

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

Señor(a)
IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC., FOREST LABORATORIES HOLDINGS
LIMITED
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2014/069838				
Fecha de Presentación Internacional	11 de diciembre de 2014				

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N° 16-172476-0000-0000	29/Junio/2016
Reivindicaciones:	Radicado N° 16-172476-0000-0000	29/Junio/2016
	Radicado N° 16172476	18/Octubre/2016
	Radicado N° 16172476	20/Septiembre/2017
Oposición	Radicado NC20170000758	27/Enero/2017
Respuesta	Radicado N° 16172476	20/Septiembre/2017
Prioridad:	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/914,951 Fecha: 11 de diciembre de 2013 País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/914,952 Fecha: 11 de diciembre de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Con relación a la presente solicitud se realizó el pago de las reivindicaciones adicionales y se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 de acuerdo con el radicado 16172476 del 20 de septiembre de 2017.

Título de la solicitud: “COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar composiciones de liberación retardada que reduzcan la generación de fluido intestinal en tracto digestivo distal o inferior.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición con revestimiento entérico que comprende linaclotida.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/16, 9/20, 9/28, 9/48, 9/50 y 38/10.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 20 no son claras porque las expresiones “para uso en el tratamiento del dolor” y “para uso en el tratamiento del dolor” hacen referencia al uso de la composición, el cual no es patentable de acuerdo a lo establecido en el artículo 14 de la D. 486 de 2000, por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 2, 8-9 y 26 no son claras porque las expresiones “una tableta de liberación retardada o cápsula de liberación retardada”, “la composición libera al menos 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7”, “la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal, o colon” y “la composición se desintegra en el íleon o colon” corresponden a un resultado a alcanzar y no definen a la composición, puesto que las reivindicaciones incluirían 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 resultado.

Las reivindicaciones 3-4 y 23 no son claras porque reclaman un revestimiento funcional o entérico y una película o subrevestimiento de polímero protector, los cuales deben ser definidos en términos de los excipientes de formulación que la conforman. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 6-7 y 22 no son claras porque hacen 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 y Opadry II, las cuales corresponden a marcas registradas y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión que generan el efecto reclamado.

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

La reivindicación 10, 13 y 15 no son claras porque las expresiones “una cantidad estabilizante de una amina primaria estéricamente impedida, o una cantidad estabilizante de un catión” y “una cantidad estabilizante de un aminoácido” no permiten definir la concentración de los excipientes que conforman la composición, se sugiere hacer la aclaración necesaria.

Las reivindicaciones 25 y 27-28 no son claras porque las expresiones “composición proporciona la administración dirigida de linaclotide al íleon o colon”, “donde el dolor se selecciona del grupo consistente en dolor visceral, dolor de diverticulitis, dolor pélvico, abdominal, dolor asociado con trastornos gastrointestinales, enfermedades venéreas, síndrome de dolor de vejiga y cistitis intersticial” y “en donde el dolor es dolor abdominal” hacen referencia a un método de tratamiento, el cual de acuerdo con el artículo 20 (literal d) de la D. 486 de 2000 constituyen una excepción a la patentabilidad. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 1, 4-7 y 10-24 no son concisas porque los ingredientes están definidos en términos de su función o nombre comercial mediante los términos “polímero protector”, “Eudragit® FS30D”, “PlasAcryl®,” “Eudragit® S100”, “Eudragit®L100”, “Eudragit®L100-55”, entre otros, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ingredientes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
Polímero de revestimiento entérico	copolímeros de ácido metacrílico-acrilato de metilo Isomalta
Polímero de Subrevestimiento	Copolimeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa
Polímero	Polivinilalcohol Polivinil pirrolidona Crospovidona
Estabilizante	Cloruro de Calcio Cloruro de Calcio dihidrato Histidina Leucina

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Análisis de la Oposicion

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La sociedad opositora señala que la invención titulada “COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA” no cumple con los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000 y para dar soporte a lo anterior, allega al expediente los siguientes documentos:

-US2014242158 (28/Agosto/2014): La sociedad opositora señala que este antecedente divulga una composición farmacéutica granular obtenida recubriendo un núcleo con una capa impermeable a la humedad, una capa de linaclotida y una capa que exhibe una acción a prueba de humedad. Agrega, que la primera y última capa están conformadas por alcohol polivinílico, copolímeros de metacrilato S, entre otros.

