrimiento. D2 sugiere que para proteger el núcleo que comprende rapamicina o sus derivados se puede usar un recubrimiento que comprende alcohol polivinílico, PEG3350 y talco.

De lo anterior, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría la subcubierta divulgada en D2 en las composiciones de liberación prolongada de D1 con el fin de incrementar su estabilidad.

ii) Frente a mis argumentos presentados en respuesta al examen de fondo, el Despacho señala que el análisis de nivel inventivo se realiza con las enseñanzas en conjunto de D1 y D2, no simplemente con las enseñanzas aisladas de D1. Adicionalmente, el Despacho argumenta que D1 divulga que la liberación del principio activo puede ser pH independiente, por ejemplo usando un recubrimiento de liberación controlada como etilcelulosa.

D2 se refiere a composiciones que comprenden ácido micofenólico y everolimus como principios activos, sin embargo, a pesar de que D2 no se refiere solo a composiciones que comprendan everolimus, las enseñanzas de este documento permitirían que la persona medianamente versada en la materia concluyera que al agregar un recubrimiento de protección como Opadry II (HP) en las composiciones de D1 podría obtener una composición donde la estabilidad del núcleo fuera superior a la del núcleo sin recubrimiento protector, no solo porque D2 enseña que dichos recubrimientos protegen el núcleo contra la absorción de humedad, sino porque dicho documento también enseña que una subcubierta, que es una capa localizada entre el recubrimiento entérico y el núcleo, que puede actuar mejorando la resistencia gástrica y/o 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.). Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia interesada en mejorar la estabilidad de las composiciones de D1 que comprenden un núcleo y una cubierta de liberación modificada, ya sea dependiente o independiente del pH, se vería motivada a incluir una subcubierta como lo enseña D2 con la expectativa razonable de obtener una composición más estable. Por otro lado, el Ejemplo 2, en sus tablas 3 y 4, y el Ejemplo 4, tabla 6, muestran una composición de everolimus, la cual se recubre con la cubierta de alcohol polivinílico (Opadry II) independientemente del hecho de que no comprenda un recubrimiento entérico. En consecuencia, en vista de la información divulgada en D2, el efecto de la cubierta protectora se considera esperado, ya que como su nombre lo indica, su función es proteger al principio activo, lo cual ya había sido divulgado en D2.

Finalmente, D1 ya mencionaba que las composiciones allí divulgadas exhiben una biodisponibilidad adecuada, y están diseñadas para liberar el principio activo de una forma controlada, de tal manera que los niveles plasmáticos estén dentro de la ventana terapéutica. D1 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 (resumen). Por su parte, D2 claramente enseña que las composiciones de rapamicina o un derivado de ésta que comprenden una cubierta de un polímero como el alcohol polivinílico presentan mayor estabilidad. En consecuencia, ninguno de los efectos de las composiciones reclamadas se considera inesperado frente a las enseñanzas de D1 y D2 en forma conjunta.

b- En primer lugar, me permito señalar que 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, que es etilcelulosa, copolímero amoniometacrilato tipo A o copolímero amoniometacrilato tipo B o una mezcla de los mismos 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 comprende polímeros hidrofílicos.

ii) En este mismo orden de ideas, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁵ en donde se señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito indicar que el Despacho considera que D1 y D2 son el estado de la técnica cercano a la invención. Sin embargo, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía de la SIC, *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de*

⁵ Ibídem, 131-134

estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención⁶ (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que “*contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”⁷ (énfasis fuera de texto).

Así, no es posible establecer dos documentos como el arte previo más cercano, como realiza la SIC, pues sólo un documento es el más cercano y si existiese un segundo documento, éste aportaría las enseñanzas restantes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la invención de manera obvia y evidente, sin ningún esfuerzo adicional. Así las cosas, la SIC comete un error en la aplicación del primer paso del método problema solución, ya que no define con claridad cuál de los documentos citados D1/D2 corresponde al arte previo más cercano a la invención.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Ahora bien, me permito señalar que las enseñanzas de D1 se limitan a la rapamicina. D1 no enseña o sugiere nada acerca de la estabilidad o biodisponibilidad de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En este sentido, D1 presenta dos obstáculos que deben ser superados por la persona medianamente versada en la materia. El primero de ellos es que D1 no hace referencia al problema técnico que busca resolver la presente invención, es decir no hay menciones de la estabilidad y/o biodisponibilidad de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y el segundo, es que el compuesto sobre el cual se desarrollan las divulgaciones de D1 es rapamicina, el cual es estructuralmente diferente al 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la invención. En este sentido, la persona medianamente versada en la materia no hubiera utilizado D1 como arte previo cercano para desarrollar la presente invención, ya que se aleja en el problema técnico y en las características estructurales del ingrediente activo.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, página 132.

⁷ *Ibidem*, páginas 133-134.

