

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación controlada con menos efectos secundarios adversos, CARACTERIZADA PORQUE comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada,

en donde la capa de liberación inmediata comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en diacereína, reína, monoacetilreína y una sal farmacéuticamente aceptable de éstas; entre 30% y 95% en peso de un relleno; entre 0,1% y 20% en peso de un aglutinante; entre 0,1% y 20% en peso de un desintegrante; y entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata; y

la capa de liberación prolongada comprende entre 5% y 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en diacereína, reína, monoacetilreína y una sal farmacéuticamente aceptable de éstas; entre 1% y 60% en peso de un polímero de liberación controlada; entre 1% y 70% en peso de un relleno; y entre 0,01% y 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada,

donde la proporción en peso entre dicho compuesto en la capa de liberación inmediata y ese compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre 2:1 y 1:9;

en donde, cuando la formulación se administra a un sujeto, la formulación provee una concentración en plasma de reína por encima de 2,8 µg/ml por al menos 4 horas y en donde la cantidad total de dicho compuesto en la formulación de liberación controlada es de 75 mg a 100 mg.

2. La formulación según la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el polímero de liberación controlada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, goma guar, goma de

algarroba, acetato de polivinilo, polímeros de carboxivinilo con alcohol polivinílico, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, ácido algínico o sus derivados, polianhídridos, poliaminoácidos, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polivinil pirrolidona, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilamida, copolímeros de metacrilato de potasio/divinilbenceno, almidones o sus derivados, β -ciclodextrina, derivados de dextrina con cadenas lineales o ramificadas, etil celulosa, metil celulosa, copolímeros de ácido metacrílico, derivados de celulosa o cualquier combinación de éstos.

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. NC2017/0011722.**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA Y MÉTODOS QUE LAS UTILIZAN PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE”.**

Solicitantes: **TWI BIOTECHNOLOGY INC.**

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.785** del **12 de marzo de 2019**, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Nuevo pliego reivindicatorio

Se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por dos (2) reivindicaciones, en el cual la reivindicación 1 se modificó de manera tal de recitar los ingredientes específicos y las características farmacocinéticas (PK) de la formulación novedosa de la invención. Las modificaciones tienen sustento en la memoria descriptiva y reivindicaciones originales.

2. Claridad y Sustento

Las reivindicaciones modificadas son claras para una persona normalmente versada en la materia y se encuentran completamente sustentadas en la memoria descriptiva tal como fue originalmente presentada.

Contrario a lo afirmado por el Examinador, una persona normalmente versada en la materia sería completamente capaz de entender el alcance de las expresiones objetadas en vista del conocimiento general en el estado de la técnica y la presente divulgación.

3. Examen de patentabilidad: Novedad y Actividad Inventiva

Con respecto a la novedad y actividad inventiva de la invención reivindicada, el solicitante presenta los siguientes argumentos.

La invención se refiere al hallazgo sorprendente de que una formulación de diacereína de liberación controlada (CR), que contiene una capa de liberación prolongada (ER) y una capa de liberación inmediata (IR) se puede usar con éxito para disminuir los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes que lo necesitan. La clave de esta formulación reside en la combinación de una capa IR y una capa ER, en donde estas capas contienen la combinación de ingredientes y cantidades mencionadas en las reivindicaciones. Antes de esta invención, nadie había ideado una formulación de CR de diacereína. No hay nada en D1 o D2 que lleve a un experto en la técnica a creer que una formulación de diacereína, que contiene todos los ingredientes mencionados, cuando se administra a un sujeto que la necesita, proporcionará una concentración plasmática de reina por encima de $2,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ durante al menos 4 horas. Esta limitación farmacocinética recitada en la reivindicación 1 es patentable porque describe una propiedad de la composición reivindicada. Puede haber composiciones de liberación controlada con capas ER e IR que reduzcan los niveles sanguíneos de ácido úrico pero que no proporcionan una concentración plasmática de reina por encima de $2,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ durante al menos 4 horas.

Resultados Inesperados

Además, la solicitud contiene evidencia de resultados inesperados que respaldan aún más la actividad inventiva de las reivindicaciones. Como se explica en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, URAT1 (transportador de urato 1, gen SLC22A12) se ha asociado genéticamente con los niveles de urato y la inhibición de URAT1 puede disminuir el ácido úrico sérico. Los inventores sorprendentemente encontraron que la IC₅₀ de la reina en la inhibición de URAT1 es de $10 \mu\text{M}$, equivalente a aproximadamente $2.8 \mu\text{g} / \text{ml}$ (Figura 2), lo que significa que, para inhibir de manera eficiente a URAT1 y disminuir el ácido úrico sérico en consecuencia, es necesario alcanzar una concentración en plasma de reina superior a $2,8 \mu\text{g} / \text{ml}$.

Además, esta concentración debe mantenerse durante un período lo suficientemente largo como para ejercer el efecto del tratamiento. Como se muestra en el Ejemplo 4 y la Fig. 4 de la presente solicitud, el producto comercial de diacereína de liberación inmediata, Artrodar® (Tratamiento A), no redujo significativamente el ácido úrico en suero, posiblemente debido a que el período alcanzó una concentración de reina por encima de $2,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ es demasiado corto para proporcionar un efecto de disminución de urato (Ejemplo 3 y Figura 3). Sin embargo, la formulación de la presente invención proporciona una concentración en sangre de reina superior a $2,8 \mu\text{g} / \text{ml}$ durante al menos 4 horas, y por lo tanto puede disminuir efectivamente el ácido úrico en suero.

Por lo tanto, la actividad inventiva de las reivindicaciones radica en proporcionar una formulación que pueda alcanzar la concentración efectiva del tratamiento durante un período deseado. Ninguna de las técnicas anteriores citadas por el examinador menciona, sugiere o implica tal concentración y duración, y mucho menos una formulación que cumpla con este requisito. La formulación reivindicada también proporciona efectos secundarios adversos reducidos, efecto de alimentos reducido y mayor biodisponibilidad en comparación con el producto de diacereína comercial.

4. Conclusión

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

5. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, como se modifica el pliego reivindicatorio, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.
- Comprobante de solicitud de examen de patentabilidad

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

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

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/It

P4780



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2017/0011722 Recibo: 19-47102 Fecha: 11/06/2019	MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO CC: 39.779.654 Pago PSE No: 295098 CUS: 456338750
--	---

Patente PCT
FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,097,600	\$ 1,097,600
TOTAL					\$ 1,097,600