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

-WO2011020054 (17/02/2011): La sociedad opositora indica que este antecedente revela composiciones que comprenden un polipeptido antagonista de la guanilato ciclasa (GC-C) como la linaclotida, un catión como el calcio ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), una amina primaria estéricamente impedida (L-Leucina), Eudragit y Opadry.

-US2011059903 (10/03/2011): La sociedad opositora refiere que este antecedente enseña composiciones de linaclotida, leucina y calcio revestidas ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de ftalato de polivinilo, entre otros.

-WO2010019266 (18/02/2010): La sociedad opositora manifiesta que este antecedente revela composiciones farmacéuticas que comprenden linaclotida, calcio y una amina primaria estéricamente impedida, en donde las mismas están recubiertas por Opadry o Eudragit.

-WO2013025969 (21/02/2013): La sociedad opositora cita que este antecedente revela composiciones farmacéuticas que comprenden linaclotida, calcio, una amina primaria estéricamente impedida y alcohol polivinílico, en donde las mismas están recubiertas por Opadry o Eudragit. Estas composiciones proporcionar liberación sostenida, retardada o controlada al ingrediente activo.

-WO2012034068 (15/03/2012): La sociedad opositora recalca que este antecedente divulga formulaciones que comprenden linaclotida, cloruro de calcio, L-Leucina e hidroxipropilmetilcelulosa, en donde Estas composiciones proporcionar liberación sostenida, retardada o controlada al ingrediente activo.

La sociedad opositora concluye que a la luz de las enseñanzas de los documentos US2014242158, WO2011020054, US2011059903, WO2010019266, WO2013025969 y WO2012034068, la solicitud carece de nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

La sociedad solicitante señala que la argumentación de la sociedad opositora no permite desvirtuar la patentabilidad de la solicitud comoquiera que la técnica citada por la sociedad opositora no revela no siguiere una composición de liberación retardada, que proporciona la administración dirigida de linaclotida al tracto gastrointestinal inferior (sin liberar un gran porcentaje de linaclotida en el tracto gastrointestinal superior) que tenga alta eficacia para tratar el dolor y que en ese sentido la solicitante ha encontrado de manera sorprendente que las composiciones de liberación retardada como las reclamadas, que liberan el principio activo en el tracto gastrointestinal inferior (tales como el íleo, el íleo terminal, la válvula ileocecal o el colon) son eficaces para el tratamiento del dolor, particularmente en pacientes que sufren de un trastorno gastrointestinal.

La solicitante concluye que los antecedentes US2014242158, WO2011020054, US2011059903, WO2010019266, WO2013025969 y WO2012034068 no divulgan el objeto de la presente solicitud, ya que las composiciones reclamadas presentan una liberación controlada a nivel del tracto digestivo distal, reduciendo la secreción de fluidos.

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

Respuesta del Examinador Técnico

Este Despacho luego de estudiar las enseñanzas de los documentos US2014242158, WO2011020054, US2011059903, WO2010019266, WO2013025969 y WO2012034068 manifiesta que el documento US2014242158 aun cuando revela elementos que afectan el nivel inventivo como lo son composiciones granulares de tres capas que comprenden linaclotida, no se considerará dentro del presente examen de patentabilidad, toda vez que la fecha de publicación (28/agosto/2014), es posterior a la fecha de prioridad reivindicada por la solicitud (11/Diciembre/2013).

En cuanto a los documentos WO2011020054, US2011059903, WO2010019266, WO2013025969 y WO2012034068, todos estos revelan composiciones que comprenden linaclotida, un aminoácido y una fuente de calcio incorporados en una matriz conformada por polímeros aglutinantes, elementos estos que sí desvirtúan la patentabilidad del objeto de la presente invención, razón por la cual podrán ser considerados en el presente examen.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, diciembre 11 de 2013. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	11019927 (WO2010019266)	“Formulación sólida estable de un polipeptido agonista del receptor GC-C adecuado para administración oral”	18/Febrero/2011
D2	US20110059903	“Formulations comprising linacotide”	10/Marzo/2011
D3	WO2013025969	“Treatments for gastrointestinal disorders”	21/Febrero/2013

El documento D1¹ divulga composiciones sólidas estables que comprenden linaclotida, cloruro de calcio y leucina (Resumen y Pág. 61, Tabla 1).

El documento D2² divulga composiciones de liberación inmediata que comprenden linaclotida, histidina y polivil alcohol (Pág. 40, Tabla 97).