Incluso en el caso en el que la persona medianamente versada en la materia se viera motivada a consultar D1, éste documento no proporciona ninguna enseñanza de cómo formular una composición que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con un polímero de recubrimiento insoluble en agua como etilcelulosa, ammoniomethacrilato Tipo copolímero A o copolímero ammoniomethacrilato tipo B, y que son pH independientes. Esto es debido a que D1 se limita a la rapamicina y **la única enseñanza específica que proporciona es dependiente del pH.**

En particular, en la página 13, líneas 5 a 19; y luego, aún de forma más específica en la página 34, línea 16, D1 da a conocer que la sustancia de D1 se modifica o se libera de forma controlada, comprendiendo cualquier forma de liberación desde lenta, extendida, en diferido, pulsátil, explosión, sostenida, prolongada, crono-optimizada y liberación rápida. Así las cosas, me permito señalar que D1 incluye una amplia gama de posibles excipientes y sobre los posibles recubrimientos. Sin embargo, no hay enseñanzas directas en D1 de cómo desarrollar una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral, de acuerdo con la presente invención. D1 no proporciona los excipientes específicos a utilizar ni cómo formularlos, para así llegar a las formulaciones farmacéuticas de la invención.

Adicionalmente, las enseñanzas específicas de D1 señalan que la forma de liberación preferida en dicho documento es la de liberación retardada, que **de ninguna manera es lo mismo que liberación prolongada.**

Más aún, en la página 14, líneas 9 a 14 de D1, se menciona que la liberación puede ser dependiente del pH, independiente del pH, o combinación de los mismos. Claramente, D1 no incluye la enseñanza técnica de que los recubrimientos dependientes del pH son perjudiciales para la estabilidad de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Es decir D1 simplemente da una enseñanza general de la relación entre el pH y la liberación, pero de ninguna manera enseña o sugiere los problemas que existen entre los recubrimientos y la estabilidad del activo usado en la presente invención, además porque dicho activo es diferente, por lo tanto, no es posible elucidar el problema mencionado, en tanto el activo no se encuentra contemplado en D1.

De acuerdo con lo anterior, basado en D1, un experto no se vería orientado a utilizar específicamente un recubrimiento independiente del pH, por el contrario, usaría una liberación retardada dependiente del pH, que se encuentra divulgada en la página 16, línea 31 a página 17, línea 27 y en la página 38, línea 11 en adelante. En la página 38, líneas 23 a 33, se proporciona una forma de realización particular de tabletas recubiertas con dos capas, en donde la segunda capa es dependiente del pH, ya que dicha capa se erosiona al aumento del pH. Adicionalmente, el

enfoque hacia polímeros dependientes del pH aparece de nuevo en las páginas 39, línea 19 y en adelante a la página 40, línea 33. Finalmente, ninguno de los ejemplo mostrados por D1 aplican un recubrimiento, por el contrario, las composiciones son de matriz.

De acuerdo con lo anterior, se evidencia que D1 no enseña o sugiere ninguna de las características técnicas de la invención, siendo diferente desde el agente activo usado, hasta los excipientes usados en la formulación, más aún las enseñanzas de D1 son contrarias a las de la presente invención en cuanto a polímeros dependientes del pH. Por lo tanto, me permito respetuosamente cuestionar al Despacho, sobre las razones por las cuales simplemente toma las enseñanzas generales de D1 que no son siquiera aplicadas en sus divulgaciones, para afectar el nivel inventivo de la invención, y deja de lado las enseñanzas contrarias a la presente invención que se hacen evidentes a lo largo del análisis de D1, tal y como lo mostré anteriormente.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

El efecto técnico 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 del Capítulo Descriptivo). 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.

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 ¹ (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

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Así, el problema técnico de la presente invención, consiste en proporcionar formulaciones mejoradas de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con alta estabilidad y propiedades farmacocinéticas favorables.

Sin embargo, respetuosamente me permito señalar que el problema técnico planteado por el Despacho no corresponde al problema técnico que pretende resolver la invención y adicionalmente tiene errores en su planteamiento como se muestra a continuación:

“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”

En primer lugar, cuando el Despacho incluye la frase “*composiciones de liberación prolongada*” está incluyendo parte de la solución dentro del problema técnico planteado, lo cual es un planteamiento incorrecto, en tanto pone a la invención en un análisis en retrospectiva

Por lo tanto, me permito recordarle al Despacho que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “*se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente*”⁸ (énfasis fuera del texto). Por lo tanto, no es aceptable que el Despacho utilice el mecanismo de funcionamiento en el planteamiento del problema técnico, porque estaría incluyendo elementos de la solución en el problema, lo que la haría evidente la presente invención. En este punto es importante recordar que el análisis de nivel inventivo se debe realizar sin el beneficio de la retrospectiva. Por tanto, al incluir elementos de la solución en el problema técnico y no reconocer los efectos alcanzados confirma que el Despacho no está haciendo un análisis objetivo e imparcial.

Adicionalmente, la invención no busca modificar las composiciones de rapamicina o derivados de ésta, la invención busca formulaciones mejoradas de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina específicamente, que no se encuentran sugeridas en el arte previo citado como se mostró anteriormente. Por lo tanto, el planteamiento del problema técnico por parte del Despacho simplemente evidencia el análisis sesgado y en retrospectiva que realiza la SIC frente a la presente invención.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC esta etapa: “*consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva*”⁹ (énfasis fuera de texto).

