

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2017/0005544**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**“TABLETA MULTICAPA DE DESINTEGRACIÓN ORAL, ESTABLE A LA LUZ,
QUE CONTIENE ROSUVASTATINA O UNA SAL DE CALCIO”** (Nuevo título)

Solicitante: **SHIONOGI & CO., LTD.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **5536** del 28 de junio de 2019, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por **2 reivindicaciones**, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- ✓ La reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la tableta multicapa tiene una estructura de tres capas que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo y capas externas que intercalan la capa de ingrediente activo. La base para esta modificación se puede encontrar en las reivindicaciones 3 y 4 originales. Como resultado de esta modificación, se han eliminado las reclamaciones pendientes 2-4.
- ✓ La reivindicación 1 también se ha modificado para especificar que el estabilizador de la luz es óxido férrico amarillo, y la sal inorgánica u óxido básico es óxido de magnesio. La base para esta modificación se puede encontrar en la reivindicación 16 original. Como resultado de esta modificación, se han eliminado las reivindicaciones 10 a 11.

- ✓ La reivindicación 1 también se ha modificado para especificar que el estabilizador de la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, y al menos una capa externa contiene el estabilizador de la luz. La base para esta modificación se puede encontrar en la reclamación 9 presentada originalmente. Como resultado de esta modificación, se han eliminado las antiguas reivindicaciones 5-9.
- ✓ La reivindicación 1 también se ha modificado para especificar que el contenido de la capa de ingrediente activo es del 20 al 80% en peso en función de la cantidad total de la tableta. La base para esta modificación se puede encontrar en el párrafo [0015] de la descripción de la presente solicitud, así:

[0015] En la presente descripción, se prefiere que la estructura de la preparación sea una tableta de múltiples capas... Además, la capa de ingrediente activo y la capa externa pueden contener un ingrediente activo adicional distinto de la rosuvastatina. **Un contenido de la capa de ingrediente activo es de 20 a 80% en peso**, preferiblemente de 30 a 70% en peso, más preferiblemente de 40 a 60% en peso con base en una cantidad total de la preparación...

Se solicita atentamente tener en cuenta las modificaciones, las cuales no introducen materia nueva.

2. Título

Indica el Examinador que el título "TABLETA MULTICAPA QUE CONTIENE FÁRMACO INESTABLE A LA LUZ" no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: "TABLETA MULTICAPA DE DESINTEGRACIÓN ORAL, ESTABLE A LA LUZ, QUE CONTIENE ROSUVASTATINA O UNA SAL DE CALCIO".

Siguiendo las recomendaciones del Examinador, el título de la solicitud se ha modificado así: **"TABLETA MULTICAPA DE DESINTEGRACIÓN ORAL, ESTABLE A LA LUZ, QUE CONTIENE ROSUVASTATINA O UNA SAL DE CALCIO"**.

3. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se ha mencionado previamente el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita al examinador tener en cuenta lo siguiente:

- 3.1. La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras porque el término "multicapa" no especifica la cantidad de capas de la tableta

La reivindicación 1 se ha modificado para especificar que la tableta multicapa tiene una estructura de tres capas que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo y capas externas que intercalan la capa de ingrediente activo. En consecuencia, se ha definido el número de capas en la tableta, superando la objeción.

- 3.2.** La reivindicación 1 no es concisa porque las definiciones “un estabilizador a la luz” y una “sal inorgánica o un óxido básico” son géneros funcionales,

La reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el estabilizador de la luz es óxido férrico amarillo y que la sal inorgánica u óxido básico es óxido de magnesio. Todos los ejemplos 1-9 descritos en la solicitud contienen óxido férrico amarillo y óxido de magnesio y, por lo tanto, la reivindicación 1 es concisa y está respaldada por la especificación. En consecuencia, la objeción se ve superada.

- 3.3.** Las reivindicaciones 1 y 2, solo tienen sustento para composiciones con tres capas al disminuir el porcentaje de sustancias relativas totales cuando se utiliza específicamente el estabilizador a la luz óxido férrico amarillo (0.06%, 0.09%), tanto en la capa en contacto con la rosuvastatina o su sal de calcio como en las capas externas.

Tal como se indicó en el punto 3.1., la reivindicación 1 se ha limitado a tres capas en consecuencia. Además, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar que el estabilizador de la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, y al menos una capa externa contiene el estabilizador de la luz, que está en línea con los Ejemplos 1-9 de la solicitud presentada (que contiene óxido de magnesio en la capa de ingrediente activo y óxido férrico amarillo en la capa de ingrediente activo y las capas externas). En consecuencia, la reivindicación 1 modificada es una generalización razonable de los ejemplos en la solicitud tal como se presentan.

