

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC. Y FOREST LABORATORIOS HOLDING LIMITED-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA".-Clase C07D 471/10.-Expediente número 16-072.412.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho mediante notificación por fijación en lista de 19 de Agosto de 2016.
2. Con el fin de dar respuesta al **Oficio No. 8627** emitido por la Dirección de Nuevas Creaciones, a continuación me permito presentar los siguientes comentarios en relación con los requerimientos y objeciones formulados por ese Despacho:
3. **PODER.**

Primeramente, me permito presentar a ese Despacho copia de los documentos que acreditan a la SUSCRITA (ALICIA LLOREDA) y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO WEY y/o a la doctora TATIANA CARRILLO en los términos del parágrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con las sociedades IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC., y LABORATORIES HOLDINGS LIMITED domiciliadas en Massachusetts, Estados Unidos y Hamilton, Bermudas respectivamente.

En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocermé personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación

Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de las sociedades IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC., y LABORATORIES HOLDINGS LIMITED, otorgado a favor de la SUSCRITA (ALICIA LLOREDA) y/o a la doctora ANA MARIA CASTRO WEY y/o a la doctora TATIANA CARRILLO de acuerdo con la copia que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. **DESCRIPCIÓN.**

Ahora bien, en relación con lo señalado por el Señor Examinador en cuanto a que: *« El capítulo descriptivo no es claro, porque este hace referencia a marcas registradas para referirse a un producto farmacéutico determinado (por ejemplo, la mención de Eudragit® para referirse a cierto tipo de polímero de metacrilato). Se sugiere hacer la respectiva aclaración, de tal manera que la mención de la marca, este tenga la referencia del producto según su denominación común.»* y en cuanto a que: *«La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla, porque se reclaman composiciones de liberación retardada donde la cubierta entérica pueden ser polímeros de metacrilato, polímeros de celulosa modificado y gomas modificadas. Sin embargo, las composiciones desarrolladas en el desarrollo de la invención solamente emplea polímeros de metacrilato (Eudragit) como agente para cubierta entérica.»*, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado para definir específicamente las características estructurales y funcionales tal y como se definen y describen en la descripción.

De esta manera, la descripción describe con claridad y es un ejemplo de las composiciones de liberación retardada tal y como se definen en las reivindicaciones. Asimismo, la memoria descriptiva divulga muchos ejemplos de recubrimientos Eudragit® entéricos o funcionales. Por ejemplo, en la pág. 7 línea 1-24 establece que *“En algunas modalidades, el revestimiento entérico o funcional se selecciona de entre los copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®);... En otras modalidades, el revestimiento entérico se selecciona de Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC o una mezcla de estos.”*

Por lo tanto, la marca registrada general nombrada "Eudragit®" se da a conocer para describir una clase de recubrimientos que pueden ser utilizada; es decir, el recubrimiento de marca Eudragit® puede ser utilizado. Además, ejemplos específicos de la utilización de revestimientos de la marca Eudragit® se dan a conocer y se ensayaron en la aplicación, por ejemplo, Eudragit® FS30D. Es así como, la persona versada en la materia entenderán fácilmente que muchos recubrimiento de marca Eudragit® diferentes pueden ser utilizados como un recubrimiento entérico o funcional dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un experto en la materia reconocería que Eudragit® FS30D es un recubrimiento entérico utilizable comercialmente disponible como una dispersión acuosa con disolución por encima del pH 7.0, que se vende por Evonik Industries.

Es así como, la persona versada en la materia, también entendería que estos productos y estas clases de productos se denominan regularmente por sus nombres comerciales.

Además, me permito afirmar que contrario a lo que asegura el Señor Examinador, la invención no se limita a composiciones que comprenden Eudragit®. Ejemplo de esto se puede observar en lo divulgado por la aplicación en el Ejemplo 5 de la descripción que describe una composición que contiene linaclotida recubierta de HPMCAS. Por consiguiente, la solicitud describe muchos ejemplos de recubrimientos entéricos y funcionales.

Así pues, amablemente me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada y se estudien nuevamente las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio modificado.

