

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS  
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 -76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00001049 00000008

Folios: 14

Fecha (AMH): 2005-07-08 16:01:31

Trámite : 002 PATENTES D J REGISTRAR 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2294/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 00.001.049  
Solicitud de patente a nombre de  
The Procter & Gamble Company

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad The Procter & Gamble Company, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12250 notificado por fijación en lista el 24 de febrero de 2005, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 271, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la autorización 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 juego de reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- a) La materia objeto de las antiguas reivindicaciones 3 y 8 se ha introducido en la reivindicación 1 modificada que quedará del siguiente tenor:

" 1. Una composición que comprende un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado de antitusivos, antibistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, agentes antiinflamatorios antiipiréticos, anestésicos locales y mezcla de éstos en un disolvente anhídrido hidrófilo, miscible en agua seleccionado de propilenglicol, etanol, polietilenglicol, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurool, glicerol o mezclas de éstos; en donde el compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea.

El sustento para esta reivindicación 1 modificada, se encuentra en las páginas 5, línea 26 hasta la página 6, línea 4; página 7, línea 6 a 8 y en la página 14, líneas 8 a 12.

b) Debido a la introducción de la materia objeto de dichas reivindicaciones dentro de la reivindicación 1 modificada, desaparecen las antiguas reivindicaciones 3 y 8 y se reenumeraron. También se modificó la respectiva dependencia de las restantes modificaciones

c) Respecto a la antigua reivindicación 15 (nueva reivindicación 13), se ha modificado, para que reivindique la composición. Igualmente, dicha reivindicación se ha hecho dependiente de la reivindicación 1 modificada y quedará del siguiente tenor:

"Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para ser colocada contra cualquiera de los tejidos mucosales orales en la boca, en donde el compuesto farmacéuticamente activo es el dextrometorfano"

El sustento para esta modificación se encuentra por ejemplo en la página 6, línea 1 a 4 y en la página 8, línea 10. Con esta modificación queda cabalmente superada la objeción de novedad respecto al documento (D3) US 5 350 756 como se explicará más adelante en este memorial.

Me permito manifestar que las modificaciones anteriormente realizadas no amplían la materia objeto de la presente solicitud. Por el contrario la delimitan, diferenciándola aún más y resaltando el nivel inventivo respecto a los documentos citados por ese despacho.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 05 - 46,299 de 21 de junio de 2005, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

## 2. El objeto de la presente solicitud

Antes de presentar los argumentos que realzan la novedad en cuanto al documento D3 US 5 350 756 y el nivel inventivo respecto a los documentos D1 a D3 citados por el examinador en su concepto técnico 271, me permito dirigir su atención a los aspectos más relevantes de la presente invención.

En este sentido, la presente solicitud se encuentra dirigida a composiciones, las cuales son proporcionadas para el suministro transmucosal de un agente farmacéuticamente activo al torrente sanguíneo. Dichas composiciones contienen un agente farmacéuticamente activo en un disolvente anhídrido, hidrófilo soluble en agua, en donde el agente activo en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el disolvente igual o mayor del 0.075% a temperatura ambiente y el agente activo está en su forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente.

Con la presente invención se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas son eficaces, al proporcionarse en cantidades terapéuticas del agente farmacéuticamente activo que se debe administrar al torrente

sanguíneo sin la ingestión previa en el tracto gastrointestinal cuando las composiciones son formuladas, de tal forma que las composiciones se posicionan contra las membranas mucosales en la boca, lo cual se traduce en un suministro transmucosal del agente activo al torrente sanguíneo.

Los antecedentes de la técnica enseñan vías para el suministro de fármacos que incluye la administración nasal, pulmonar, transdérmica y rectal, mediante las cuales se evita el metabolismo de primer paso de medicamentos que se tragan, es decir, la disposición y orden de colocación de las enzimas que se metabolizan dentro del cuerpo humano. En efecto, cuando un fármaco entra al tracto gastrointestinal mediante la acción de ingerir de la boca, van directamente al estómago y de allí al intestino, donde muchas de las sustancias químicas asociadas con el alimento, la bebida o la medicina pasan a través de las membranas mucosales en el tracto gastrointestinal hacia la sangre a través de las venas mesentéricas que drenan desde el intestino y que pasan por el hígado.

