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, y en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon.

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 se selecciona 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), 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.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde el revestimiento entérico comprende un agente antiadherente seleccionado de talco, Aerosil® 200 o PlasAcryl™.

6. La composición de cualquier reivindicación 1-5, en donde la composición libera 80 % de la linaclotida a un pH mayor que 5 o 7.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición comprende entre 0,01 y 30 % en peso de polivinil alcohol (PVA), con respecto al peso total de la composición.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, 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.

9. La composición de cualquier reivindicación 1-8, 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.

10. 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.

11. La composición de la reivindicación 10, 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.

12. La composición de las reivindicaciones 10 u 11, en donde el revestimiento entérico comprende un agente antiadherente se selecciona de talco, Aerosil® 200 o PlasAcryl™.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 10-12, 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 22 de mayo de 2018 y a mi solicitud de plazo del 14 de agosto de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **6200** 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 modificó la **reivindicación 1** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que ahora especifica excipientes de la composición de liberación retardada reclamada. Además, se especificó que la composición libera

linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon. Dicha modificación cuenta con sustento, por ejemplo, en las reivindicaciones 7, 10 y 14 actualmente presentadas.

- ✓ Se enmendaron las **reivindicaciones 9, 15 y 18** actualmente presentadas de acuerdo con la modificación realizada sobre la reivindicación 1.

- ✓ Se especificaron en las **reivindicaciones 5 y 20** actualmente presentadas los posibles agentes antiadherentes que la composición reclamada puede comprender, los cuales tienen sustento, por ejemplo, en el ejemplo 13 y el párrafo [000154] de la descripción en PCT.

- ✓ Se eliminó de la **reivindicación 6** la expresión "*al menos*" para dar mayor claridad a la materia reclamada.

- ✓ Se modificó la **reivindicación 18** actualmente presentada, de tal forma que ahora es dependiente de la reivindicación 1.

- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 7, 8, 10 a 14, 16, 22 y 23** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 9, 15, y 17 a 21** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a las **reivindicaciones 7 a 13**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 13 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:

- *"La reivindicación 1 no es clara, comoquiera que no incluye todas las características esenciales de la invención las cuales definen la invención y la hacen diferente del estado de la técnica y, por lo tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención. Se sugiere incluir las características técnicas que definen la invención."*

Con respecto a esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se incluye en la reivindicación

1 la información relacionada con los excipientes de la composición reclamada, asimismo, se especifica que la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon.

Con base en esta modificación, me permito resaltar que dicha reivindicación ahora describe la composición por sus características técnicas, por lo que contaría con la suficiente claridad para definir y diferenciar la invención del estado de la técnica, por lo que amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 1-2, 6-7, 18 y 22-23 no son claras, porque incluyen resultados alcanzados como el pH y el porcentaje y sitio de liberación de linaclotida y estos no definen a la composición farmacéutica reclamada, puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a esos resultados. Se sugiere reemplazarlos por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de esos resultados."*

En relación con estas objeciones, en primer lugar me permito aclarar que las reivindicaciones 7, 22 y 23 han sido eliminadas del capítulo presentado junto con este memorial. A su vez, las reivindicaciones 1 y 18 actualmente presentadas (reivindicaciones 1 y 10 del capítulo modificado) fueron enmendadas de tal forma que ahora definen la materia a reclamar por sus características técnicas esenciales como son los excipientes.

Por otra parte, y con respecto a las características relacionadas con el pH y el sitio de liberación de la composición, me permito señalar que estas dan información adicional a la materia reclamadas relacionadas con la funcionalidad de la composición de liberación retardada de la invención. Es así como el pH y el sitio de liberación son condiciones que requiere la composición para desarrollar su función de liberar linaclotida.

