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 LABORATORIES HOLDINGS LIMITED.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN RETARDADA DE LINACLOTIDA"**.-Clase **A61K 9/16**.-Expediente número **16-172.476.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 31 de octubre de 2017 y a mi solicitud de plazo del 26 de enero de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **15392** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio, la Novedad y el Nivel Inventivo me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

3.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que remplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

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 claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se adicionó en las **reivindicaciones 1 y 20** información de las características de la invención, con el fin de definir de manera más clara la materia reclamada. Adicionalmente, se eliminó de estas reivindicaciones el término "*para su uso en el tratamiento del dolor*".

- ✓ Se eliminó el término "*una cantidad estabilizante*" de las **reivindicaciones 10, 13, 15**, con el fin de dar más claridad a dichas reivindicaciones.

- ✓ Se reemplazaron los términos relacionados con marcas registradas por la expresión "*agente antiadherente*" en las **reivindicaciones 6 y 20**, lo cual cuenta con pleno sustento en la descripción, específicamente en la página 61.

- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 3, 7, 24 y 27** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 4 a 6, 8 a 23, 25 y 26** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a las **reivindicaciones 3 a 23**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 23 reivindicaciones,** las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las composiciones de liberación retardada de linaclotida, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"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 los establecido en el artículo 14 de la D. 486 de 2000, por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Con respecto a esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones del capítulo reivindicatorio, en las cuales se eliminó el término "*para uso en el tratamiento del dolor*" por lo que la materia tal y como se reclama en dicho capítulo no puede ser interpretada de ninguna forma como materia no patentable. Por tanto, atentamente solicito que dicha objeción sea retirada.

- *"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."*

Al respecto de esta objeción, amablemente me permito manifestar mi desacuerdo, en vista que dichas expresiones hacen referencia a características funcionales de la invención tal como sale a relucir de los ejemplos de la descripción, y que no pretenden comprender soluciones alternativas en el presente o en el futuro. En este sentido la Guía de Examinación de Patentes expedida por ese Despacho establece que:

"*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*"

De esta manera, dichas características no solo son claras sino que resultan indispensables para entender la invención. Por tanto amablemente solicito que se dé por superada dicha objeción.

- *"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."*

A este respecto, atentamente me permito expresar mi desacuerdo con esta objeción, ya que un revestimiento, tal como se menciona en las nuevas reivindicaciones 3 y 21, es entendido por una persona versada en la materia como una capa física de una composición que puede ser definida claramente a partir de las enseñanzas de la descripción, por ejemplo en la página 7, en donde se listan los posibles componentes de dicho revestimiento.

Adicionalmente, me permito resaltar que en las nuevas reivindicaciones 4 y 5 (dependientes de la nueva reivindicación 3) se reclaman una lista de los posibles componentes del revestimiento reclamado, los cuales cuentan con sustento en la descripción.

Con base en lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas cuentan con total claridad, por lo que amablemente solicito que esta objeción sea reconsiderada.

- *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.*

Con respecto a esta objeción, respetuosamente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, del cual se ha eliminado toda referencia a marcas registradas de las reivindicaciones 6 y 22, y a su vez la reivindicación 7 ha sido eliminada. Así mismo, las reivindicaciones 6 y 22 reclaman ahora un agente antiadherente, el cual cuenta con pleno sustento en la descripción tal como se menciona en el punto anterior, por lo que solicito atentamente que dicha objeción sea dada por superada.

- *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.*

Al respecto de dicha objeción, me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se elimina el término "*una cantidad estabilizante"* con lo que ahora dichas reivindicaciones cuentan con total claridad junto con las enseñanzas de la descripción. Por lo tanto, respetuosamente solicitó que dicha objeción sea reconsiderada.

- *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.*

Con respecto a esta objeción, me permito referirme al capítulo reivindicatorio modificado, del cual se han eliminado las reivindicaciones 27 y 28. Adicionalmente, con respecto a la reivindicación 25, me permito aclarar que dicha reivindicación hace referencia a una característica funcional de la composición reclamada, al divulgar que dicha composición es capaz de conservarse hasta llegar a una ubicación definida del tracto digestivo luego de su administración, sin referirse a un método de tratamiento, sino a la estabilidad que dicha composición puede presentar.

Por lo tanto, amablemente solicito que esta reivindicación sea reconsiderada.