Las enzimas de las membranas mucosales intestinales y luego las del hígado, pueden alterar químicamente la naturaleza de las sustancias que pasan a través del intestino y si todas las medicinas que se ingieren están sometidas a la capacidad de la metabolización de las membranas mucosales intestinales y del hígado, antes de entrar al torrente sanguíneo de todo el cuerpo, frecuentemente tan solo una pequeña fracción de estas sustancias no serán metabolizadas y alcanzarán la circulación sanguínea.

Se podría pensar que evitar el metabolismo de primer paso aumentaría la biodisponibilidad o las concentraciones sanguíneas del compuesto administrado, pero cuando se hace deseable la formación de metabolitos del compuesto administrado a partir del primer paso del metabolismo, el evitarlo conduciría lógicamente a cantidades más bajas del metabolito en la sangre. Además, las concentraciones de la sustancia activa en la sangre, pueden aumentar conllevando a una toxicidad potencial o efectos secundarios atribuibles al agente activo *per se*. Pero también la reducción de la cantidad del activo en la dosis para evitar esta toxicidad, de manera concomitante reducirá los niveles sanguíneos circulantes del metabolito activo, traduciéndose en la pérdida del efecto terapéutico y por ende el beneficio del paciente.

Estas dificultades se logran superar mediante las composiciones de la presente solicitud, toda vez que éstas al contener un agente farmacéuticamente activo en un disolvente anhídrido, hidrofílico soluble en agua, y estando el agente activo en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el solvente igual o mayor del 0.075% a temperatura ambiente y el agente activo estando en su forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente, permite que haya un suministro rápido de los activos farmacéuticos a través de las membranas mucosales de la boca, gracias a las composiciones que son soluciones de activos farmacéuticos en pequeños volúmenes de líquidos anhídridos e hidrófilos, proporcionando actividades mejoradas mientras que minimizan los efectos secundarios potenciales del activo farmacéutico.

116

Ya teniendo claro cual es el objeto de la presente solicitud, me permito exponer los argumentos que desvirtúan las afirmaciones del examinador en cuanto a la novedad y nivel inventivo de la presente invención.

**3. La novedad**

El examinador desvirtúa la novedad de la presente invención, y en especial la novedad de la antigua reivindicación 15 (nueva reivindicación 13), citando el documento D3 US 5,350,756.

A este respecto me permito manifestar que a la luz de la reivindicación 1 modificada, dicho documento no resulta relevante para afectar la novedad de la presente solicitud, toda vez que dicha referencia, hace alusión a un método para incrementar la efectividad del dextrometorfano (DM) como un agente antitusivo, es decir, como un supresor de la tos. El método involucra la administración coincidente de DM y un segundo agente el cual inhibe la actividad oxidante de debrisoquina hidroxilasa, una enzima oxidasa de citocromo P450, y los compuestos antioxidantes incluyen quinidina, yohimbina y fluoxetina. A diferencia de la presente invención en especial, la antigua reivindicación 15 (nueva reivindicación 13), donde la composición de la presente invención para ser colocada contra cualquiera de los tejidos mucosales orales en la boca, contiene como el ingrediente activo el dextrometorfano, en un disolvente anhídrido, hidrofílico soluble en agua, y estando el dextrometorfano en su forma no ionizada tiene un porcentaje de valor de solubilidad en el solvente igual o mayor del 0.075% a temperatura ambiente y el dextrometorfano estando en su forma libre, no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente, lo cual resulta totalmente diferente a la materia objeto del documento D3.

Según el "Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina", específicamente en la página 66 acerca de la novedad, se establece que "...se deberá comparar las reivindicaciones independientes de la solicitud con el contenido de cada antecedente del estado de la técnica, uno a uno, a fin de determinar si un antecedente por sí solo describe las características técnicas contenidas en dichas reivindicaciones" (el resaltado es mío). En consecuencia, dicho documento no desvirtúa la novedad de la presente invención, toda vez que no describe la totalidad de las características técnicas contenidas en las reivindicaciones de la presente invención, como anteriormente se explicó.

**3. Nivel inventivo**

El examinador desvirtúa el nivel inventivo de la presente invención argumentando que: "D1 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG).

D2 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, etanol, PEG, Glicerol).

