

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación retardada que comprende linaclotida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Ca^{2+} , histidina, y polivinil alcohol (PVA), en donde la composición comprende un revestimiento funcional o entérico, en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon, y en donde el revestimiento entérico se selecciona del grupo que consiste en 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.
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 cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende, además un revestimiento entérico y película o subrevestimiento de polímero protector.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde el revestimiento entérico comprende un agente antiadherente seleccionado de talco, sílice pirogénica, o una combinación de agua, monoestearato de glicerilo, trietilo, citrato, y polisorbato 80.
5. La composición de cualquier reivindicación 1-4, en donde la composición libera 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición comprende entre 0,01 y 30 % en peso de polivinil alcohol (PVA), con respecto al peso total de la composición.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la composición comprende (i) entre 0,01 y 30 % en peso de PVA, (ii) histidina en una relación molar de aminoácido a linaclotida entre 400:1 y 1:1, y (iii) Ca^{2+} en una relación molar de catión a linaclotida entre 300:1 y 1:1.

8. La composición de cualquier reivindicación 1-7, en donde la linaclotida 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.
9. La composición de liberación retardada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición comprende una tableta con revestimiento entérico, en donde la tableta comprende:
linaclotida;
 Ca^{2+} ;
histidina; y
alcohol polivinílico (PVA)
y en donde la tableta libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon.
10. La composición de la reivindicación 9, en donde el revestimiento entérico comprende un agente antiadherente se selecciona de talco, sílice pirogénica, o una combinación de agua, monoestearato de glicerilo, trietilo, citrato, y polisorbato 80.
11. La composición de las reivindicaciones 9 o 10, que comprende, además, un revestimiento entérico y una película o subrevestimiento de polímero protector.

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 del 19 de octubre de 2018 y a mi solicitud de plazo del 17 de enero de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12594** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio y el Nivel Inventivo de la presente solicitud 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 reemplaza 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 incluyó en la **reivindicación 1** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado los componentes que conforman el revestimiento entérico de la composición reclamada, los cuales cuentan con sustento en la reivindicación 4 actualmente presentada.
- ✓ Se reemplazó en las **reivindicaciones 5 y 12** actualmente presentadas las referencias a marcas comerciales por los componentes de dichos productos comerciales.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 4 y 11** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 5 a 10, 12 y 13** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a las **reivindicaciones 4 a 11**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 11 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, 6 y 10 no son claras, toda vez, que la liberación de linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon y el porcentaje de liberación corresponden con resultados alcanzar, los cuales 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 reemplazarlos por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de esos resultados."*

A este respecto, por favor note que la reivindicación 1 ha sido enmendada de tal forma que ahora menciona los compuestos que comprende el revestimiento entérico de las composiciones reclamadas, a los cuales se les atribuye la cualidad de liberación prolongada que presenta dichas composiciones.

Aunado a lo anterior y en relación con la expresión señalada, amablemente me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, teniendo en cuenta que la característica señalada como un resultado a alcanzar hace referencia a una característica funcional que le confiere un mejor entendimiento al objeto de la invención descrito en las reivindicaciones objetadas. Es así como la capacidad de liberación en una ubicación determinada del tracto digestivo de las composiciones de la invención hace alusión a una función que le da una ventaja a las composiciones sobre lo reportado en el arte previo.

Con base en lo anterior, me permito entonces resaltar que las reivindicaciones del capítulo reivindicatorio modificado cuentan con la suficiente claridad para describir la materia objeto de la presente solicitud, por lo que solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 4 y 11 no son claras, porque repiten materia de forma innecesarias, ya que ambas reclaman que la composición comprende como agente de revestimiento entérico polímeros 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. Se sugiere que se incluya la información necesaria para que la reivindicación sea clara."*

En relación con esta objeción, por favor note que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado, por lo que esta objeción queda completamente superada.