- *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 una razonable generalización de los ingredientes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.*

Con respecto a esta objeción, atentamente me remito al capítulo reivindicatorio modificado del cual se han eliminado las reivindicaciones 7 y 24, y así mismo, se ha eliminado de las reivindicaciones 6 y 22 actualmente presentadas los términos referentes a nombres comerciales.

Por otro lado, con respecto al término "*polímero protector*", amablemente me permito aclarar que es totalmente claro a la luz de las enseñanzas de la descripción, y que además debe entenderse con relación a la palabra que lo antecede, "*subrevestimiento"*, la cual permite entender el término objetado.

Por lo tanto, me permito resaltar que las reivindicaciones tal y como se presentan junto con el presente memorial reflejan una apropiada generalización de la materia reclamada, por lo que solicito amablemente que dicha objeción sea retirada.

En este sentido, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. NOVEDAD.

Adicionalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1, 18 y 20 carecen de novedad con respecto a las enseñanzas de los documentos D1, D3 y D2, respectivamente.

En este sentido, atentamente me refiero a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en el cual se modificaron las reivindicaciones 1 y 20 (nuevas reivindicaciones 1 y 18) de tal forma que ahora recitan respectivamente una composición y una tableta de liberación retardadas con las siguientes características:

(a) libera al menos el 80% de la linaclotida a un pH superior a 5 o 7; o
(b) libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon; o
(c) ambos (a) y (b).

Con base en estas características, es evidente que los componentes para las composiciones tal y como se reclaman en la presente invención garantizan que la liberación del principio activo sea retardada y que se dé bajo las condiciones especificadas, contrario a lo divulgado en los tres documentos citados.

Es así como en los documentos citados no se especifica o se muestran resultados de composiciones que sean de liberación retardada (D1 y D3) o se aclara que las composiciones divulgadas sean de liberación inmediata (D2).

Adicionalmente, en ninguno de los documentos citados se especifican las condiciones bajo las cuales se va a dar la liberación del principio activo en la composición reclamada, tales como un rango de pH específico o una ubicación en el tracto gastrointestinal para su liberación.

Ahora, refiriéndome específicamente a las composiciones, D1 no divulga que la concentración de linaclotida pueda ser inferior a 67,5µg (en la presente invención se reclaman concentraciones desde 25µg, nueva reivindicación 17). Por otro lado, D1 no divulga las mismas relaciones entre el catión y la amina primaria, pues divulga valores de 30:1 y 60:1 mientras que la presente invención divulga relaciones significativamente mayores de hasta 300:1 (líneas 17-29, página 12).

Caso similar ocurre con D2, en donde las cantidades de linaclotida que contiene la composición en forma de tableta son diferentes a las reclamadas (100-300µg en D2 con respecto a 25-600µg en la presente invención) y las relaciones entre el catión y la amina primaria difieren con los reportados en la presente invención (entre 1.5:1 y 5:1 en D2 con respecto a máximo 300:1 para la presente invención).

Adicionalmente, entre D3 y la reivindicación 18 el examinador sólo está teniendo en cuenta los péptidos divulgados para afectar la novedad. En este sentido, me permito aclarar que ésta es una aproximación errónea al estudio de patentabilidad, en vista que no se están teniendo en cuenta las características que se encuentran incorporadas en la reivindicación 18 por dependencia a la reivindicación 1, y tal como se mencionó anteriormente distinguen la invención del estado del arte previo.

En este sentido, y con base en todo lo anteriormente señalado, atentamente me permito aclarar que no sería correcto afirmar que las composiciones tal y como se divulgan en la presente invención se encuentran enseñadas de manera exacta a lo divulgado en los documentos.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documento citados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 21 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

En conexión con lo anterior, el Examinador inicialmente afirma que el documento D2 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 21 ya que divulga composiciones de liberación inmediata que comprenden linaclotida, histidina y polivinil alcohol.

En este sentido, el Examinador indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 21 y la composición divulgada en D2 consiste en que la primera incluye ácido metacrílico-acrilato de metilo, mientras la composición en D2 carece de este excipiente.

El examinador resalta entonces que la adición de este excipiente logra la liberación del 100% de linaclotida al cabo de 3 horas a pH 6, por lo que el problema técnico a resolver por la invención consiste en modificar una composición de liberación inmediata que comprende linaclotida en una composición de liberación retardada.