Con base en estos argumentos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con la suficiente claridad para reclamar la composición de liberación retardada descrita, por lo que amablemente solicito que se reconsidere esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 1 y 18 no son claras, porque repiten materia de forma innecesaria, se sugiere incluir en una sola reivindicación independiente todas las características esenciales, estructurales y funcionales y en reivindicaciones dependientes modalidades preferentes."*

Al respecto de esta objeción, me permito indicar que la reivindicación 18 (reivindicación 10 del capítulo modificado) actualmente ahora es dependiente de la reivindicación 1, por lo que dicha reivindicación corresponde a una modalidad preferente de la reivindicación 1. Por lo tanto, atentamente solicito dar por superada esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 5 y 20 no son claras porque no definen el agente antiadherente. Se sugiere incluirlo."*

  En vista de esta objeción, me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde estas reivindicaciones enuncian los posibles agentes antiadherentes que la composición puede presentar, los cuales cuentan con pleno sustento en la descripción. En consecuencia, dichas reivindicaciones contarían con la suficiente claridad, por lo que amablemente solicito dar por superada esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 6 y 16 no son claras, porque las expresiones 'al menos' y 'uno o más' precediendo una característica no son limitativas, porque hacen opcional a la misma y no precisan el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir expresiones concretas de acuerdo con los ejemplos sustentados."*

  En relación con esta objeción, me permito señalar que las expresiones objetadas ya no figuran en el capítulo reivindicatorio modificado, por lo que la objeción queda completamente superada.

- *"Las reivindicaciones 1, 3-5, 8-15, 17 y 19-21 no están sustentadas comoquiera dentro de la memoria descriptiva"*

  Con relación a esta objeción, en primer lugar me permito aclarar que la materia de las reivindicaciones 1, 5 y 20 ha sido limitada de tal forma que ahora reclama componentes de la composición que cuentan con pleno sustento en la descripción, por ejemplo, en los párrafos [00017], [00080], [000154], [000160]-[000161]; y el ejemplo 13 de la descripción en PCT.

  Aunado a lo anterior, las reivindicaciones dependientes 3, 4, 8 a 15, 17, 19 y 21 se refieren a modalidades preferentes de la respectiva reivindicación independiente, por lo que también se encuentran sustentadas por los párrafos anteriormente enunciados. Por tanto, atentamente solicito que dicha objeción sea reconsiderada.

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 y 16 carecen de novedad con respecto a las enseñanzas de los documentos D1 (11019927) y D3 (WO2013025969), respectivamente.

En este sentido, en primer lugar me permito mencionar que la reivindicación 16 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por otro lado, atentamente me refiero a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en el cual se modificó la reivindicación 1 de tal forma que ahora recita una composición de liberación retardada que comprende linaclotida, Ca^{2+}, histidina y polivinil alcohol (PVA), en donde la composición libera linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon.

Con base en esta modificación, me permito entonces aclarar que el documento D1 no divulga los componentes de la composición tal y como se reclaman en la presente invención, en vista a que dicho documento no menciona que la composición de liberación retardada no enseña dentro de sus componentes calcio, histidina y PVA. Asimismo, tampoco enseña que la composición sea de liberación retardada, y mucho menos que esté dirigida a la liberación de linaclotida en el íleon, íleon terminal o colon específicamente; es así como la composición reclamada por D1 no hace alusión en ningún momento a que se necesiten las condiciones que el tracto digestivo referenciado presenta para lograr que la liberación de linaclotida sea de forma retardada.

En consecuencia, atentamente me permito aclarar que no sería correcto afirmar que la composición tal y como se divulga en la reivindicación 1 modificada y sus dependientes se encuentra enseñada de manera exacta en la divulgación del documento D1, y por lo tanto, esta composición sería novedosa a la luz del documento citado.

En este sentido, 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 18 y sus dependientes 19 a 23 carecerían de altura inventiva con respecto a las

enseñanzas de los documentos D2 (US20110059903), D3 (WO2013025969), D4 (WO2011020054) y D5 (WO2012021715).

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 18 ya que divulga composiciones de liberación inmediata que comprenden linaclotida, calcio cloruro dihidrato, histidina y polivinil alcohol. Asimismo, los documentos D4 y D5 son los más cercanos a la divulgación de la reivindicación 19 porque describen tabletas que comprenden linaclotida, cloruro de calcio dihidrato, L-leucina (D4) o histidina (D5) e hidroxipropilmetilcelulosa

En este sentido, el examinador establece que el efecto técnico, causado por las diferencias mencionadas anteriormente entre D2 y la reivindicación 18 y entre D4/D5 y la reivindicación 19, es que el 100% de la linaclotida se libera después de 4 horas y se mantiene dicho nivel hasta por una hora más con la composición de la presente invención.