5. **REIVINDICACIONES.**

5.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Por otra parte, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al originalmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio arriba mencionado.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define composiciones de liberación retardada de linaclotidina, las cuales son objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nuevas reivindicaciones 1 y 2:** corresponden a las reivindicaciones 1 y 2 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 3 a 12:** corresponden a las reivindicaciones 4-8, 10, 12, 14, 16 y 20 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, respectivamente, en las en algunas que se ha modificado su redacción para darle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.
- ✓ **Nueva reivindicación 13:** corresponde a la reivindicación 24 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, la cual ha sido modificada para especificar que "*la composición comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido*".
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 14 a 19:** corresponden a las reivindicaciones 25, 26, 31, 34 y 44 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, respectivamente, en las que en algunas se ha modificado su redacción para darle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 21 y 22:** corresponden a las reivindicaciones 52 y 53 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, respectivamente, en las cuales ahora se especifica que "*el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en (...)*".
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 23 a 28:** corresponden a las reivindicaciones 54, 55, 63, 65-67 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, respectivamente, en las que en algunas se ha modificado su redacción para darle mayor claridad y concisión al capítulo reivindicatorio.
- ✓ **Nuevas reivindicaciones 29 y 30:** corresponden a las reivindicaciones 68 y 69 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, respectivamente,

en las cuales ahora se especifica que *“el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en (...)”*.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **3, 9, 11, 13, 15, 17-19, 21-23, 27-30, 32, 33, 35-41, 43, 45-50, 56-62, 64 y 70-94** del capítulo reivindicatorio originalmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado, dentro de las que se encontraba la materia no patentable señalada por el Señor Examinador en el Oficio arriba mencionado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 30 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las composiciones de liberación retardada de linaclotidina, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, frente a la objeción de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador aduce lo siguiente:

« Las reivindicaciones 1 a 5 no son claras, porque se mencionan composiciones de linaclotida de liberación retardada que comprenden revestimiento entérico y polímero protector, siendo estas funcionalidades de la composición, más no las características técnicas esenciales de la solicitud. Se le recuerda a la solicitante que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus principios activos y sus excipientes en sus respectivas cantidades o proporciones porcentuales. Se sugiere mencionar las características esenciales, mencionando los excipientes específicos y las respectivas cantidades de los mismos.»

«Las reivindicaciones 9 y 10 no son claras, porque se refieren al porcentaje de disolución del activo en función del pH, lo que no se consideran características esenciales, sino resultados a alcanzar y no definen al compuesto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución

propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.»

Frente a las anteriores objeciones, muy respetuosamente me permito señalar que, contrario a lo que asegura el señor Examinador, las referencias objetadas no corresponden a resultados a alcanzar o efectos esperadas, sino a características técnicas funcionales que permiten complementar la definición de las características técnicas estructurales de la presente invención.

De acuerdo con la Guía para el examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, en su numeral 2.6.5.4., "las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención, pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales" (resaltado fuera del texto).

En este sentido, dichas características funcionales permiten, junto a las características estructurales, definir concretamente la invención, y así, diferenciar el objeto reclamado del estado de la técnica anterior. Por lo tanto, la información que aportan es útil para evaluar la novedad y el nivel inventivo de la invención, a partir de sus características técnicas estructurales y esenciales.

Por lo anterior, y teniendo en cuenta que las reivindicaciones modificadas definen específicamente las características estructurales y funcionales tal y como se definen y describen en la descripción, solicito amablemente que las objeciones a este respecto sean retiradas y se haga un nuevo análisis del capítulo reivindicatorio modificado.

«La reivindicación 7 no es clara, porque hace referencia a "Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC", que corresponden a marcas registradas para diversas conformaciones de un mismo polímero y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las

características del producto en cuestión, es decir, asociar cada una de las marcas con el polímero y su composición.»

Con respecto a la anterior objeción, me permito afirmar que la especificación de la solicitud da a conocer muchos ejemplos de recubrimientos Eudragit® entéricos o funcionales, permitiendo a la persona normalmente versada en la materia asociar cada una de las marcas con el polímero y su composición. Por lo tanto solicito amablemente, dicha objeción sea retirada.

«No obstante, este examen se hace a las 10 reivindicaciones canceladas, se observa que el capítulo reivindicatorio incluye materia que no es objeto de patentabilidad de acuerdo a los Art. 14 y 20, tal como métodos de tratamiento y usos.»

Teniendo en cuenta la anterior observación, me permito afirmar que dichas reivindicaciones que incluían materia no patentable han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, solicito amablemente que dicha objeción sea retirada.

Por lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho que las objeciones a este respecto sean retiradas ya que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar la invención en cuestión, y se encuentra debidamente soportado por el capítulo descriptivo de la presente solicitud, cumpliendo así a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **PAGO DE TASAS.**

Finalmente, con respecto al señalamiento del Señor Examinador acerca de la necesidad de que se cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, y teniendo en cuenta lo expuesto en el numeral 5.1 del presente memorial, me permito expresar que el pago por las reivindicaciones adicionales que comprenden el nuevo capítulo reivindicatorio **(11 a 30)** se efectuó por pago en línea a través de la plataforma SIPI.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar los siguientes documentos:

- (i) Copia del documento de Poder;
 - (ii) Copia de las páginas **90 a 94** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está conformado por **30 reivindicaciones** y que reemplaza al originalmente presentado ante ese Despacho;
8. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C., Colombia.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SE REIVINDICA:

1. Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde la composición es una tableta de liberación retardada o cápsula de liberación retardada.
3. La composición de cualquier reivindicación 1-2, que comprende, además, un revestimiento funcional o entérico.
4. La composición de cualquier reivindicación 1 ó 2, que comprende, además, un revestimiento entérico y película o subrevestimiento de polímero protector.
5. La composición de las reivindicaciones 3 ó 4, en donde el revestimiento entérico se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®), acetato succinato de celulosa (CAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, alginato de sodio y ácido esteárico, goma de guar, y carbómeros.
6. La composición de las reivindicaciones 3 ó 4, en donde el revestimiento entérico comprende Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, o mezcla de estos.
7. La composición de las reivindicaciones 4-6, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.
8. La composición de cualquier reivindicación 1-7, en donde la composición libera al menos 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
9. La composición de cualquier reivindicación 1-8, en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal, o colon.
10. La composición de cualquier reivindicación 1-9, en donde la composición comprende, además, un polímero, una cantidad estabilizante de una amina primaria

estéricamente impedida, o una cantidad estabilizante de un catión, o una combinación o mezcla de estos.

11. La composición de cualquier reivindicación 1-10, en donde la composición comprende entre 0,01 y 30 % en peso de un polímero, con respecto al peso total de la composición.

12. La composición de las reivindicaciones 1-11, en donde el polímero es polivinilpirrolidona (PVP), alcohol polivinílico (PVA), o una combinación o mezcla de estos.

13. La composición de cualquier reivindicación 1-12, en donde la composición comprende una cantidad estabilizante de un aminoácido.

14. La composición de la reivindicación 13, en donde el aminoácido es histidina, leucina, isoleucina, metionina, alanina, o una combinación o mezcla de estos.

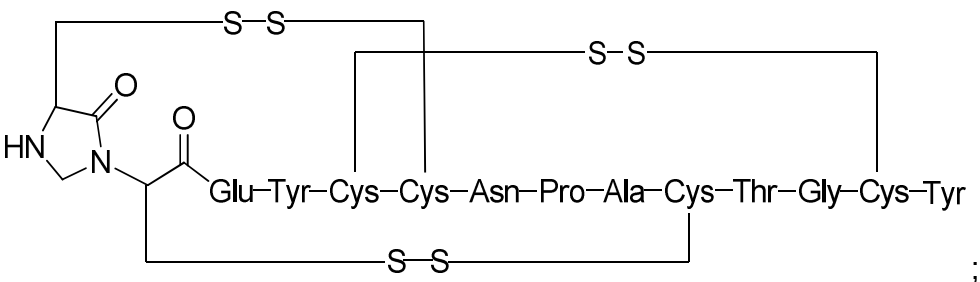
15. La composición de cualquier reivindicación 1-14, en donde la composición comprende una cantidad estabilizante de un catión.

16. La composición de la reivindicación 15, en donde el catión se selecciona del grupo que consiste en Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , o una mezcla de estos.

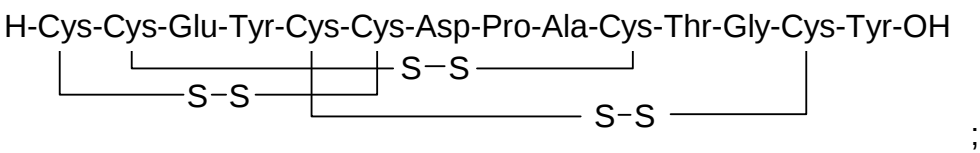
17. La composición de la reivindicación 10, en donde la composición comprende (i) entre 0,01 y 30 % en peso de un polímero seleccionado de PVP y PVA, (ii) un aminoácido seleccionado de histidina, leucina, isoleucina, alanina, y metionina en una relación molar de aminoácido a linaclotida entre 400:1 y 1:1, y (iii) un catión seleccionado de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , o una mezcla de estos, en una relación molar de catión a linaclotida entre 300:1 y 1:1.