Tal como se discutió en la respuesta a la acción oficial 11317, la tableta de múltiples capas de la presente invención proporciona una sorprendente estabilidad a la luz al ingrediente activo. En el párrafo [0089] de la solicitud presentada, se observa que una tableta de una capa de referencia que contiene 0.27% p/p de un estabilizador de la luz (óxido férrico amarillo) resultó en 4.86% de sustancias relativas cuando se sometió a la prueba de estabilidad a la luz (Tabla 6 de la solicitud presentada). En contraste, las tabletas de múltiples capas de la presente invención que contienen menos estabilizador de la luz (0.24% p/p de óxido férrico amarillo) que la tableta de una sola capa (ver Ejemplos 1-6) dieron como resultado un 0.68% -1.94% mucho más bajo de sustancias relativas cuando se someten a la prueba de estabilidad a la luz (Tabla 10 de la solicitud presentada). Los ejemplos 7-9 que contienen 0,08 - 0,24% p/p de óxido férrico amarillo también exhiben cantidades reducidas de sustancias relativas (3,37% -2,38%) en comparación con la tableta de capa única de referencia. En consecuencia, la estabilidad mejorada se ha demostrado con una variedad de cantidades de óxido férrico amarillo (0.08 - 0.24 p/p%) y una variedad de cantidades de óxido de magnesio (2.49 - 4.99 p/p%). Por lo tanto, sería una limitación indebida del alcance de la invención definir la cantidad de óxido férrico amarillo y óxido de magnesio en la tableta.

También se observa que los Ejemplos 1 y 4 no contienen ningún óxido de titanio pero aún exhiben una estabilidad sorprendente, por lo que no es necesario incorporar dióxido de titanio en la reivindicación 1.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta abril 11 de noviembre de 2014. Se ha citado los siguientes documentos:

- D3

Publicación:

WO2010030201 “Stable oral pharmaceutical composition containing a pharmaceutical acceptable salt of [(E) – 7 - [4- (4-fluorophenyl) – 6 – isopropyl -2-[methyl(methyl sulfonyl) amino] pyrimidine-5-yl] (3R, 5S) - 3,5 dihydroxyhept-6- enoic acid” Del 18/03/2010
- D4

Documento:

WO2012/057103 (JP2012144564) “Pharmaceutical composition” del 03/05/2012

5. Nivel inventivo

El examinador afirma que las reivindicaciones de las 1 a 13 no cumplen con el requisito de nivel inventivo con respecto al arte previo.

Como se discutió previamente, la tableta multicapa de la presente invención proporciona una sorprendente estabilidad a la luz al ingrediente activo. En el párrafo [0089] de la solicitud presentada, se observa que una tableta de una capa de referencia que contiene 0.27% p/p de un estabilizador de la luz (óxido férrico amarillo) resultó en 4.86% de sustancias relativas cuando se sometió a la prueba de estabilidad a la luz (Tabla 6 de la solicitud presentada).

[0082] [Tabla 6] (Unidad: %)

	Ejemplo 2 Comparativo	Ejemplo 4 de Referencia
Suma de cantidades de sustancia relativas	1 2 . 5 6	4 . 8 6

[0089] 13. **Resultados de la prueba de estabilidad a la luz**

La Suma a de las cantidades de sustancias relativas después de la irradiación a la luz se muestra en la Tabla 10. Como resultado, la cantidad de óxido férrico amarillo en las tabletas individuales del Ejemplo 4 de Referencia fue 0,27% p/p mientras que la cantidad total de óxido férrico amarillo en las tabletas multicapa de los Ejemplos 1 a 6 fueron de 0,24% p/p, y la Suma a de las cantidades de las sustancias relativas se pudo disminuir drásticamente en los Ejemplos a pesar de la menor cantidad de óxido férrico amarillo. Además, se reveló que la Suma a de las cantidades de sustancias relativas disminuye adicionalmente en las formulaciones que contienen óxido de titanio, aunque estas preparaciones ligeramente blanquearon la lengua o una cavidad oral cuando se tomaron.