El documento D3³ divulga composiciones farmacéuticas de liberación controlada sostenida o retardada que comprenden diferentes sales farmacéuticas de la linaclotida y excipientes que controlan la liberación de la linaclotida recubiertas con ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit) y Opadry (Pág. 18, Párr. [00077], Pág. 22, Párr. [00094], Pág. 28, Párr. [00131], Pág. 34, Párr. [00169], Págs. 41-43, Rvs. 2 y 13-15 y Pág. 46, Rv.24).

¹SIPI/11019927

² [www.google/patents/ US20110059903](http://www.google/patents/US20110059903)

³ [www.google/patents/ WO2013025969](http://www.google/patents/WO2013025969)

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta para uso en el tratamiento del dolor”* (Radicado 16172476 del 20 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta	Composición farmacéutica que comprende linaclotida (Pág. 61, Tabla 1 y Pág. 89, Rv. 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el antecedente D1 revela que las perlas de linaclotida son cubiertas por polímeros seleccionados de Aquacoat, Eudragit u Opadry (Pág. 59, 3er Párrafo). Este documento también enseña que las composiciones presentan una fuente de ion calcio (CaCl_2 o $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), una amina primaria con impedimento estérico (leucina, histidina, entre otros) y PVP. Revela que la relación molar entre el catión:amina:linaclotida está comprendida entre 20:0:1 a 60:30:1 y que cada dosis unitaria comprenden entre 67,5µg-600µg de linaclotida (Pág. 61, Tabla 1, Pág. 77, Tabla 14, Pág. 85, Tabla 18, Págs. 95-97, Rv. 21-33, Págs. 105-108, Rvs. 75, 85-87, 91, 93-94, 98 , Pág. 117, Rv. 152, Pág. 119, Rv. 163).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

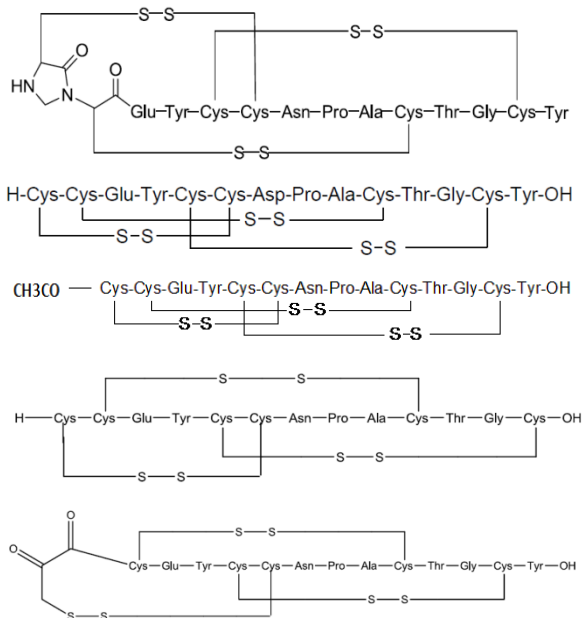
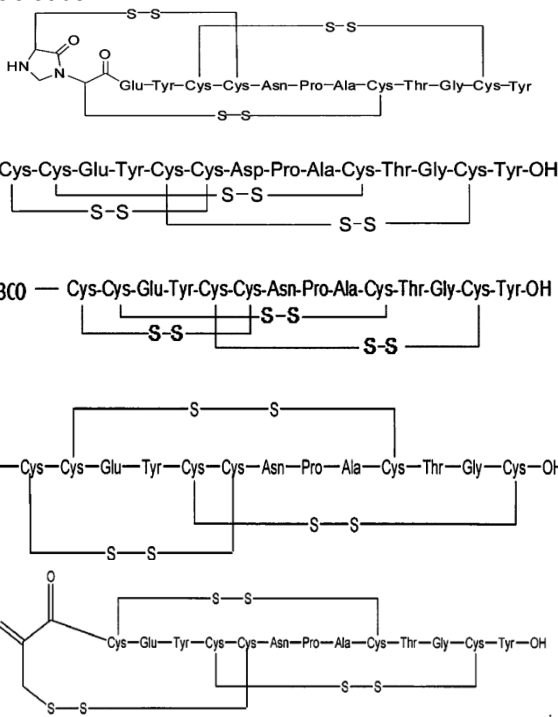
Las reivindicaciones dependientes 2-17 y 19 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

La reivindicación 18 consiste en *“La composición farmacéutica de cualquier reivindicación 1-17, que comprende, además, uno o más péptidos seleccionados de: ii. un péptido de hidrólisis (“Asp7”) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende la estructura de aminoácido de: (...)”* (Radicado 16172476 del 20 de septiembre de 2017).