Es así como el examinador afirma que D3 revela composiciones de liberación controlada sostenida o retardada que comprenden sales de linaclotida y excipientes que controlan la liberación del principio activo recubiertas con ácido metacrílico-acrilato de metilo, y de esta forma, la persona versada en la materia se vería motivada a incluir las enseñanzas de D3 en la composición divulgada en D2, con la expectativa de llegar a la materia objeto de la reivindicación 21 de la presente solicitud.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito mencionar que, contrario a lo que afirma el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no consideraría obvio incluir las enseñanzas de D3 dentro de las de D2, con el fin de

obtener las composiciones de liberación retardada de linaclotida tal como se describen en la presente invención.

En este sentido, por favor tenga en cuenta que, incluso si D2 enseña la mayoría de los componentes de la composición reclamada, éste no sugiere modificar las proporciones de los componentes de la composición o adicionar el revestimiento de ácido metacrílico-acrilato de metilo y Opadry para obtener una composición tal como se reclama que la presente invención, y mucho menos que dichas modificaciones se realicen con el objetivo de obtener una composición de liberación retardada del linaclotida.

Por otro lado, me permito aclarar que D3 no describe la obtención de composiciones de liberación retardada de linaclotida mediante el uso del ácido metacrílico-acrilato de metilo y Opadry, como lo hace la materia reclamada en la presente invención.

En este orden de ideas, me permito señalar que dicho documento solamente hace mención de la posibilidad de obtener una composición de liberación retardada, y listando dentro de los posibles excipientes compuestos como ácido metacrílico-acrilato de metilo y Opadry, pero sin mostrar evidencia de cómo se pueden usar dichos excipientes en un revestimiento logrando la liberación retardada tal y como se reclamada en la presente invención. Adicionalmente, en D3 tampoco se describe cómo modificar las proporciones de los componentes de la composición para lograr que la liberación se dé como se describe en la presente invención, es decir, a) a un pH entre 5 y 7, b) en el tracto gastrointestinal inferior (íleon, íleon termina, colon), o c) ambos a) y b), y que dichas modificaciones o elección de excipientes específicos puedan ser ventajosos.

En este sentido, considero importante resaltar la importancia y los beneficios de obtener composiciones de liberación retardada que se liberan en el tracto gastrointestinal inferior, pues dichas composiciones son eficaces para el tratamiento del dolor, particularmente en pacientes que padecen un trastorno gastrointestinal. Además las composiciones de liberación retardada de linaclotida, al ser liberadas en el tracto gastrointestinal inferior, mejoran la eficacia del fármaco al permitir la liberación de altas dosis del mismo en el colon.

Hasta ahora, solo se han aprobado formulaciones de linaclotida en cápsula que resultan ser de liberación inmediata, las cuales se liberan en el tracto gastrointestinal superior y activan los receptores GC-C y la secreción de fluidos a lo largo del tracto gastrointestinal. Dichos fluidos someten la linaclotida a la digestión proteolítica, por lo que al momento de que el fármaco llega al tracto inferior éste ha perdido parcial o totalmente su capacidad de activar los receptores GC-C.

Con base en esto, es claro que las composiciones de liberación retardada descritas en la presente invención, que liberan la linaclotida parcialmente o en su totalidad en el tracto gastrointestinal inferior, producen una menor cantidad de fluidos que disminuyen la efectividad del fármaco y resultan más eficientes en el tratamiento de enfermedades y dolencias a nivel del tracto gastrointestinal inferior, tales como el intestino irritable con estreñimiento y el estreñimiento crónico idiopático.

Así pues es evidente, de acuerdo a los argumentos señalados anteriormente, que D2 y D3 no afectarían el nivel inventivo de la presente invención, puesto que una persona versada en la materia no se vería motivada a tomar las enseñanzas de dichos documentos, por separado o en conjunto, con el fin de obtener las composiciones de liberación retardada de linaclotida tal como las descritas en la presente solicitud y que presenten las ventajas anteriormente descritas.

Consideraciones finales:

En vista de todos los argumentos presentados a lo largo del presente memorial, es indiscutible que las enseñanzas de los **documentos D2 y D3 de ninguna manera conduciría a la persona versada en la materia a la obtención de composiciones de liberación retardada de linaclotida tal como se presentan en el capítulo reivindicatorio aquí presentado y que dicha liberación retardada presenta ventajas en cuanto a una mayor eficacia para el tratamiento del dolor en pacientes con problemas gastrointestinales**, y por lo tanto de ninguna manera puede afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° **15392**.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar composiciones de liberación retardada de linaclotida, que están plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones de liberación retardada de linaclotida que son objeto de la solicitud en estudio son novedosas y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **90 a 94** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **23 reivindicaciones.**

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215