En contraste, las tabletas de múltiples capas de la presente invención que contienen menos estabilizador de la luz (0.24% p/p de óxido férrico amarillo) que la tableta de una sola capa (ver Ejemplos 1-6) dieron como resultado un 0.68% -1.94% mucho más bajo de sustancias relativas cuando se someten a la prueba de estabilidad a la luz (Tabla 10 de la solicitud presentada).

[0090] [Tabla 10] (Unidad: %)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Suma de las cantidades de las sustancias relativas	1 . 9 4	0 . 9 2	0 . 6 8

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Suma de las cantidades de las sustancias relativas	1 . 8 7	0 . 9 4	0 . 7 0

Esta sorprendente estabilidad no podría haberse predicho a partir de la técnica anterior.

El documento D3 describe composiciones farmacéuticas orales de rosuvastatina cálcica que contiene óxido de magnesio en el núcleo (por ejemplo, Ejemplo 2). Los núcleos pueden estar recubiertos con Opadry II, que contiene óxido de hierro. Como se señaló en la línea 28, página 7 de D3, el recubrimiento representa aproximadamente el 3% del peso del núcleo de la tableta. Por lo tanto, existen al menos las siguientes diferencias entre la reivindicación 1 modificada y D3:

- 20 al 80% en peso basado en la cantidad total de la tableta, mientras que en D3 es aproximadamente el 97% en peso.
- En la reivindicación 1 enmendada, el estabilizador de la luz (es decir, óxido férrico amarillo) está contenido en la capa de ingrediente activo, así como en la capa externa.

No hay ninguna enseñanza o sugerencia en D3 que lleve a un experto en la materia a aumentar el peso del recubrimiento de la tableta de D3 y a cambiar la formulación de la tableta de D3 para dar como resultado una tableta de desintegración oral, según sea necesario, según la reivindicación 1. Además, el experto no podría haber predicho que la tableta multicapa de la reivindicación 1 daría como resultado la sorprendente estabilidad del ingrediente activo descrito anteriormente. Por consiguiente, la presente invención posee una etapa inventiva con respecto a la técnica anterior.

Por su parte, el documento D4 tampoco enseña una tableta recubierta con una capa de recubrimiento que forma al menos el 20% del peso de la tableta, o una tableta en la que el óxido férrico amarillo está contenido en la capa de ingrediente activo así como en la capa externa. D4 tampoco enseña la sorprendente estabilidad detallada anteriormente. Por consiguiente, la presente invención también es inventiva con respecto a D3 y D4.

En vista de lo anterior, un experto en la materia no habría tenido motivación alguna para llegar al objeto de la presente solicitud a parte de D3 y D4 solos o en combinación.

Por lo tanto, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dos (2) reivindicaciones.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/It
P4619
RESPUESTA AO 5536

Reivindicaciones

1. Una tableta multicapa de desintegración oral que comprende ácido (E)-7-[4- (4-fluorofenil)-6-isopropil-2- [metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5 dihidroxi-6-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, un estabilizador a la luz, y una sal inorgánica o un óxido básico, en donde estabilizador a la luz óxido férrico amarillo, en donde la sal inorgánica u óxido básico es óxido de magnesio;
en donde la tableta multicapa tiene una estructura de tres capas que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo y capas externas que intercalan la capa de ingrediente activo;
en donde el contenido de la capa de ingrediente activo es del 20 al 80% en peso basado en la cantidad total de la tableta; y
en donde el estabilizador de la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, y al menos una capa externa contiene el estabilizador de la luz.

2. La tableta multicapa de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino] Pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico.

Reivindicaciones

1. Una tableta multicapa de desintegración oral que comprende ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil (metilsulfonil) amino] pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5 dihidroxi-6-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, un estabilizador a la luz, y una sal inorgánica o un óxido básico, en donde estabilizador a la luz óxido férrico amarillo, en donde la sal inorgánica u óxido básico es óxido de magnesio; en donde la tableta multicapa tiene una estructura de tres capas que comprende una capa de ingrediente activo que contiene el ingrediente activo y capas externas que intercalan la capa de ingrediente activo; en donde el contenido de la capa de ingrediente activo es del 20 al 80% en peso basado en la cantidad total de la tableta; y en donde el estabilizador de la luz y la sal inorgánica o el óxido básico están contenidos en la capa de ingrediente activo, y al menos una capa externa contiene el estabilizador de la luz.
2. La tableta multicapa de desintegración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo es sal de calcio del ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino] Pirimidin-5-il]-(3R, 5S)-3,5-dihidroxi-6-heptenoico.