Por otro lado, el examinador asegura que el documento D3 describe composiciones farmacéuticas de liberación controlada, sostenida o retardada que comprenden diferentes sales farmacéuticas de linaclotida y excipientes que controlan la liberación de linaclotida como el ácido metacrílico-acrilato de metilo (Eudragit) y Opadry.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona experta en la técnica tendría la sugerencia de cubrir la tableta descrita en los documentos D2 y D4/D5 con metacrilato de metilo/ácido metacrílico de acuerdo con las enseñanzas de D3, para llegar al objeto de las reivindicaciones 18 y 19, respectivamente.

Por ende, el examinador concluye que las reivindicaciones 18 y 19 se consideran obvias y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo; y considerando que las reivindicaciones dependientes 20 a 23 no adicionan ninguna característica inventiva adicional a la materia reivindicada, también carecían 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 D2 para llegar a la materia de la reivindicación 18, así como tampoco combinar las enseñanzas de D3 y D4/D5 para obtener la materia de la reivindicación 19, y con esto llegar a las composiciones de liberación retardada de linaclotida tal como se describen en la presente invención.

En primer lugar, me permito aclarar que la reivindicación 18 (reivindicación 10 del capítulo modificado) ahora es dependiente de la reivindicación 1 la cual, tal como se argumentó anteriormente, es novedosa y cumple con los requisitos de patentabilidad necesarios para otorgarle el privilegio de patente.

Aunado a lo anterior y con respecto a los documentos citados, me permito resaltar que la persona versada en la materia no tendría suficiente motivación para combinar las enseñanzas de los documentos citados de la manera anteriormente señalada, con el objetivo de obtener una composición farmacéutica de liberación retardada como la reclamada con los efectos técnicos inesperados y sorprendentes que ésta presenta.

Es así como el solicitante ha descubierto inesperada y sorprendentemente que las composiciones de liberación retardada de linaclotida que se dirigen al GI inferior (por ejemplo, íleon, íleon terminal o colon) mejoran la eficacia de la linaclotida para aliviar el dolor. Estas composiciones de liberación retardada de linaclotida liberan linaclotida predominantemente en el tracto gastrointestinal (GI) inferior sin liberar ni siquiera un pequeño porcentaje de linaclotida en el estómago y el GI superior. Como resultado, las composiciones de liberación retardada no provocan o reducen la secreción total de fluido intestinal al no activar los receptores de guanilato ciclasa C (GC-C) en el GI superior.

Las composiciones de la invención además tienen la capacidad de modular de manera dirigida la señalización sensorial del dolor en el GI inferior. Ventajosamente, esta liberación dirigida de linaclotida al GI inferior también causa incidencias más bajas de eventos adversos (tales como diarrea) que las formas de dosificación de liberación inmediata de linaclotida.

Por lo tanto, si bien es cierto que los documentos citados enseñan aleatoriamente algunas de las características de la presente invención, ninguno de los documentos citados enseñan o sugieren las composiciones farmacéuticas retardadas dirigidas específicamente al tracto gastrointestinal inferior del paciente con un agonista del receptor de GC-C, como lo es la linaclotida, para el tratamiento del dolor con las ventajas técnicas que la presente invención divulga. Por el contrario, la técnica anterior describe composiciones de liberación inmediata del linaclotida que no son intrínsecamente capaces de disminuir la secreción total de fluidos por activación selectiva en el tracto gastrointestinal inferior o reducir la motilidad gastrointestinal, que conlleven a disminuir la incidencia de efectos adversos o diarrea.

Por ejemplo, D2 y D5 describen composiciones de linaclotida sin dar información de ventajas técnicas además de tratar desordenes gastrointestinales (D2) o de presentar una estabilidad mejorada (D5), mientras que D4 describe un método para disminuir el efecto farmacocinético de un polipéptido agonista del receptor GC-C, que se enfoca en la administración de una composición con linaclotida a un paciente a determinados tiempos,

sin profundizar en la composición empleada en el método o cómo ésta puede ser optimizada para obtener beneficios adicionales.

A su vez, el documento D3 divulga composiciones y métodos para tratar problemas gastrointestinales, enfocándose en la posibilidad de modificar los péptidos de la composición para que éstos se unan a GC-C, enunciando una gran posibilidad de excipientes para la composición, sin insinuar que la selección específica de algunos de éstos conlleven a la obtención de una composición como la reclamada con los efectos técnicos descritos.

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 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 D2 a 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 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 a D5, 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° **6200**.

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 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.

8. 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 **13 reivindicaciones.**

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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