



No. 09-000741- -00006-0000

Fecha: 2010-02-17 16:47:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-000.741

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES

FARMACÉUTICAS ESTABILIZADAS QUE COMPRENDEN FESOTERODINA"

Solicitante: SCHWARZ PHARMA AG

Nuestra Ref.: P2008/000149

RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 12830

POR FIJACIÓN EN LISTA No. 344

DE FECHA 20 DE NOVIEMBRE DE 2009

J. IAN RAISBECK, 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, dentro del plazo legal previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, actuando como apoderada de la sociedad GYNOPHARM S.A.:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de presentar esta solicitud, y del que fueron eliminadas las Reivindicaciones 20 a 22. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Opositor señala que la presente invención reclama materia no patentable, como usos y métodos de tratamiento.

2

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 20 a 22 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Opositor argumenta que las patentes ES2.236.032 (D1) y US20050261328 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Opositor señala que D1 revela 3,3-difenil-propilaminas, sus sales y métodos para su manufactura. Además, D1 enseña que la fesoterodina es inestable y que su degradación puede ser prevenida mediante el empleo de solventes. Por su parte, D2 revela composiciones que comprenden combinaciones de agentes antimuscarínicos con antagonistas del receptor beta-3, las cuales pueden además comprender sorbitol. El Opositor concluye que una persona medianamente versada en la materia, en vista de D2, habría incluido sorbitol en composiciones de fesoterodina de D1 con el objeto de solucionar problemas de estabilidad.

b- i) En primer lugar, debo subrayar que la presente invención específicamente revela composiciones que comprenden fesoterodina, o una sal de la misma, un estabilizador (sorbitol o xilitol, 1-20%), y que opcionalmente contienen un agente de liberación sostenida (HPMC) y un recubrimiento. Estas composiciones liberan del 5-30% de fesoterodina en una hora; del 15-40% después de 2 horas; 35-65% después de 4 horas; y no menos del 75% en 16 horas.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención son preparadas empleando técnicas de granulación por vía húmeda y son más estables que aquellas obtenidas por vía seca. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un proceso para la manufactura de composiciones por vía húmeda que comprende: (i) granular la fesoterodina con un estabilizador en presencia de agua; ii) secar el granulado; (iii) mezclar el granulado con excipientes para compresión; (iv) comprimir la mezcla; y (v) opcionalmente, aplicar un recubrimiento.

ii) En relación con el arte previo citado por el Opositor, me permito resaltar que D1 revela sales solubles cristalinas de 3,3-difenilpropilaminas (incluida la fesoterodina) las cuales resuelven el problema de diesterificación y pobre biodisponibilidad del compuesto base. Las sales de D1 son obtenidas mediante la reacción del compuesto base con un ácido orgánico o inorgánico de fórmula HX. Ahora bien, nada en D1 proporciona enseñanzas que sugieran el uso de sorbitol o xilitol con el objetivo concreto de incrementar la estabilidad durante el almacenamiento.

En cuanto a D2, éste revela combinaciones farmacéuticas de: (i) un agente antimuscarínico (ej., oxibutina, teloterodina y fesoterodina); y (ii) un agonista del adrenoreceptor beta-3, para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Las composiciones de D2 incluyen excipientes comunes que pueden ser seleccionados entre un amplio número de ingredientes convencionales, dentro de los cuales se menciona el sorbitol como una posibilidad. Sin embargo, ninguno de los ejemplos de D2 emplea sorbitol o xilitol, o siquiera los sugiere, como excipientes esenciales para estabilizar los ingredientes activos. Por el contrario, D2 revela como excipientes necesarios la lactosa y manitol, los cuales no son aptos para estabilizar la fesoterodina. De hecho, D2 no se enfoca en solucionar el problema de obtener composiciones de fesoterodina más estables.

iii) Es importante resaltar que el xilitol, la polidextrosa, la isomaltosa, la dextrosa, el sorbitol o combinaciones de éstos, son efectivos en la estabilización de la fesoterodina, reduciendo su tendencia a degradarse debido a la hidrolización del enlace éster. En presencia de cualquiera de estos estabilizadores, la fesoterodina puede ser sometida a técnicas de granulación por vía húmeda, proporcionando así formulaciones estables (Tablas 8 y 9; página 1, líneas 3 a 12).

Si bien los anteriores ingredientes (xilitol, polidextrosa, isomaltosa, dextrosa y sorbitol) son usualmente conocidos por una persona medianamente versada en la materia como excipientes convencionales para formulaciones farmacéuticas, sus efectos estabilizantes sobre la fesoterodina no podían preverse, más aún cuando sustancias similares como el maltitol y el manitol producen la desestabilización de fesoterodina cuando ésta es almacenada en vial abierto (Tabla 5A).