Comparando el objeto de la solicitud: una composición que contiene (a) un compuesto activo y (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua con el estado de la

técnica: ...Es claro entonces que debido a que: (a) la conformación de las composiciones es evidente a partir de las anterioridades, para una persona conocedora de la materia, (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como aporte a la técnica, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar composiciones útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias; y puesto que la forma propuesta en esta solicitud para resolver el problema técnico es proporciona una composición que contiene (a) un compuesto activo y (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua, tal como se enseña en D1 y D2; esta solicitud no tiene nivel inventivo."

Respecto a lo anterior, me permito manifestar que Shelley y otros en la patente WO 95/04527 (D1) revela cápsulas de concha de gelatina duras o blandas que son adecuadas para la administración oral y que comprenden una solución altamente concentrada de acetaminofén solo o en combinación con otros agentes activos farmacéuticamente como antihistaminas, antitusivos, descongestionantes, y expectorantes. En D1 además se revela que la solución altamente concentrada se forma mediante la mezcla de acetaminofén o combinaciones del mismo con otros activos farmacéuticos con ingredientes tales como polietilén glicol y un agente solubilizante tal como acetato de potasio o de sodio.

Sin embargo Shelley y otros, en su publicación no revela o sugiere una cápsula de gelatina blanda o dura que comprende una composición que contiene un activo farmacéutico tal como acetaminofén, y un solvente activo tal como propilenglicol, en donde el activo es suministrado de manera transmucosal en el torrente sanguíneo, como si se está enseñando en la presente solicitud a través de la reivindicación 1 modificada.

En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia enfrentada con el problema de encontrar composiciones en donde el activo farmacéutico tenga que pasar por el metabolismo de primer paso y que sin embargo muestre efectividad y evite los efectos secundarios indeseables, no encontraría ninguna motivación en un documento como D1, el cual no hace ninguna mención a dicho problema ni tampoco a la forma como se está solucionando en la presente invención, es decir, mediante una composición que comprende un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado de antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezcla de éstos en un solvente anhidro hidrófilo, miscible en agua seleccionado de propilenglicol, etanol, polietilenglicol, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol o mezclas de éstos; en donde el compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea.

De lo anterior se concluye que el documento WO 95/04527 (D1) no desvirtúa el nivel inventivo de la presente invención toda vez que falla en

121 6  
118

revelar o sugerir una composición con las características técnicas establecidas ahora en la reivindicación 1 modificada de la presente solicitud.

De otra parte, ese despacho cita el documento WO 93/00072 (D2) como relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud. Al respecto, permito manifestar que Coapman, Scott en la patente WO 93/00072 (D2) revela un proceso para la solubilización de al menos un agente activo farmacéuticamente difícil de solubilizar en una mezcla de polietilen glicol y polivinilpirrolidona, en donde el proceso no requiere la etapa de calentamiento, ni agua como un solvente excepto para las cantidades menores de agua normalmente presentes en el agente farmacéutico, en el polietilen glicol y en la polivinilpirrolidona y/o que es absorbida del ambiente. El documento D2 además revela un proceso para la encapsulación del activo solubilizado en la composición farmacéutica dentro de una concha de gelatina blanda, en donde la composición y la cápsula son adecuadas para el suministro oral.

No obstante, la referencia WO 93/00072 (D2), no le enseña ni sugiere a una persona medianamente versada en la técnica enfrentada con el problema de encontrar composiciones, en donde el activo farmacéutico tenga que pasar por el metabolismo de primer paso y que sin embargo muestre efectividad y evite los efectos secundarios indeseables; que pudiera llegar de manera evidente a la composición de la presente invención que comprende un activo farmacéutico en un solvente anhidrido hidrófilo, miscible en agua seleccionado de propilenglicol, etanol, polietilenglicol, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol o mezclas de éstos; en donde el compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea.

Es así que una persona versada en la materia, no hubiera hallado ninguna sugerencia en el documento WO 93/00072 (D2), que lo motivara a encontrar de manera evidente la solución al problema planteado por la presente invención, ni tampoco podría prever los resultados de la misma. Sobre este particular, dirijo la atención del examinador a los ejemplos, específicamente a las páginas 15, línea 17 hasta la página 29 de la memoria descriptiva de esta solicitud, donde se establece que la composición de esta invención, rápidamente permite que el activo farmacéutico (por ejemplo dextrometorfano) sea absorbido en la sangre y que además proporciona la ventaja adicional del entumecimiento de los receptores de tos irritados. (Véase el ejemplo III, página 18 línea 5 hasta la página 19, línea 12).