18. La composición farmacéutica de cualquier reivindicación 1-17, que comprende, además, uno o más péptidos seleccionados de:

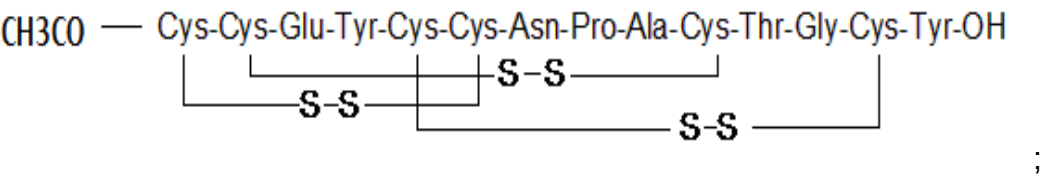
- i. un péptido ("Cys¹-IMD") o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de e aminoácido de:



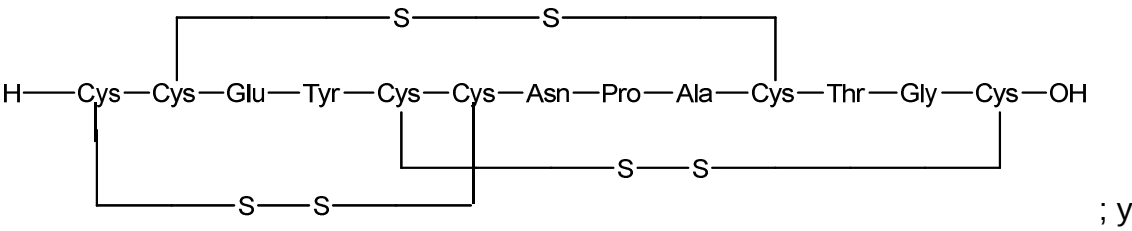
- ii. un péptido de hidrólisis (“Asp⁷”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



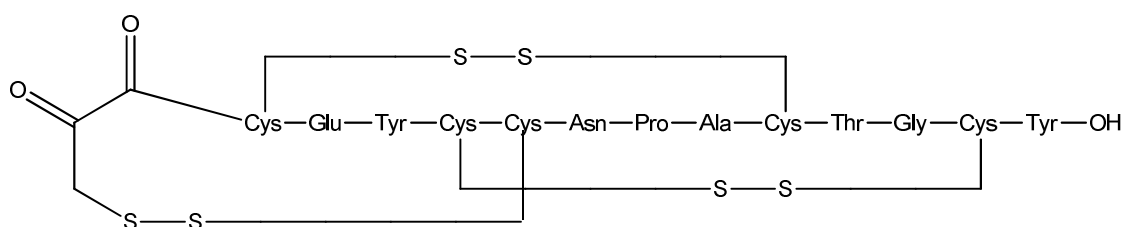
- iii. un péptido de acetilación (“Cys¹-N-Acetyl”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



- iv. un péptido de trisulfuro de linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos de Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr, en donde un átomo de azufre adicional puede unirse a cualesquiera de los seis cisteinil azufrados;
- v. un péptido (“Des-Tyr¹⁴”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



- vi. un péptido (“péptido Cys¹-α-cetona”), o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de:



19. La composición de cualquier reivindicación 1-18, en donde la linacrotida está presente en la composición en una concentración de 25 µg, 36 µg, 50 µg, 72 µg, 75 µg, 100 µg, 145 µg, 150 µg, 290 µg, 300 µg, o 600 µg.

20. Una composición de liberación retardada que comprende una tableta con revestimiento entérico, en donde la tableta comprende:

linacrotida;

Ca²⁺;

histidina; y

alcohol polivinílico (PVA).

21. La composición de la reivindicación 20, en donde el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®), acetato succinato de celulosa (CAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), PVP, PVA, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, alginato de sodio y ácido esteárico, goma de guar, carbómeros, y mezclas de estos.

22. La composición de las reivindicaciones 20 ó 21, en donde el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, y mezclas de estos.

23. La composición de cualquier reivindicación 20-22, que comprende, además, un revestimiento entérico y una película o subrevestimiento de polímero protector.

24. La composición de la reivindicación 23, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.

25. Un método para preparar la composición de cualquier reivindicación 1-24, que comprende:

- i) preparar una base de linaclotida, el relleno pregranulado, y la base de placebo; y
- ii) mezclar y comprimir la base de la linaclotida, el relleno pregranulado, y la base de placebo en una tableta.

26. El método de la reivindicación 25, en donde el método comprende, además, aplicar un subrevestimiento a la tableta.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el subrevestimiento comprende Opadry II®.

28. El método de cualquier reivindicación 25-27, en donde el método comprende, además, aplicar un revestimiento funcional o entérico a la tableta.

29. El método de la reivindicación 28, en donde el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo (p. ej., Eudragit®), acetato succinato de celulosa (CAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), PVP, PVA, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, alginato de sodio y ácido esteárico, goma de guar, carbómeros, y mezclas de estos.

30. El método de las reivindicaciones 28 ó 29, en donde el revestimiento entérico comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en Eudragit® FS30D, PlasAcryl®, Eudragit® S100, Eudragit®L100, Eudragit®L100-55, Eudragit® L30D-55, Eudragit® S, Eudragit®RL30D, Eudragit®RS30D, Eudragit® RS, Eudragit® EC, y mezclas de estos.