

P-15502

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0005842**Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB & ARDEA BIOSCIENCES INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ASTRAZENECA AB, domiciliada en Södertälje, Suecia, y de la sociedad ARDEA BIOSCIENCES INC., domiciliada en San Diego, California, Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **3420** notificado electrónicamente el 16 de marzo de 2021, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 10 de junio de 2021, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de quince (15) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular, en el nuevo capítulo reivindicatorio se ha modificado la reivindicación 1 con el propósito de hacer claridad en que el objeto de la invención es una composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas y para corregir el término "polimetilcelulosa".

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas

siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de claridad planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTIPARTICULADA EN CAPAS QUE COMPRENDE UN NÚCLEO INERTE, UN INHIBIDOR DE URAT 1 Y UNA CAPA DE LIBERACIÓN MODIFICADA”

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene un número de cláusulas igual que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

4. Claridad de las nuevas reivindicaciones

Los solicitantes manifiestan que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio queda subsanada la objeción de claridad, de modo tal que es posible afirmar que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Nivel inventivo

El examinador considera en su concepto técnico que la composición farmacéutica de la antigua reivindicación 1, la cual consiste en *"Una composición farmacéutica de*

liberación modificada (...)", carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento **US2014/0256748**, titulado "*3,4-Di-substituted pyridine compound, methods of using and compositions comprising the same*" (**D1**), en combinación con las enseñanzas del documento **UY33803**, titulado "*Formas de dosificación de liberación modificada novedosas de inhibidor de xantina oxidorreductasa o inhibidores de xantina oxidasa*" (**D2**), siendo **D1** considerado como el arte previo más cercano a la invención reivindicada.

En particular, el examinador considera que la diferencia entre la composición definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada del documento **D1** consiste en el desarrollo de multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada alrededor de un núcleo inerte, el cual resulta en el efecto de proporcionar un perfil de liberación modificada del fármaco.

Sin embargo, el examinador considera que el desarrollo de multiparticulados que disponen el fármaco y los excipientes de manera estratificada alrededor de un núcleo inerte para proporcionar un perfil de liberación modificada del fármaco ya está divulgado en el documento **D2** que se refiere a pequeñas partículas o perlas de liberación modificada que comprenden (pág. 71, lín. 21 a 24), de 20% a 50 % de un núcleo inerte (pág. 84, lín. 21 a 26), formado por un azúcar y celulosa microcristalina (pág. 72, lín. 24 y 25), de 5% a 40 % de un inhibidor de xantina oxidorreductasa o xantina oxidasa (pág. 84, lín. 21 a 26), tal como alopurinol y oxipurinol (pág. 1, lín. 1 a 3) y 10% a 50 % de un polímero de liberación controlada (pág. 84, lín. 21 a 26), que va adherido al activo farmacéutico y distal al núcleo (pág. 74, lín. 3 y 4), los ejemplos de polímeros de liberación controlada son: etilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y combinaciones de hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona (pág. 77, lín 26 y 27; pág. 78, lín. 1, 2, 22 y 24). Adicionalmente, el examinador señala que el documento **D2** enseña que, en los estudios farmacocinéticos se determinó que el mantenimiento de niveles del fármaco febuxostat por encima de 100 nm/mL dio como resultado 80 % o más de inhibición de los niveles de ácido úrico, por lo que se desarrollaron una variedad de formulaciones de febuxostat de liberación prolongada (pág. 20, lín. 4 a 16).

En respuesta a los argumentos presentados con la solicitud anterior, el examinador también indica que *"el documento D2 refiere composiciones utilizadas en la reducción ácido úrico en sangre, enseñando que es más eficaz una formulación de pequeñas partículas que liberan el fármaco de manera prolongada y que está comprendida por un núcleo inerte, una capa del fármaco y un polímero, esto directamente sugiere el desarrollo de formulaciones de liberación prolongada para mejorar la eficacia de los*

fármacos en la disminución de ácido úrico en sangre, que es el objeto de la presente invención, por lo tanto se considera la falta de nivel inventivo también en las presentes reivindicaciones."

Así mismo, el examinador indica que las antiguas reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la antigua reivindicación 1, por lo cual concluye que el documento **D1** en combinación con **D2** afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15.

