

P-2020/51835

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0015772**Solicitud de patente a nombre de **ALBIRO AB**

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 ALBIRO AB, domiciliada en Göteborg, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **4602** notificado electrónicamente el 15 de marzo de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Reivindicaciones relativas a un uso

Indica el examinador que las reivindicaciones 20 a 23 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad hepática. A fin de superar dicha objeción, las antiguas reivindicaciones 20 a 23 no se incluyen en esta oportunidad.

2. Modificación al Título

Indica el examinador el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. A fin de superar la objeción, se ha modificado el título así:

“FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT, CARACTERIZADA POR QUE INCLUYE UNA PLURALIDAD DE PARTÍCULAS CON UN TAMAÑO ENTRE 0,1 Y 1,5 MM”.

En vista de lo anterior, es posible determinar que el título de la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.

3. 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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veinte (20) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1. La reivindicación 1 ha sido modificada para incluir:

- ✓ las características de las anteriores reivindicaciones 5 y 8;
- ✓ la característica de que cada partícula de la formulación contiene sustancialmente la misma cantidad de odevixibat (el soporte se encuentra en la descripción en la página 9, líneas 14-15); y
- ✓ la característica de que el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 μm (el soporte para esta modificación se encuentra descripción en la página 50, líneas 15-19. Debe entenderse que después de la aplicación de la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos, cualquier aglomerado de odevixibat está en la capa de recubrimiento).

1.2. En las reivindicaciones 1-4 y la anterior reivindicación 14 (ahora reivindicación 9), se ha eliminado el término "aproximadamente".

1.3. Las características de las reivindicaciones anteriores 16 y 17 se han combinado en una única reivindicación (reivindicación 10). La modificación cristalina 1 de odevixibat se define así por ciertos picos específicos de su patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD). Se ha eliminado el término "al menos".

1.4. Se añade la nueva reivindicación 11, limitando el valor d_{90} para la distribución granulométrica de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento a menor de 12 μm . El soporte de esta reivindicación se puede encontrar en la descripción en la página 50, línea 19.

1.5. La reivindicación anterior 24 (ahora reivindicación 12) ha sido modificada por la adicionar de la característica de la anterior reivindicación 25 relacionada con que la suspensión acuosa homogénea de odevixibat se obtiene dispersando odevixibat en agua mediante molienda en húmedo. La reivindicación se modifica aún más mediante la adición de la característica de que el valor d_{90} para la

distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la suspensión es menor de 15 μm . El soporte para esta característica se puede encontrar en la descripción en la página 50, líneas 15-19.

- 1.6. Se agrega nueva reivindicación 13, definiendo que sobre los núcleos se pulveriza la suspensión homogénea de odevixibat en agua.
- 1.7. Las características de las reivindicaciones anteriores 31 y 32 se han combinado en una sola reivindicación (reivindicación 19), similar a la descrita anteriormente para las reivindicaciones anteriores 16 y 17, y se ha eliminado el término "al menos".
- 1.8. Se han eliminado las reivindicaciones anteriores 5, 8, 10-12, 15, 18-23 y 25, y las reivindicaciones restantes se han reenumerado y adaptado su dependencia en consecuencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

4. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante desea manifestar que mediante el nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, ya que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención reclamada, cuentan con pleno soporte en la descripción de la solicitud en estudio, y además siguen las recomendaciones

realizadas por el examinador en su concepto técnico. En particular, frente a cada una de las objeciones, me permito señalar lo siguiente:

- 5.1.** Afirma el examinador que *"la reivindicación 1 no es concisa, ya que supuestamente se pretende reclamar una formulación farmacéutica, pero no se incluye en ellas todas las características técnicas esenciales que así permitan identificarla"*.

La reivindicación 1 ha sido modificada por la incorporación de las características esenciales de la formulación, que define que la composición comprende un núcleo y una capa de recubrimiento, que la capa de recubrimiento comprende odevixibat, el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula, y que cada partícula de la formulación contiene sustancialmente la misma cantidad de odevixibat. Con esta modificación dicha reivindicación es clara y concisa, y así se supera la objeción del examinador.