- *"Las reivindicaciones 5 y 12 no son claras, porque hacen referencia a las marcas comerciales Aerosil® 200 y PlasAcrylTM, por tanto, estas referencias no definen al producto, porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo, aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere que se incluya la información necesaria para que la reivindicación sea clara."*

Al respecto de esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en el cual se han reemplazado las referencias a marcas registradas por los componentes de dichos productos. En este sentido, dichas reivindicaciones son suficientemente claras, por lo que amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 5 y 12 no son claras, porque repiten materia de forma innecesarias, ya que ambas reclaman un agente antiadherente seleccionado de talco, o Aerosil® 200 o, PlasAcrylTM. Se sugiere que se incluya la información necesaria para que la reivindicación sea clara."*

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, teniendo en cuenta que dichas reivindicaciones no repiten materia de forma innecesaria. Por favor note que estas reivindicaciones dependen de reivindicaciones diferentes, por lo que se entiende que la característica que reclaman (posibles agentes antiadherentes de las composiciones de la invención) solo aplica para algunas de las modalidades preferentes de la invención, por lo tanto, se hacen necesarias dos reivindicaciones separadas para dar más claridad a las modalidades de interés.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 13 no es clara, porque no define cual es el agente que conforma la película o subrevestimiento de polímero protector. Se sugiere que se incluya la información necesaria para que la reivindicación sea clara."*

En vista de esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde la reivindicación 1, de la cual la reivindicación 13 depende indirectamente, ahora incluye información relacionada con componentes de los revestimientos presentes en la invención.

Por lo tanto, dicha reivindicación cuenta con la suficiente claridad tal y como se encuentra redactada, por lo que solicito que se reconsidere la objeción al respecto de la misma.

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. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos D3 (WO2013025969) y D5 (WO2012021715).

En conexión con lo anterior, el Examinador inicialmente afirma que el documento D5 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 ya que divulga formas sólidas que comprenden linaclotida, isomaltosa, histidina, cloruro de calcio y polivinilalcohol, en donde la diferencia entre la tableta definida en la reivindicación 1 y las formas sólidas de D5 consiste en que la tableta de la invención incluye una capa de revestimiento de copolímeros del ácido metacrílico-acrilato de metilo, la cual es de liberación prolongada.

En este sentido, el examinador establece que el efecto técnico alcanzado con la introducción de la capa de revestimiento entérico a la tableta es una liberación del 100% luego de 4 horas y que el nivel del fármaco se mantenga por una hora más, por lo que el problema técnico que resuelve la presente invención sería proporcionar una composición de linaclotida de liberación retardada.

No obstante, el documento D3 ya enseña composiciones de liberación controlada, sostenida o retardada para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales que comprenden diferentes sales farmacéuticas de linaclotida y excipientes que controlan la liberación del mismo.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona experta en la técnica tendría la sugerencia de cubrir la perla revelada en el documento D5 con copolímeros metacrilato de metilo/ácido metacrílico de acuerdo con las enseñanzas de D3, para llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo que ésta se consideraría obvia y, por ende, no tendría nivel inventivo.

Asimismo, y en vista que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no adicionan ninguna característica inventiva adicional a la materia reivindicada, también carecerían de nivel inventivo a la luz de los documentos citados.

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 combinar las enseñanzas de D3 junto con las de D5 para llegar a las composiciones de liberación retardada de linaclotida tal como se describen en la presente invención.

En relación con los argumentos proporcionados por el examinador, me permito entonces resaltar que la persona versada en la materia no tendría suficiente motivación en el documento D3 para modificar la composición divulgada por D5 a fin de obtener la composición farmacéutica de liberación retardada reclamada con los efectos técnicos inesperados y sorprendentes que ésta presenta, los cuales no se limitan únicamente a un aumento en el tiempo de liberación de la linaclotida.

Es así como me permito indicar en primer lugar que la reivindicación 1 del capítulo modificado ha sido enmendada de tal forma que menciona los compuestos que conforman el revestimiento entérico de la composición de la invención, los cuales permiten que la composición libere la linaclotida en el íleon, íleon terminal o en el colon.