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni mucho menos hacen evidentes las ventajas técnicas de la composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas reivindicada por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

Como primera medida, respetuosamente deseamos manifestar que el análisis del examinador subestima el efecto logrado por la composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas reivindicada por la presente solicitud. Como se indica en la página 4, líneas 3-5 de la publicación de la solicitud PCT/EP2016/080111 sobre la cual la presente solicitud reclama prioridad (véase la página 7, líneas 2 a 5 de la descripción presentada con el radicado NC2018/0005842 del 6 de junio 2018),

*"Las formulaciones particulares de la invención pueden proporcionar características favorables, por ejemplo en lo que respecta a la biodisponibilidad y otros comportamientos farmacocinéticos, **incluso en presencia de una ingesta de alimentos.**" (énfasis añadido).*

La composición divulgada por la presente solicitud presenta al menos dos efectos importantes asociados con la formulación multiparticulada en capas reivindicada:

Efecto 1: Un ensayo clínico de fase I en humanos demostró que la formulación multiparticulada en capas reivindicada de ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico (verinurad) no mostró significativo efecto alimenticio, mientras que tanto una formulación comprimida de verinurad de liberación inmediata como una formulación comprimida de verinurad liberación modificada mostraron un efecto alimenticio significativo. Como se muestra en la Tabla 12 y se explica en el Ejemplo 20, el ensayo clínico de Fase I mostró que las formulaciones de gránulos como las reivindicadas de 5 horas, 8 horas y 15 horas no mostraron un efecto alimentario significativo, es decir, la relación de efecto alimentario de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} está cerca de 100% para las formulaciones de pellets (véanse las columnas 5y 6 de la Tabla 12). En cambio, la formulación MR4 (una tableta de verinurad de liberación modificada preparada por compresión - véase el Ejemplo 5) y la tableta IR (una tableta de verinurad de liberación inmediata preparada por compresión - véase el Ejemplo 1) mostraron efectos alimentarios significativos cuando se compararon los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} con alimentos y en ayunas.

Efecto 2: Se observó una exposición mejorada a verinurad con la formulación multiparticulada en capas de verinurad como la reivindicada en comparación con una tableta de verinurad de liberación modificada preparada por compresión. Como se muestra en la tabla de la página 68, líneas 3 a 5 de la publicación de la solicitud PCT/EP2016/080111 (véase la página 142, líneas 8 a 10 de la descripción presentada con el radicado NC2018/0005842 del 6 de junio 2018),

"La exposición de la formulación de gránulos de 5 horas a una dosis de 5 mg fue similar a la observada con una dosis de 10 mg de la formulación MR4."

Es sorprendente que la formulación multiparticulada en capas reivindicada proporcione niveles de exposición de agente similares a los de la composición de MR4 a una dosis de agente reducida (5 mg en lugar de 10 mg). Las formulaciones de gránulos de 5 horas, 8 horas y 15 horas como las reivindicadas también mostraron una reducción

aumentada de ácido úrico en suero (sUA) en relación con la composición de MR4 a la misma dosis de agente o una dosis reducida.

Por consiguiente, el efecto de la formulación multiparticulada en capas reivindicada es que la formulación no tiene un efecto alimenticio significativo tras la dosificación y que permite una exposición mejorada del fármaco (verinurad) tras la dosificación. Por tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es proporcionar una formulación de verinurad sin efecto alimentario significativo y una mejor exposición del fármaco.

Partiendo de las formulaciones enseñadas en el documento D1 y buscando resolver el problema técnico anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia no habría estado motivada a seguir las enseñanzas del documento D2 ya que el documento D2 se encuentra dirigido a un propósito diferente. El documento D2 logra una concentración crítica mínima de un fármaco diferente mezclando diferentes proporciones de perlas de liberación inmediata y de liberación retardada/controlada (véanse los Ejemplos del documento D2). Sin embargo, el documento D2 no enseña que cualquier perla dé como resultado un efecto alimenticio mejorado o una exposición mejorada con respecto a una tableta comprimida de liberación inmediata/liberación modificada. Por consiguiente, al buscar resolver el problema técnico anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia no estaría motivada a seguir las enseñanzas del documento D2 y no podría llegar a la composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de la presente solicitud porque el documento D2 no enseña que la composición descrita pueda reducir el efecto alimenticio o proporcionar un aumento en la exposición.

Adicionalmente, es importante destacar que el documento D2 está dirigido a formulaciones de inhibidores de la xantina oxidoreductasa o inhibidores de la xantina oxidasa (como febuxostat) que inhiben la producción de ácido úrico. El activo (ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico) comprendido por la formulación de las presentes reivindicaciones actúa a través de un mecanismo diferente: es un inhibidor de URAT1 y aumenta la excreción de ácido úrico al bloquear la reabsorción de urato en el riñón. En consecuencia, aunque las formulaciones de las presentes reivindicaciones y las del documento D2 son para el tratamiento de afecciones similares (tales como hiperuricemia), los fármacos formulados actúan a través de mecanismos diferentes y, por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia no seguiría las enseñanzas de D2 simplemente porque las composiciones son adecuadas para el tratamiento de condiciones similares.