El examinador también cita el documento U.S. 5,350,756 (D3) para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud. Me permito manifestar que tal referencia revela un método para incrementar la efectividad del dextrometorfan (DM) como agente antitusivo. El método involucra la administración concurrente de DM y un segundo agente que inhibe la actividad oxidativa de debrisoquina hidroxidasa, una enzima oxidasa de citocromo P450. Los compuestos anti-oxidantes incluyen quinidina, yohimbina y fluoxetina. No obstante, este documento

122  
119

D3 no hace ninguna mención o revelación de una composición que comprende un activo farmacéutico tal como dextrometorfano en un disolvente tal como polietilen glicol, en donde el activo es liberado de manera transmucosal en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, este documento tampoco resulta relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, a la luz de las nuevas reivindicaciones 2 a 14 modificadas, toda vez que estas son dependientes de la reivindicación 1 modificada en donde se realizó la limitación anteriormente establecida.

En conclusión, resulta claro que las referencias citadas por ese despacho, no pueden afectar la novedad ni el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que no enseñan ni sugieren a la persona versada en la materia la limitación reivindicada en la cláusula 1 modificada, es decir, el activo farmacéutico que es suministrado de manera transmucosal en el torrente sanguíneo.

En este sentido, la referencia D1 enseña y sugiere cápsulas duras o blandas de gelatina que son administradas de manera oral, pero esta referencia en particular no hace ninguna mención, enseñanza o sugerencia de productos o composiciones que comprenden un activo farmacéutico que es suministrado de manera transmucosal en el torrente sanguíneo. Asimismo, la referencia D2 tampoco hace alusión de alguna enseñanza o sugerencia de activos farmacéuticos que son suministrados de manera intramucosal en el torrente sanguíneo, de hecho, lo que esta referencia enseña o sugiere son cápsulas blandas de gelatina que son solubles en fluidos gastrointestinales y que pueden ser rápidamente disueltas en el tracto gastrointestinal. Además, la referencia D3 no enseña o sugiere una composición farmacéutica que comprende un activo farmacéutico y un disolvente, en donde el activo es suministrado de manera transmucosal en el torrente sanguíneo.

Respecto a lo anterior, las cuestiones que el examinador tuvo que plantearse en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, debieron estar basadas en los indicios de la existencia del mismo, como así se establece en *"Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina"*, en la página 81 numeral 10.4.

Me permito presentar un cuadro que ilustra el paralelo entre los indicios del nivel inventivo de la presente invención y aquellos de la técnica anterior citado por el examinador:

| Indicio                                     | Técnica anterior                                                                                                                                                                                       | Presente invención                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>El carácter inesperado del resultado</b> | Incremento de la solubilidad del acetaminofén (D1); Solubilización de un activo farmacéutico de difícil solubilidad (D2); Incremento de la eficacia del DM junto con un agente que inhibe la actividad | Suministro mejorado de ingredientes activos a través de composiciones que comprenden el activo en un disolvente anhídrido, hidrófilo, a través de las membranas mucosales de la cavidad bucal. |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               | oxidante de la debrisoquina hidroxilasa (D3)                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>El hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior</b>                               | El hecho de mejorar la solubilidad de ingredientes de difícil disolución                                                                                                                                                                                       | El hecho de suministrar composiciones de activo farmacéutico vía oral, teniendo en cuenta los inconvenientes del metabolismo de primer paso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>La sorprendente sencillez de la solución propuesta</b>                                     | Composiciones que incrementan la solubilidad del acetaminofen (D1); procesos que no requieren de agua ni etapa de calentamiento (D2) y administración concurrente de DM y un agente que inhibe la actividad oxidante de debrisoquina hidroxilasa (D3)          | Composiciones que contienen activo farmacéutico con un disolvente anhídrido hidrófilo que permite la absorción rápida por medio de las membranas mucosales de la boca.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>El hecho de haber superado dificultades técnicas reales</b>                                | La superación de problemas de solubilidad de agentes activos poco solubles.                                                                                                                                                                                    | La superación de los problemas sobre los agentes activos a causa del metabolismo de primer paso, cuando se administra una composición de manera oral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>La originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva</b> | Cápsulas de gelatina que contienen una solución altamente concentrada de acetaminofen (D1); procesos sin agua ni etapa de calentamiento (D2) y administración concurrente de DM con un agente inhibidor de actividad oxidante de debrisoquina hidroxilasa (D3) | Composiciones que contienen un activo farmacéutico en un <b>solvente anhídrido hidrófilo, miscible en agua</b> ; en donde el compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto |

|                                                                                                         |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                                                                                                   | farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea                                                                                                  |
| <b>El hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.</b> | La necesidad de la biodisponibilidad de los activos farmacéuticos, debido a su pobre solubilidad. | La necesidad de un suministro eficaz de un activo farmacéutico a la sangre a través de membranas mucosales de la cavidad bucal evitando los problemas del metabolismo de primer paso. |

De la tabla anterior, se concluye que sí se cumplen todos los indicios que identifican la existencia del nivel inventivo de la presente invención, ya que ésta realiza un aporte al estado de la técnica al brindar una solución al problema de encontrar composiciones en donde el activo farmacéutico tenga que pasar por el metabolismo de primer paso y que sin embargo muestre efectividad y evite los efectos secundarios indeseables, en el campo de las composiciones útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias.

Otra manera mediante la cual el examinador debió juzgar la actividad inventiva de la invención, fue plantearse y responder las siguientes preguntas:

- ¿Estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y
- ¿de prever el resultado?

En cuanto a la pregunta del literal a), un técnico de conocimientos medios no hubiera estado en la capacidad de plantearse el problema del cómo encontrar composiciones en donde el activo farmacéutico tenga que pasar por el metabolismo de primer paso y que sin embargo muestre efectividad y evite los efectos secundarios indeseables, que se plantea en la presente invención, a partir de documentos citados por ese despacho que no hacen ningún tipo de alusión a dicho problema.

En efecto, el estado del arte enseñaba que existían composiciones que brindaban una solución al problema de la solubilidad de activos farmacéuticos pocos solubles, pero no hacían mención al problema de la presente solicitud. De ahí que un técnico no hubiera podido pensar en una solución semejante a la de la presente invención a partir de documentos citados que plantean un problema totalmente diferente al solucionado por esta solicitud.

La respuesta al literal b), también es negativa, partiendo del hecho que si el técnico de conocimientos medios no hubiera podido plantearse el problema, tampoco lo hubiera podido resolver de la manera como se realiza en la presente invención. Aún más, no hubiera podido resolverlo de la manera sencilla de esta solicitud, esto es, una composición de activo farmacéutico en un disolvente anhídrido hidrófilo, miscible en agua, en donde el

125 10  
122

compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea.

Respecto a la pregunta c), la persona de conocimientos medios, tampoco hubiera podido prever el resultado de la presente invención, toda vez que para llegar al mismo, hubiera tenido que partir de alguna indicación para modificar el antecedente más cercano, pero como se mencionó más arriba, ninguno de tales antecedentes menciona o sugiere el problema de la presente invención, ni la solución al mismo.

De lo anterior, se concluye que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para estas tres preguntas en el presente caso y según la "Gula para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes de la OMPI", basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

En consecuencia, las referencias D1, D2 y D3, tomadas una a una o en combinación no desvirtúan el nivel inventivo de la presente invención, ya que como se estableció más arriba, no enseñan o sugieren el suministro transmucosal de composiciones que contienen activos farmacéuticos como en la presente invención que muestren un suministro rápido de los activos farmacéuticos a través de las membranas mucosales de la boca, gracias a que las composiciones que son soluciones de activos farmacéuticos en pequeños volúmenes de líquidos anhídridos e hidrófilos, proporcionan actividades mejoradas mientras que minimizan los efectos secundarios potenciales del activo farmacéutico así establecido en la presente solicitud.