Así, la presente invención soluciona el problema de proveer formulaciones farmacéuticas estables de fesoterodina. La estabilidad alcanzada es, por supuesto, una ventaja en comparación con el arte previo, donde el problema de estabilidad causado por algunos excipientes, no fue siquiera contemplado anteriormente. De hecho, la lactosa, que es un excipiente de primera elección en el desarrollo de formulaciones sólidas, tiene un efecto desestabilizante de la fesoterodina cuando es usada en ausencia de alguno de los estabilizadores de las composiciones reclamadas (Tabla 5B). La ventaja de estabilizar fesoterodina está suficientemente documentada y demostrada en los experimentos adicionales presentados en el Capítulo Descriptivo (Tablas 3-9).

Adicionalmente, de manera sorprendente, el empleo de técnicas de granulación húmeda para la obtención de las formulaciones de la presente invención resultó en formulaciones más estables que las obtenidas vía granulación seca (Tabla 9).

En conclusión, nada en D1 y/o D2 sugiere o proporciona motivación alguna a una persona medianamente versada en la materia para emplear xilitol, polidextrosa, isomaltosa, dextrosa o

sorbitol como estabilizantes de composiciones que contengan fesoterodina. Adicionalmente, una persona medianamente versada en la materia en vista de D1 y/o D2, no podría prever que composiciones de fesoterodina que comprenden un estabilizante tal como xilitol, polidextrosa, isomaltosa, dextrosa y sorbitol, manufacturadas mediante técnicas de granulación por vía húmeda, resultarían en formulaciones más estables que las composiciones obtenidas por granulación por vía seca.

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



Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. No. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799 del C.S.J.

Anexos:

- 
- Capítulo Reivindicatorio Modificado
 - Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una composición farmacéutica que comprende fesotedorina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque dicho estabilizante se selecciona entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalt, dextrosa y combinaciones de ellos.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho estabilizante es xilitol, sorbitol o polidextrosa.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque dicho estabilizante es xilitol.
4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la relación fesoterodina/estabilizante es 1%-20% [p/p].
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una sal de fesoterodina que tiene un pH automático en agua que oscila entre 3 y 5.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 5, caracterizada porque la sal de fesoterodina es una sal de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico, o de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende fesoterodina hidrógeno fumarato.

6

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 7, que se presenta en forma de dosificación unitaria, caracterizada porque la fesoterodina hidrógeno fumarato está presente en una cantidad que oscila entre 0.5 y 12 mg por unidad de dosificación.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se obtiene a través de un método que comprende al menos una etapa de granulación.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizada porque la granulación es granulación húmeda.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 10, caracterizada porque la granulación se realiza en presencia de agua.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición farmacéutica también comprende un agente de liberación retardada.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 12, caracterizada porque el agente de liberación retardada es un éter o éster de celulosa, o una mezcla de ellos.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13, caracterizada porque el agente de liberación retardada es hidroxipropilmetilcelulosa.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 14, caracterizada porque el agente de liberación retardada está contenido en una cantidad de aproximadamente 20-80% [P/p], preferentemente de aproximadamente 25-65% [P/p], con mayor preferencia de aproximadamente 30-65% [P/p] e incluso con mayor preferencia de aproximadamente 35-55% [P/p] en base a la composición total.

X

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 12 a 15, que exhibe una liberación de fesoterodina acumulada (en porcentaje en peso en base a la cantidad teórica de fesoterodina en la formulación) en un ensayo de disolución *in vitro* de acuerdo con UPS 711 (en buffer de fosfato pH 6.8, 37°C a 75rpm) de la siguiente manera:

- entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30%, preferentemente entre aproximadamente 6% y aproximadamente 26% de liberación de fesoterodina después de 1 hora,
- entre aproximadamente 15% y aproximadamente 40%, preferentemente entre aproximadamente 18% y aproximadamente 38% de liberación de fesoterodina después de 2 horas,
- entre aproximadamente 35% y aproximadamente 65%, preferentemente entre aproximadamente 36% y aproximadamente 56% de liberación de fesoterodina después de 4 horas, y
- al menos aproximadamente 75%, preferentemente al menos aproximadamente 80% de liberación de fesoterodina después de 16 horas.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) 0.3-5.0% [P/p] de fesoterodina hidrógeno fumarato;
- b) 5-25% [P/p] de sorbitol o xilitol;
- c) 20-40% [P/p] de una mezcla que comprende 45-80% [P/p] de monohidrato de lactosa y 55-20% [P/p] de celulosa microcristalina;
- d) 20-65% de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) 1-5% [P/p] de dibehenato de glicerol; y
- f) 1-5% de talco.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, que comprende:

- a) aproximadamente 4.0 mg de fesoterodina hidrógeno fumarato;
- b) aproximadamente 32-40mg de xilitol con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm;
- c) aproximadamente 115-130 mg de MICROCELAC® 100;

d) aproximadamente 65-75 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 1000.000mPa•s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua;

e) aproximadamente 65-75 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa•s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua;

f) aproximadamente 8-12 mg de dibehenato de glicerol;

g) aproximadamente 7-10 mg de talco, y opcionalmente

h) un recubrimiento.