⁸ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, p. 1133 y 134.

Así, D2 divulga una composición de ácido micofenólico, una sal o un profármaco del mismo y una combinación fija de ácido micofenólico, una sal o un profármaco del mismo y rapamicina o un derivado de rapamicina. Es decir, el enfoque de D2 es a formulaciones de ácido micofenólico. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a utilizar dicho documento, en tanto su objetivo es diferente al de la presente invención.

Adicionalmente, tal y como se evidencia en la página 7, el único problema de estabilidad de la rapamicina o un derivado de rapamicina ya se resolvió en D2 mediante la adición de un material antioxidante o recubrimiento para proteger el compuesto contra la humedad. Por lo tanto, nada en D2 sugiere que la liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina tiene que ser controlada por polímeros pH independientes como etilcelulosa, copolímero ammoniomethacrylate Tipo A o Tipo ammoniomethacrylate copolímero B. D2 tampoco enseña que existe algún problema con el uso de polímeros dependientes del pH con rapamicina o sus derivados.

Más aún, D2 enseña formulaciones de liberación retardada. Así que, incluso en caso de combinar D1 y D2, el único común denominador entre dichos documentos es la liberación retardada con polímeros dependientes del pH, tal y como se muestra en los ejemplos de D2, en donde se utilizaron Eudragit L y Triethylcitrate, los cuales se degradan en presencia de 40-O- (2-hidroxi)etil-rapamicina. De acuerdo con las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia no evitaría el uso de polímeros pH dependientes y por lo tanto, no llegaría a las formulaciones de la presente invención.

La página 14, párrafo 4 y 5 de D2 se refieren al ácido micofenólico y no hay sugerencias de rapamicina o sus derivados, por lo tanto la persona medianamente versada en la materia no recibiría enseñanzas a partir de D2 para el desarrollo de posibles revestimientos de rapamicina y en caso tal de que siguiera alguna de las enseñanzas de D2, seguiría usando un recubrimiento entérico, en decir usando un polímero pH-dependiente.

ii) Del análisis anterior, me permito señalar que de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando el compuesto reclamado (o la composición) tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presenta un uso o efecto sorprendente.¹⁰ En el presente caso, no sólo las características de la composición reclamada son inesperadas, sino también los efectos técnicos logrados por la misma, lo cual es una clara evidencia de su nivel inventivo.

¹⁰ Manual Andino de Patentes, *op. cit.*, Sección 10.8.1

iv) De aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de la formulación aquí reclamada es obvia, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna¹¹. Evidentemente, el Despacho simplemente i) buscó una composición de rapamicina, en donde encontrara la expresión “*liberación prolongada*”, ii) realizó un análisis en retrospectiva para concluir que sería obvio desarrollar una composición como la de la invención; iii) ignora las enseñanzas del arte previo que llevarían a la persona medianamente versada en la materia a utilizar recubrimientos pH dependientes, que es contraria a las divulgaciones de la invención.

De hecho, en caso de que el Despacho insista en las conclusiones de la Resolución aquí recurrido, le solicito respetuosamente conteste las siguientes preguntas que surgen a partir del análisis anterior:

- ¿cómo la persona medianamente versada en la materia utilizaría ingredientes que no se degradan con 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina mientras que el arte previo citado utiliza constantemente polímeros que sí se degradan con tal compuesto, al ser pH dependientes?
- ¿qué sugerencia explícita hay en D1 y/o D2 para guiar a la persona medianamente versada en la materia a cambiar tales polímeros sin ningún esfuerzo adicional?

¹¹ 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>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- ¿cómo la persona medianamente versada en la materia esperaría obtener los resultados de la presente invención, si el arte previo citado ni siquiera sugiere las características estructurales de la materia reclamada?

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS: Capítulo Reivindicatorio Modificado

Recibo de pago por concepto de modificaciones voluntarias

Recibo de pago por concepto de 4 reivindicaciones adicionales

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Recurso de Reposición)

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, que es etilcelulosa, copolímero amoniometacrilato tipo A o copolímero amoniometacrilato tipo B o una mezcla de los mismos 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 la capa de protección 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 formador de poros es hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol, poloxamero 188 o povidona.
5. 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.
6. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 5, 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.

7. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior.
8. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la Reivindicación 7, 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.
9. Una composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 8, caracterizada porque la capa protectora comprende Talco e Hipromelosa 2910 3 cP.
10. 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 rellenedor, un desintegrante, un lubricante o un desecante.
11. Una forma de dosificación sólida, caracterizada porque comprende una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las Reivindicaciones 1 a 10 en la forma de una minitableta, pellets, micropartículas, gránulos o perlas.
12. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 11, caracterizada porque es una cápsula dura, tableta, bolsa o sobre.
13. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la Reivindicación 12, caracterizada porque la cápsula dura de HPMC comprende desecante adicional.
14. 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.