Con dicha capacidad de liberación en un lugar determinado del tracto gastrointestinal (GI), y tal como se mencionó en respuesta al concepto técnico anterior, el solicitante ha descubierto que las composiciones de liberación retardada de linaclotida que se dirigen al tracto GI inferior (por ejemplo, íleon, íleon terminal o colon) disminuyen los efectos secundarios no deseados y mejoran la eficacia de la linaclotida para aliviar el dolor.

Tal como se menciona en el último párrafo de la página 2 de la descripción, la linaclotida de liberación inmediata activa los receptores de la guanilato ciclasa C (GC-C) en el tracto GI superior, lo que conlleva a un aumento en la cantidad de fluido intestinal. Asimismo, la página 3 de la descripción menciona que un problema que enfrenta el tratamiento del dolor visceral con linaclotida de liberación inmediata es que gran parte de la linaclotida se degrada antes de llegar al colon distal debido al ambiente reductor que presenta el tracto GI.

Con base en lo anterior, es evidente que las composiciones de liberación retardada de la invención, al liberar solamente una pequeña cantidad de linaclotida en el tracto GI superior, logran impedir total o parcialmente la activación de la GC-C, con lo que se evita o reduce la secreción de fluidos intestinales. En consecuencia de lo anterior, se encuentra que las composiciones de liberación retardada ventajosamente tienen una menor incidencia de eventos adversos (tales como diarrea) que las formas de dosificación de liberación inmediata de linaclotida.

Además, la liberación retardada evita la rápida degradación del fármaco y un mayor alcance del mismo en el tracto GI, por lo que dichas composiciones sorpresivamente tienen una mayor capacidad de tratar el dolor.

Por lo tanto, e incluso si el documento D3 sugiere de manera general que se pueden producir composiciones de linaclotida de liberación retardada, éste no proporciona alguna motivación que lleve a la persona versada en la materia a desarrollar dicha composición más que como una mera alternativa al desarrollo de una composición de liberación inmediata. De hecho, el documento D3 se enfoca en el estudio de diferentes péptidos útiles en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales y composiciones que los comprenden, sin contemplar el hecho que el tipo de liberación, y más específicamente el sitio donde ocurre la liberación del compuesto activo de interés, pueda influir en la actividad del mismo o los efectos adversos que éste pueda ocasionar.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar que la afirmación del examinador en la que establece que *“el documento D3 revela composiciones de liberación controlada que comprenden linaclotida recubierta”* es incorrecta, ya que el documento D3 no desarrolla composiciones de linaclotida específicas, y mucho menos composiciones de liberación controlada. La mención que hace dicho documento de los posibles componentes que comprenden los revestimientos para una composición es muy general, y tampoco especifica que dichos componentes se puedan usar para una composición de liberación inmediata o retardada.

En este orden de ideas, la persona versada en la materia no encontraría suficiente motivación en el documento D3 para modificar una composición de linaclotida como la divulgada por el documento D5, y con esto lograr una composición que trate de manera más eficaz el dolor, y que además disminuya la incidencia de efectos adversos como diarrea.

La única forma en la que la persona versada en la materia pensaría que se puede obtener las composiciones de la presente invención a partir de los documentos citados, sería si éste conociera la presente invención de antemano. Por lo tanto, es evidente que el examinador está realizando un análisis retrospectivo de la presente solicitud, el cual no es aceptable para evaluar el nivel inventivo de una solicitud de acuerdo con la legislación vigente.

Por lo tanto, no es correcto por parte del examinador afirmar que la persona versada en la materia encontraría la motivación suficiente a partir de los documentos citados para llegar a la composición de liberación retardada reclamada en la presente solicitud con todas y cada una de sus características técnicas esenciales y las ventajas técnicas obtenidas.

Consideraciones finales:

En vista de todos los argumentos presentados a lo largo del presente memorial, es indiscutible que las enseñanzas de los **documentos D3 y D5 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 modificado y que dicha liberación retardada presente las sorprendentes ventajas antes mencionadas**, y por lo tanto de ninguna manera pueden 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 D3 y D5, cumpliendo por lo tanto a cabalidad

con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **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 soportadas 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.

6. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **90 y 91** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **11 reivindicaciones**.

7. 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

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

notificacionespatentes@lloredacamacho.com