Se resalta que la presente solicitud pretende reivindicar una formulación farmacéutica de odevixibat, que comprende una pluralidad de partículas, en la que cada partícula contiene sustancialmente la misma cantidad de odevixibat. Adicionalmente se aclara que en que no se pretende reclamar una forma cristalina específica de odevixibat.

- 5.2.** Indica el examinador que el término *"aproximadamente"*, es ambiguo, impreciso y no permite delimitar correctamente la materia de la solicitud.

El término "aproximadamente" se eliminó de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 14, por lo que estas reivindicaciones son claras y concisas.

- 5.3.** El Examinador considera que los rasgos característicos de las reivindicaciones 10, 11 y 12 pertenecían a un método de preparación más que a rasgos adecuados para caracterizar un producto.

A fin de superar la objeción, se han eliminado las anteriores reivindicaciones 10, 11 y 12. Adicional, se ha incluido la nueva reivindicación 13 que define el proceso para incluir que sobre los núcleos se pulveriza la suspensión homogénea de odevixibat en agua.

- 5.4.** El examinador indica que la reivindicación 15 no es clara cuando reclama: "caracterizada porque odevixibat está presente como un hidrato cristalino de odevixibat". Adicional, dicha objeción aplica para las reivindicaciones 16, 17 y 32.

La reivindicación anterior 15 no se incluye en esta oportunidad. Adicionalmente, las características de las reivindicaciones anteriores 16 y 17 se han combinado en una única reivindicación (reivindicación 11). Asimismo, las reivindicaciones 31 y 32 se han combinado en una única reivindicación (reivindicación 19). La modificación cristalina 1 de odevixibat se define así por picos relevantes de su patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD).

- 5.5.** El examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 18 y 19 por no incluir características propias de la formulación.

Se solicita tener en cuenta que las reivindicaciones 18 y 19 se han eliminado, quedando subsanada la objeción.

- 5.6.** Indica el examinador que las reivindicaciones 24 a 32 no son claras porque en ellas se encuentran distintas características que aparentemente definen el método de preparación, pero que de manera separada no permite identificar el método de manera comprensible.

La reivindicación 24 (ahora reivindicación 12) se ha modificado definiendo además que la suspensión de recubrimiento se prepara dispersando odevixibat en agua mediante molienda en húmedo. Esta es una característica técnica esencial para evitar la aparición de aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento y obtener así una formulación farmacéutica con una alta uniformidad de dosis de odevixibat. Con esta modificación, la reivindicación 12 identifica el método de manera comprensible y, por lo tanto, se supera la objeción.

En vista de las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio, es posible afirmar que éste es claro y conciso, cumpliendo con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

6. Nivel inventivo

El examinador establece que las anteriores reivindicaciones 1 a 19 y 24 a 33 no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento US2013225511 (D1) y el documento US5384130 (D2).

De acuerdo las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la 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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es simplemente una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, 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. Es decir, para concluir que la materia reclamada no es inventiva, el análisis debe **necesariamente demostrar** que la invención estudiada hubiese sido obvia para una persona versada en la materia en vista del estado de la técnica.

Primeramente, se solicita tener en cuenta que la composición farmacéutica actualmente reivindicada comprende una pluralidad de partículas, en donde cada partícula comprende un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea dicho núcleo. La capa de recubrimiento contiene odevixibat o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 μm .

Según el examinador, D1 es el estado de la técnica más cercano y describe una formulación farmacéutica que comprende una pluralidad de partículas que comprenden odevixibat. El Examinador luego se refiere al Ejemplo 17 de D1 y alega que este ejemplo revela odevixibat como un ingrediente activo en una cantidad equivalente al 1.82% en una cápsula. Así mismo, la diferencia entre la formulación reivindicada y la descripción de D1 es que las partículas tienen un tamaño de entre 0,1 y 1,5 mm. El Examinador argumentó que el problema técnico objetivo a resolver se puede formular como modificar las formulaciones conocidas en el documento D1 para obtener formulaciones de odevixibat con equilibrio entre tamaño de partícula y volumen de dosis. El Examinador manifiesta entonces que el documento D2 motivaría al experto en la materia a incluir la característica del tamaño de partícula entre 200 a 700 micrones de

los núcleos esféricos de semilla presentados en D2, en las formulaciones presentadas en el documento D1, a fin de lograr el objeto de la reivindicación 1, y que la reivindicación por lo tanto es evidente.