Además, el documento D2 tiene como objetivo mantener una concentración plasmática del fármaco superior a 100 ng/ml (véase la página 3, líneas 6-9 del documento D2). Esta concentración pretendida es mucho más alta que la concentración plasmática requerida para el activo en las presentes reivindicaciones (ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico). Por ejemplo, la formulación de liberación inmediata discutida en la presente solicitud da como resultado una concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente 73 ng/ml (página 50, línea 1 de la publicación de la solicitud PCT/EP2016/080111, véase la página 102, línea 5 de la descripción presentada con el radicado NC2018/0005842 del 6 de junio 2018), que es significativamente menor que 3136.5 ng/ml, la $C_{máx}$ alcanzada por la formulación de liberación inmediata del documento D2 (consulte la Tabla 16 en la página 89 del documento D2). Por consiguiente, la persona del oficio normalmente versada en la materia no consideraría que el documento D2 sea relevante en vista de los requisitos de dosificación significativamente diferentes de los principios activos.

Además, no es evidente que las formulaciones de liberación modificada de D2 ofrezcan una mejora significativa frente a la formulación de liberación inmediata. Como se señaló anteriormente, el objetivo del documento D2 es mantener una concentración plasmática del fármaco superior a 100 ng/ml. Sin embargo, como se muestra en las Figuras 8A y 8B del documento D2, los ensayos clínicos con varias formulaciones de liberación modificada (Formulaciones BE) frente a una formulación de liberación inmediata (Formulación A) no muestran una mejora significativa en el tiempo en el que la concentración plasmática es superior a 100 ng/mL. Por consiguiente, tales resultados no proporcionarían ninguna motivación a la persona del oficio normalmente versada en la materia para seguir las enseñanzas del documento D2.

Por lo tanto, dadas las diferencias que existen entre la invención definida en la reivindicación independiente y la composición divulgada en el documento D1, las cuales además no pueden ser compensadas por las enseñanzas del documento D2, la persona del oficio normalmente versada no podría llegar de manera obvia a la composición de la presente solicitud, a no ser que conociera de antemano las enseñanzas de la presente solicitud, de manera que es posible manifestar que la invención de la presente solicitud cuenta con nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La invención reivindicada es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, el cual también es claro para una persona normalmente versada en la materia, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 28 y 30 de la Decisión 486;
- iii) El objeto de las nuevas reivindicaciones 1 a 15 no se encuentra anticipado ni sería de ninguna manera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia, cumpliendo así con el requerimiento del Artículos 16 y 18 de la Decisión 486;

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada *"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA MULTIPARTICULADA EN CAPAS QUE COMPRENDE UN NÚCLEO INERTE, UN INHIBIDOR DE URAT 1 Y UNA CAPA DE LIBERACIÓN MODIFICADA"* a nombre de ASTRAZENECA AB y ARDEA BIOSCIENCES INC. y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos"*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.



Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

7. Anexos

7.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye quince (**15**) reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas que comprende ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizada porque la composición farmacéutica es un sistema multiparticulado que comprende una pluralidad de gránulos, en el que cada gránulo comprende:

un núcleo inerte que comprende celulosa microcristalina, dióxido de silicio y/o sacarosa;

una capa de fármaco que comprende ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que encapsula el núcleo inerte; y

una capa de liberación modificada que comprende polimetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa que encapsula el núcleo inerte estratificado del fármaco.

2. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el núcleo inerte comprende celulosa microcristalina.

3. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de fármaco comprende hidroxipropilmetilcelulosa.

4. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de liberación modificada comprende etilcelulosa.

5. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de liberación modificada comprende hidroxipropilcelulosa.

6. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de liberación modificada comprende poli(N-vinil-2-pirrolidinona).

7. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de liberación modificada comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

8. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la capa de liberación modificada comprende etilcelulosa y poli(N-vinil-2-pirrolidinona).

9. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque: el núcleo inerte comprende celulosa microcristalina; la capa de fármaco comprende hidroxipropil metil celulosa; y la capa de liberación modificada comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

10. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque: el núcleo inerte comprende celulosa microcristalina; la capa de fármaco comprende hidroxipropil metil celulosa; y la capa de liberación modificada comprende etilcelulosa y poli(N-vinil-2-pirrolidinona).

11. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizada porque la pluralidad de gránulos se empaqueta en una cápsula.

12. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende ácido 2-((3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)tio)-2-metilpropanoico.

13. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque comprende además un inhibidor de xantina oxidasa.

14. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque el inhibidor de la xantina oxidasa es febuxostat.

15. La composición farmacéutica multiparticulada de liberación modificada en capas de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque el inhibidor de xantina oxidasa es alopurinol.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0005842
Recibo: 21-79313
Fecha: 26/07/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 562904
CUS: 1072488116

Patente PCT
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN POTENTE INHIBIDOR DE URAT 1

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
TOTAL					\$ 169,680