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

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

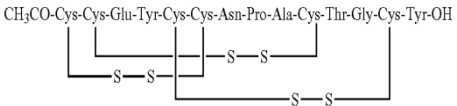
Características esenciales	D3
Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde la linaclotida presenta la siguiente estructura: 	Composición farmacéutica que comprende linaclotida  H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asp-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH CH3CO — Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH H-Cys-Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-OH Cys-Glu-Tyr-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys-Tyr-OH (Pág. 40, Rv. 2 y Pág. 47, Rv.24)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 18 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 18 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

La reivindicación 20 consiste en “Una composición de liberación retardada para uso en el tratamiento del dolor, en la que la composición comprende una tableta con revestimiento entérico, en donde la tableta comprende: linaclotida; Ca²⁺; histidina; y alcohol polivinílico (PVA)” (Radicado 16172476 del 20 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D2
Una tableta que comprende: Linaclotida Calcio Histidina Alcohol polivinílico	Composición farmacéutica en forma de tableta de liberación inmediata que comprende: Linaclotida  Cloruro de calcio dihidratado Histidina Alcohol Polivinílico

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

	(Pág. 40, Tabla 97)
--	---------------------

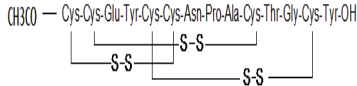
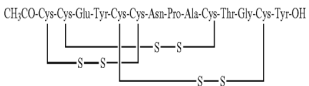
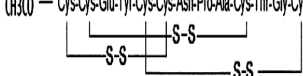
De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 20 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 20 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 21 consiste en “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” (Radicado 16172476 del 20 de septiembre de 2017).

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

Características esenciales	D2	D3
Una tableta que comprende:	Composición farmacéutica en forma de tableta que comprende: (Pág. 40, Tabla 97)	Composiciones que comprenden: (Págs. 41-43, Rvs. 2 y 13-15 y Pág. 46, Rv.24)
Linaclotida 	Linaclotida  (Pág. 40, Tabla 97)	Linaclotida 
Calcio	Cloruro de calcio dihidratado (Pág. 40, Tabla 97)	ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit) Opadry (Pág. 25, Párr.[000108])
Histidina	Histidina (Pág. 40, Tabla 97)	
Alcohol polivinílico	Alcohol Polivinílico (Pág. 40, Tabla 97)	
ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit)	No menciona	

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21 porque divulga composiciones de liberación inmediata que comprenden linaclotida, histidina y polivil alcohol (Pág. 40, Tabla 97).

La diferencia entre la composición, definida en la reivindicación 21 y la composición revelada en el documento D2 consiste en que la composición reclamada incluye ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit), mientras la composición divulgada en el documento D2 carece del mencionado excipiente.

El efecto que logra el incluir en la composición reclamada ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit) consiste en que el 100% de la linoclotida se libera al cabo de 3 horas a pH 6.0.

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar una composición de liberación inmediata que comprende linaclotida en una composición de liberación retardada”

Sin embargo, el documento D3 revela composiciones farmacéuticas de liberación controlada sostenida o retardada que comprenden diferentes sales farmacéuticas de la linaclotida y excipientes que controlan la liberación de la linaclotida recubiertas con ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit) y Opadry (Pág. 18, Párr. [00077], Pág. 22, Párr. [00094], Pág. 25, Párr.[000108], Pág. 28, Párr. [00131], Pág. 34, Párr. [00169], Págs. 41-43, Rvs. 2 y 13-15 y Pág. 46, Rv.24).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la sugerencia de cubrir tableta revelada en el documento D2 con metacrilato/ácido metacrílico de acuerdo con lo divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 21 de la solicitud.

Por lo anterior, la reivindicación 21 de acuerdo con lo divulgado en los documentos D2 y D3, carece de Nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 22-24 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	11019927 (WO2010019266)	1-17 y 19	Novedad
D2	US20110059903	20 21-24	Novedad Nivel inventivo
D3	WO2013025969	18 21-24	Novedad Nivel inventivo

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

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Oficio N° 15392

Ref. Expediente N° 16172476

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN
Revisado: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