A este respecto, es importante señalar que el compuesto del Ejemplo 17 no es odevixibat sino otro inhibidor de IBAT conocido como "elobixibat", que es el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)-carbamoyl]metil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina . Odevixibat, por otro lado, es el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil) carbamoyl]-4-hidroxibencil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina.

Si bien el documento D1 menciona que la sustancia activa del ejemplo 17 (elobixibat) se disolvió en etanol, junto con etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y que la solución resultante luego se pulverizó sobre las esferas sin igual, cabe señalar que este método de preparación no sería apropiado para la preparación de la formulación de odevixibat reivindicada.

Como se describe en la descripción de la presente solicitud, la formulación de las presentes reivindicaciones se puede usar en el tratamiento de enfermedades hepáticas y es particularmente adecuada para administrar a pacientes muy jóvenes, incluidos recién nacidos, bebés y niños pequeños (es decir, una formulación pediátrica). Para el tratamiento de tales niños pequeños, se prefiere evitar el uso de disolventes orgánicos en la preparación de la formulación. Por tanto, el agua es el único disolvente viable para la preparación de la formulación reivindicada. Sin embargo, el odevixibat tiene muy poca solubilidad en agua y las suspensiones acuosas de odevixibat suelen contener aglomerados más grandes de odevixibat. La presencia de aglomerados más grandes en una suspensión acuosa de recubrimiento conduce por consiguiente a una distribución desigual del ingrediente activo sobre los núcleos. Dado que la formulación debe contener una concentración muy baja de odevixibat (por ejemplo, una concentración de solo el 0,5 o el 1,5 % p/p), es importante que cada partícula de la formulación contenga sustancialmente la misma cantidad de odevixibat para garantizar la uniformidad de la dosis del multiparticulado en la formulación.

El problema que debe resolver la presente invención es, por lo tanto, *cómo proporcionar una formulación multiparticulada de odevixibat que tenga una distribución uniforme del ingrediente activo* (es decir, uniformidad de dosis alta). Dicha formulación sería adecuada para la administración en dosis bajas a niños muy pequeños.

El problema mencionado anteriormente se resolvió utilizando una suspensión de recubrimiento, en la que el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat es menor de 15 μm . Dicha suspensión se puede obtener mediante la molienda en húmedo de una suspensión acuosa que contiene odevixibat. La pulverización de una suspensión de revestimiento de este tipo sobre núcleos pequeños da como resultado una distribución uniforme del ingrediente activo sobre los núcleos.

D1 no menciona nada sobre las complicaciones derivadas de la mala solubilidad del ingrediente activo en agua. En particular, D1 no dice nada acerca de los aglomerados de odevixibat en suspensiones acuosas de revestimiento y las dificultades para obtener una alta uniformidad de dosis en tales circunstancias. En consecuencia, D1 no proporciona ninguna orientación al experto en la materia sobre cómo resolver el problema mencionado.

Por su parte, el documento D2 se refiere a gránulos esféricos que comprenden núcleos de semillas esféricos recubiertos con ingredientes activos. El problema a resolver por D2 se refiere a la agregación de los gránulos cuando se disuelven los núcleos de semillas compuestos de sacarosa o sacarosa/almidón, lo que hace que la superficie se vuelva pegajosa. La solución proporcionada por D2 es proporcionar núcleos de semillas que no se desintegren y que contengan al menos un 50 % de celulosa microcristalina. El tamaño de partícula de los núcleos de semilla de celulosa microcristalina de D2 es de 100 a 1000 μm (de 0,1 a 1,0 mm), y más preferiblemente de 200 a 700 μm (de 0,2 a 0,7 mm).

Si el experto en la materia hubiese combinado las enseñanzas de D1 y D2, habría reemplazado los núcleos sin par de D1 con los núcleos de celulosa microcristalina de 0,1 a 1,0 mm, como se describe en D2. Si bien eso habría minimizado cualquier problema con los núcleos de las semillas pegados durante el proceso de recubrimiento, como se enseña en D2, no habría resuelto el problema con la distribución desigual del ingrediente activo (odevixibat) en los núcleos de las semillas. D2 no dice nada sobre la solubilidad de los ingredientes activos en agua o la presencia de aglomerados del ingrediente activo en suspensiones acuosas de recubrimiento.