Como consecuencia de lo anterior, no debe quedar duda alguna de que el presente invento implica un salto cualitativo en el estado de la técnica, por cuanto se han obtenido unas ventajas inesperadas que contribuyen al conocimiento que se tenía hasta este momento en la materia reivindicada, y por lo tanto, el presente invento cumple a cabalidad los requisitos legales de patentabilidad, en especial el de la novedad y nivel inventivo, motivo por el cual solicito a ese Despacho proceder a conceder el privilegio de patente para la presente invención.

Señor Superintendente,

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

22/74 126  
123

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00001049 00000000 Folios: 14  
Fecha (AMD): 2005-07-08 16:01:51  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REQUERIDA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 46,299  
FECHA : JUNIO 21 DE 2005

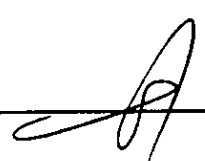
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37350894 | 20/06/2005 | 6,115,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 91,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 91,000.00   |

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

12F  
124REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto farmacéuticamente activo seleccionado de antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, agentes antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales y mezcla de éstos en un disolvente anhídrido hidrófilo, miscible en agua seleccionado de propilenglicol, etanol, polietilenglicol, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol o mezclas de éstos; en donde el compuesto farmacéuticamente activo en su estado no ionizado tiene un valor de porcentaje de solubilidad en el disolvente a temperatura ambiente que es igual o superior a 0.075% y el activo farmacéutico está en su forma libre no ionizada como una dispersión monomolecular en el disolvente y en donde el compuesto farmacéuticamente activo es suministrado transmucosalmente en la corriente sanguínea.
2. La composición según la Reivindicación 1 en donde el compuesto farmacéuticamente activo tiene un peso molecular inferior a 500 gramos por mol, es capaz de ser ionizado cuando está en un disolvente acuoso y tiene un coeficiente de partición octanol-agua cuando está en la forma no ionizada de por lo menos 100.
3. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 2 en donde la concentración del compuesto farmacéuticamente activo en el disolvente es inferior o igual a 125% del porcentaje del valor de solubilidad del compuesto antes mencionado.
4. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 3 en donde el compuesto farmacéuticamente activo está presente en el disolvente en una cantidad de desde 0.28 a 10% por peso de la composición.
5. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 4 en donde el compuesto farmacéuticamente activo es dextrometorfano en una concentración de 0.1% a 9.3%, preferiblemente de 0.26% a 6.2% y más preferiblemente de 1.16% a 4.6% en peso de la composición.

128

125

6. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 5 en donde el disolvente anhídrido, hidrófilo, miscible en agua abarca de 60% a 99.975%, preferiblemente de 70% a 99%, y más preferiblemente 85% a 98% en peso de la composición.
  7. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 6 en donde el dextrometorfano y otros compuestos farmacéuticamente activos están presentes en el disolvente a un nivel de 0.075% a 25%, preferiblemente de 0.28% a 10.0% en peso de la composición.
  8. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 7 en donde el otro compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de pseudoefedrina, fenilpropilamina, acetaminofen, clorfeniramina, doxilamina, fenindamina, triprolidina, sus sales y mezclas de estos. fol 11 y 12
  9. Una composición según las reivindicaciones 1 hasta 8 en donde el producto contiene componentes adicionales comercialmente presentes en cápsulas masticables, gomas llenas de líquido, elixires, atomizadores o pastillas de forma tal que la composición está en la forma de dicha cápsula masticable, goma llena de líquido, elixir, atomizador o pastilla.
  10. Una composición según las reivindicaciones 1 hasta 9 en donde el producto contiene componentes adicionales comercialmente presentes en cápsulas masticables, gomas llenas de líquido, atomizadores o pastillas que comprende una concha exterior que comprende una composición para el pretratamiento del tejido mucosal.
  11. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 11 para administración oral en donde el nivel de dextrometorfano suministrado al consumidor es de 6.85 miligramos a 30.83 miligramos por dosis de la composición.
  12. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 hasta 11 para administración oral en donde el nivel de dextrometorfano suministrado al
-

129

126

consumidor de la sal de monohidrato de hidrabromuro de dextrometorfano es de 10.0 miligramos a 45 miligramos por dosis de la composición.

14. La composición según las reivindicaciones 1 hasta 12 para la administración oral en donde el compuesto farmacéuticamente activo mencionado es suministrado al consumidor en un volumen de dosificación total no mayor de 3.0 mililitros.