19. La oposición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, que comprende:

a) aproximadamente 8.0 mg de fesoterodina hidrógeno fumarato;

b) aproximadamente 65-80 mg de xilitol con un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 0.001-0.30 mm;

c) aproximadamente 70-85 mg de MICROCELAC® 100;

d) aproximadamente 110-130 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 1000.000mPa•s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua;

e) aproximadamente 20-30 mg de HPMC que tiene una viscosidad nominal de aproximadamente 4.000 mPa•s cuando se disuelve (aproximadamente 2% en peso) en agua;

f) aproximadamente 8-12 mg de dibehenato de glicerol;

g) aproximadamente 7-10 mg de talco, y opcionalmente

h) un recubrimiento.

20. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, que consiste en mezclar fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable con un estabilizante seleccionado entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos.

21. El método de acuerdo con la Reivindicación 20, que también comprende una etapa de granulación.

9

22. El método de acuerdo con la Reivindicación 21, caracterizado porque la granulación es granulación húmeda.

23. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20-22 que consiste en:

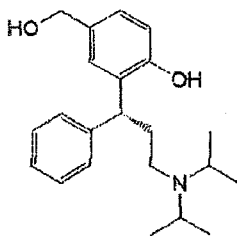
- granular fesoterodina o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable con un estabilizante seleccionado entre el grupo que comprende xilitol, sorbitol, polidextrosa, isomalta, dextrosa y combinaciones de ellos, en presencia de agua,
- secar el granulado,
- mezclar los granulados secos con al menos otro excipiente para obtener una mezcla para compresión,
- comprimir la mezcla para compresión a la forma deseada, y opcionalmente aplicar un recubrimiento.

24. Una composición farmacéutica que comprende fesoterodina, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y un estabilizante farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque dicho estabilizante se identifica entre excipientes farmacológicamente aceptables de los grupos de polioles, azúcares y alcoholes de azúcares, a través de un método que comprende las siguientes etapas:

- Preparación de un granulado binario de 1 parte en peso de fesoterodina y 9 partes en peso de un poliol, azúcar o alcohol de azúcares; almacenamiento de dicho granulado bajo las tres condiciones siguientes:

- a) 25°C y 60% de H.R. en viales cerrados durante 6 semanas,
- b) 40°C y 75% de H.R. en viales cerrados durante 6 semanas,
- c) 40°C y 75% de H.R. en viles abiertos durante 6 semanas,

- Determinación del contenido del metabolito activo de fórmula (II) mediante HPLC a través del método de % de área.



Fórmula (II)

— y selección, entre dichos polioles, azúcares y alcoholes de azúcares, de un estabilizante que limita la formación del metabolito activo de fórmula (II) durante el almacenamiento bajo al menos dos de las condiciones anteriores de la siguiente manera:

- i) aproximadamente 1% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento a),
- ii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento b),
- iii) aproximadamente 2% en peso o menos bajo la condición de almacenamiento c).

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende una sal de fesoterodina que tiene un pH automático en agua que oscila entre 3 y 5.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende una sal de fesoterodina de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico, o de un ácido dicarboxílico o tricarboxílico parcialmente hidrogenado.

27. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 24, que comprende fesoterodina hidrógeno fumarato.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 12,126
FECHA : FEBRERO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000741- -00006-0000

Fecha: 2010-02-17 16:47:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 11

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130541025	15/02/2010	3,159,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
TOTAL :			\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 237

2020
Bogotá D.C.,

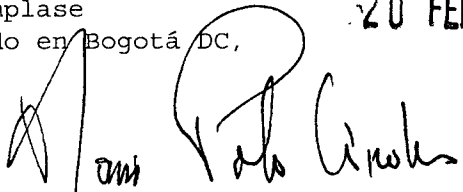
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHWARZ PHARMA AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 741
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/055582
	Fecha inicio fase nacional	09/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7679
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 FEB. 2009


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.09-000741

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **603** DE

FECHA **30 DE ABRIL DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **31 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☒ **X** ☐

NO ☐