En consecuencia, el experto en la materia que se plantee el problema de cómo proporcionar una formulación multiparticulada pediátrica de odevixibat, en la que cada partícula de la formulación contenga sustancialmente la misma cantidad de odevixibat (es decir, uniformidad de dosis alta), no encontrará ninguna orientación en ninguno de

los documentos D1 o D2. El uso de una suspensión acuosa de revestimiento de odevixibat, en la que el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat es menor de 15 μm , no se enseña ni sugiere en ninguno de los documentos citados.

Por tanto, se solicita tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y no se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000

7. Conclusión

Con los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El título de la presente solicitud cumple con los requerimientos establecidos en el Artículo 27 de la Decisión 486.
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre el documento D1 o D2, solo o en combinación, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

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.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por concepto de la modificación de las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de odeixibat, caracterizada porque comprende una pluralidad de partículas, en donde cada partícula tiene un tamaño entre 0.1 y 1.5 mm y comprende:

- a) un núcleo, y
- b) una capa de recubrimiento que rodea el núcleo, donde la capa de recubrimiento comprende odeixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odeixibat en la capa de recubrimiento es menor de 15 μm ;

donde cada partícula contiene odeixibat, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en una cantidad de 0.1% p/p a 5.0% p/p basado en el peso total de la partícula, y en el que cada partícula de la formulación contiene sustancialmente la misma cantidad de odeixibat.

2. La formulación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada partícula contiene odeixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 0.5% p/p a 2.0% p/p basado en el peso total de la partícula.

3. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque cada partícula contiene odeixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de 0.5% p/p basado en el peso total de la partícula.

4. La formulación de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque cada partícula contiene odeixibat, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 1.5% p/p basado en el peso total de la partícula.

5. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el núcleo no contiene odeixibat.

6. La formulación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el núcleo comprende celulosa microcristalina.

7. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la capa de recubrimiento comprende además un polímero formador de película.

8. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la capa de recubrimiento no contiene un tensioactivo.

9. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque las partículas tienen un tamaño entre 0.1 y 1.0 mm.

10. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque odevixibat está presente como modificación de cristal 1 de odevixibat con un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones 2θ 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y/o 12.1 ± 0.2 .

11. La formulación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la capa de recubrimiento es menor de $12 \mu\text{m}$.

12. Un proceso para la preparación de la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende la etapa de preparar una suspensión acuosa homogénea de odevixibat dispersando odevixibat en agua mediante molienda en húmedo, y donde el valor d_{90} para la distribución del tamaño de partícula de los aglomerados de odevixibat en la suspensión es menor de $15 \mu\text{m}$.

13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque la suspensión homogénea de odevixibat en agua se pulveriza sobre los núcleos.

14. El proceso de conformidad con la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque la suspensión de recubrimiento no contiene aglomerados de odevixibat mayores a $200 \mu\text{m}$.

15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque la suspensión de recubrimiento no contiene un tensioactivo.

16. Un proceso para la preparación de la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende las etapas de

- a) humedecer odevixibat en agua usando un homogeneizador; y
- b) dispersar el odevixibat humedecido en agua mediante molienda en húmedo,

obteniendo así una suspensión acuosa homogénea de odevixibat.

17. El proceso de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque se añade un polímero formador de película a la suspensión obtenida en la etapa (b).

18. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizado porque odevixibat está presente como un hidrato cristalino de odevixibat.

19. El proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque odevixibat está presente como modificación de cristal 1 de odevixibat con un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), obtenido con radiación $\text{CuK}\alpha 1$, con picos específicos en las posiciones 2θ 5.6 ± 0.2 , 6.7 ± 0.2 y/o 12.1 ± 0.2 .

20. Una formulación caracterizada porque es obtenida por el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0015772
Recibo: 23-182680
Fecha: 08/06/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 834975
CUS: 2127667934

Patente PCT
FORMULACIÓN FARMACÉUTICA DE ODEVIXIBAT

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000