127  
~~130~~

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**Expediente** 00 001 049

**Título de la solicitud:** "Composiciones que tienen suministro mejorado de Ingredientes activos farmacéuticos que comprenden compuestos farmacéuticamente activos en un disolvente anhidro hidrófilo miscible en agua".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

**1. Documentos estudiados**

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 4 a 33 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 127 - 129 de la solicitud en estudio.

**2. Objeto de la Invención**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 14 se refieren a una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos, antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales ó mezclas de estos); (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, etanol, PEG, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofuro, glicerol ó mezclas de estos).

La reivindicación 5 especifica que el compuesto activo es dextrometorfano.

La reivindicación 8 especifica que el compuesto activo es pseudoefedrina, fenilpropilamina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenindamina, triprolidina.

Se aclara que no aparece ninguna reivindicación numerada como "13".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar composiciones útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que contiene (a) un compuesto activo y (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 9/08 // 47/00 // 31/00 // 31/485 // 47/10.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 60 115 378 del 11 de enero de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

131  
128

### 3. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

*Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".*

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 11 de enero de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| No. | Documento    | Título                                                                                                    | Fecha de Publicación |
|-----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1  | WO 95 04527  | Cápsulas de Gelatina que contienen una solución de acetaminofén altamente concentrada                     | Feb 16, 1995         |
| D2  | WO 93 00072  | Proceso para solubilizar activos farmacéuticos poco solubles                                              | Ene 7, 1993          |
| D3  | US 5 350 756 | Uso de un inhibidor de oxidasa citocromo para aumentar la actividad supresora de la tos de dextrometorfan | Sep 27, 1994         |

### 4. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

#### Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

*Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".*

La reivindicación 5 se refiere a una composición que contiene como compuesto activo dextrometorfan y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua.

D2 enseña una composición que contiene entre otros, dextrometorfano como compuesto activo y solventes anhidros hidrófilos miscibles con agua (PEG y etanol) (ver folios 101 – 108).

*La reivindicación 5 no enseña dextrometorfano como un conocido antitusivo (supresor de la tos).*

Se observa que el objeto de la reivindicación 5 estaba anticipado en D2 que enseña una composición que contiene dextrometorfano y solventes anhidros hidrófilos miscibles con agua (PEG y etanol). De manera que lo solicitado en esta reivindicación no puede ser considerado nuevo.

#### **Evaluación del Nivel Inventivo**

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará 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.*

Las reivindicaciones 1 a 14 se refieren a una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, antihistaminas no sedantes, descongestionantes, expectorantes, analgésicos mucolíticos (?), antiinflamatorios antipiréticos, anestésicos locales ó mezclas de estos); (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, etanol, PEG, carbonato de propileno, monoetiléter de dietilenglicol, poloxamer, glicofurol, glicerol ó mezclas de estos).

La reivindicación 5 especifica que el compuesto activo es dextrometorfano.

La reivindicación 8 especifica que el compuesto activo es pseudoefedrina, fenilpropilamina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenindamina, triprolidina.

D1 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico; (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG).

D2 enseña una composición que contiene (a) un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, tales como dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenidramina, triprolidina y (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol) (ver folios 101 – 108).

D3 enseña dextrometorfano como un conocido antitusivo (supresor de la tos).

Se observa que combinando la composición de D1 que contiene un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésico y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG) con la composición de D2 que contiene un compuesto activo (antitusivos, antihistaminas, descongestionantes, expectorantes, analgésicos, tales como dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenidramina, triprolidina y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol), una persona conocedora de la materia puede derivar de forma obvia la composición de las reivindicaciones 1 – 14 de esta solicitud que contiene los mismos principios activos y los mismos solventes. Es claro entonces que debido a que : (a) la conformación de las composiciones es evidente para una persona conocedora de la materia a partir de las anterioridades, (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar composiciones útiles para tratar síntomas asociados con enfermedades respiratorias; y puesto que la forma propuesta en esta solicitud para resolver este problema técnico es proporcionar una composición que contiene (a) un compuesto activo y (b) un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua, es decir de la misma manera como se enseña en D1 y D2; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

Se observa que el objeto de la reivindicación 5: dextrometorfan, estaba sugerido en D2 y D3. De manera que lo solicitado en esta reivindicación no tiene nivel inventivo.

Se observa que combinando la composición de D1 que contiene un compuesto activo y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, PEG) con la composición de D2 que contiene un compuesto activo como dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenidramina, triprolidina y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol), una persona conocedora de la materia puede derivar de forma obvia la composición de la reivindicación 8 que contiene un compuesto activo tal como dextrometorfano, pseudoefedrina, acetaminofén, clorfeniramina, doxilamina, fenidramina, triprolidina y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua (PG, Etanol, PEG, Glicerol). De manera que lo solicitado en esta reivindicación no tiene nivel inventivo.

## **5. Respuesta a los Argumentos del solicitante**

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 116 que adjunta nuevas reivindicaciones.

Se aclara al solicitante que se aceptan para estudio las nuevas reivindicaciones.

2. Dice el solicitante en los folios 117 – 119 que el objeto de esta solicitud es proporcionar composiciones para suministro transmucosal de un compuesto activo al torrente sanguíneo.

Se aclara al solicitante que la vía de administración y el efecto obtenido posteriormente, no son características de una composición con base en las cuales se determine la patentabilidad. Porque esta se determina con base en las características técnicas de las materias primas (compuestos activos y

434  
131

excipientes) que conforman la composición, si la hacen nueva, con nivel inventivo y aplicación industrial. Y según se analiza en el párrafo correspondiente, estas composiciones no son patentables.

3. Dice el solicitante que la nueva reivindicación 13 no está afectada por D3.

Se aclara al solicitante que no aparece ninguna reivindicación numerada como "13". Sin embargo, como hace mención a una composición que contiene un compuesto activo dextrometorfano y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua, se remite a D3 que enseñaba dextrometorfano y a D2 que enseña una composición que contiene entre otros, dextrometorfano como compuesto activo y solventes anhidros hidrófilos miscibles con agua (PEG y etanol) (ver folios 101 – 108), anterioridades que sugieren *una composición que contiene un compuesto activo dextrometorfano y un solvente anhidro hidrófilo miscible con agua*.

4. Dice el solicitante en los folios 119 – 122 que D1, D2 ni D3 afectan el nivel inventivo de esta solicitud porque la composición de esta solicitud está destinada a aplicación transmucosal.

Se reitera al solicitante que la vía de administración y el efecto obtenido posteriormente, no son características de una composición con base en las cuales se determine la patentabilidad, porque esta se determina con base en la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial y como se analiza en el párrafo correspondiente, estas composiciones no son patentables. Atentamente se remite a este párrafo, en el cual se aclara que las anterioridades sugieren las composiciones aquí reivindicadas.

6. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta                                            |
|------|--------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| D1   | WO 95 04527  | 1 – 14<br>8                | Nivel inventivo<br>Nivel inventivo                              |
| D2   | WO 93 00072  | 1 – 14<br>8<br>5           | Nivel inventivo<br>Nivel inventivo<br>Novedad y Nivel inventivo |
| D3   | US 5 350 756 | 5                          | Nivel inventivo                                                 |

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 14, folios 127 - 129.

Bogotá, D. C., Septiembre 6 de 2005

|                          |                              |
|--------------------------|------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>1417 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>202007 |
|--------------------------|------------------------------|

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

135  
132

RADICACIÓN: 0-1049

EDICTO No. 14298

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC  
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 25371 de 30-SEP-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue:  
Superintendente de Industria y Comercio Ad-Hoc.

## RESUELVE

**ARTICULO PRIMERO:** Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "COMPOSICIONES QUE TIENEN SUMINISTRO MEJORADO DE: INGREDIENTES ACTIVOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO FARMACÉUTICAMENTE ACTIVO EN UN DISOLVENTE ANHÍDRIDO, HIDRÓFILO, MISCIBLE EN AGUA".

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar personalmente a la doctora Jimena Escobar Uribe en su calidad de apoderada de la sociedad The Procter & Gamble Company.. el

contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**  
Dada en Bogotá D.C., a los 30 SET. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

  
GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 19-OCT-2005 Este edicto se desfija hoy 01-NOV-2005 a las cinco (5:00 p.m.)  
Secretaría General Ad-Hoc  
EDICTO No. 14298