



No. 10-001093- -00022-0000

Fecha: 2014-11-05 16:09:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 211500
2211
enzie.com

Señor

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 10.001.093

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Una solución tópica no acuosa
novedosa de diclofenaco y el proceso para la preparación de la mismas"

Solicitante: Troika Pharmaceuticals Ltd.

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Troika Pharmaceuticals Ltd, domiciliada en Commerce House-1, Styra Marg, Bodakdev Ahmedaard-380054, Guajarat, India, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 56404 de fecha 23 de Septiembre de 2014, notificado por listado único de notificación de propiedad industrial fijado el 30 de Octubre de 2014, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 56404 de fecha 23 de Septiembre de 2014, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones 1 a 8 que aparecen en el nuevo capítulo reivindicatorio.

2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 17 reivindicaciones de las cuales 6 fueron desistidas, quedando finalmente 11 reivindicaciones (1-11). En la

Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 11 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 6 de enero de 2010 y se le adjudicó el número de radicación 10.001.093.

2.3. Mediante auto de fecha 19 de febrero de 2010, la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que se pronunciara con respecto al primer examen de forma contenido en el concepto técnico 2150. Dicho requerimiento fue atendido mediante el memorial radicado el día 16 de abril de 2010.

2.4. Habiendo cumplido los requisitos de forma, la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 627 del 20 de abril de 2011. Se solicitó el examen de patentabilidad el día 11 de octubre de 2011.

2.5. Por medio de los oficio 14190 y 14191 del 9 de septiembre de 2011 se notificó al solicitante de las oposiciones presentadas en contra de la solicitud contenida en este expediente, por parte de la sociedad Procaps S.A. y la sociedad Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A. respectivamente. Dichas oposiciones fueron respondidas el 30 de noviembre de 2011 por medio de los radicados No. 10-001093-00007 y 10-001093-00006 respectivamente. Junto con el radicado No. 10-001093-00007 se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones.

2.6. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el examen de fondo el día 23 de octubre de 2012, en el cual objetó la novedad de las reivindicaciones 1 a 16, con fundamento en las enseñanzas contenidas en el documento WO2007016766 (D1) y *artículo (In vitro reléase of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations) (D2). Este requerimiento fue oportunamente atendido por medio del memorial radicado el 18 de enero de 2013, en el cual se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio confirmado por 13 reivindicaciones.

2.7. Por medio de la Resolución 47992 de fecha 14 de agosto de 2013, notificada por edicto desfijado el día 20 de septiembre de 2013, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 13 por cuanto considera que carecen de novedad a pesar de los argumentos presentados por

la solicitante en la respuesta al examen de fondo. Este requerimiento fue oportunamente atendido por medio del memorial radicado el 25 de Septiembre de 2013, en el cual se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio confirmado por 13 reivindicaciones.

2.8. Por medio de la Resolución 86949 de fecha 26 de Diciembre de 2013, el despacho resuelve un recurso de reposición volviendo a estudio de fondo.

2.9. El 29 de abril de 2014 se emite un nuevo examen de fondo en el cual objetó la nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 13, con fundamento en las enseñanzas contenidas en el documento WO2007016766 (D1) y *artículo (D2). Este requerimiento fue oportunamente atendido por medio del memorial radicado el 22 de Julio de 2014, en el cual se allegó un nuevo capítulo reivindicatorio confirmado por 11 reivindicaciones.

2.10. Por medio de la Resolución 56404 de fecha 23 de Septiembre de 2014, notificada por edicto desfijado el día 30 de Octubre de 2014, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 11 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo

2.11. Ese Despacho menciona que la falta de novedad se debe a las enseñanzas contenidas en el documento WO2007016766 (D1) y *artículo (D2). Particularmente, el Examinador establece que:

"(...)El documento D1 enseña composiciones que comprenden diclofenaco, etanol, propilenglicol y ácido oleico.

D22 Divulga formulaciones de diclofenaco que incluyen miristato de isopropilo, propilenglicol, etanol, lecitina.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: "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".

En el presente caso, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Una composición novedosa de la

solución tópica no acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco': (Ver radicado N° 10-001093-00017-0000.

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación i y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Composición de una solución tópica no acuosa que comprende:	Una formulación tópica	lipogel de diclofenaco
Una cantidad terapéuticamente activa de sal farmacéuticamente activa de diclofenaco.	1.5% P/V Diclofenacosódico (Pág. 48)	Sal dietilamina de diclofenaco 1.16%
10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante.	11.79% P/V etanol	17% P/V etanol
disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofuroil o su mezcla.	11.2% P/V propilenglicol	propilenglicol
Opcionalmente un humectante que se selecciona de glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o combinados y más preferiblemente se selecciona de glicerol y/o urea.	Humectantes como Glicerina (pág.47)	No menciona
Opcionalmente un mejorador de la penetración adicional seleccionado de ácidos grasos de cadena larga saturados, o insaturados, ésteres de los mismos, heterociclos con N sustituidos por alquilo solos o combinados y más preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, N-metil pirrolidona, 2-metil pirrolidona, 1-metil pirrolidona solos o combinados.	Ácido oleico (lípidos)	No menciona lecitina (fosfolípido)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque D1 divulga composiciones de uso tópico no acuosas que comprende diclofenaco sódico y sus sales (Pág. 48), etanol que es un alcohol de bajo peso molecular y propilenglicol (Pág 51); también divulga múltiples ejemplos de composiciones y una gran variedad de excipientes que permiten lograr formulaciones de uso tópico no acuosas con un adecuado perfil de penetración (Pág. 55).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones del documento D1 consiste en que la presente solicitud contempla excipientes adicionales en la formulación.

El efecto que logra incluir vehículos adicionales no se puede determinar ya que la solicitud carece de información que permita establecer una eventual ventaja con respecto al estado de la técnica.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: &Cómo lograr composiciones transdérmicas de diclofenaco alternativas a las conocidas en D1?

Sin embargo, D2 enseña una composición que comprende 1.16% PN de la sal de dietilamina de diclofenaco, propilenglicol, etanol.

Es importante señalar que las cantidades de alcohol reveladas en las composiciones de D1 y D2 ya presentaban buena penetración transdérmica.

En consecuencia una persona normalmente versada en la materia, utilizaría algunos excipientes alternativos revelados en D1 e incluiría específicamente la sal de dietilamina de diclofenaco al 1.16% PN revelada en D2, en las composiciones que se dan a conocer en la anterioridad D1, esperando con certeza, lograr formulaciones transdérmicas no acuosas tales como las de la reivindicación 1 de la solicitud estudiada. Por lo cual, la presente reivindicación i carece de nivel inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En referencia al argumento de la sociedad solicitante, según el cual el término "comprende", a pesar de dar lugar a una reivindicación de tipo abierta, excluye de la composición reclamada el uso de DMSO porque uno de los objetos de la presente invención es suministrar formulaciones tópicas no tóxicas al utilizar ingredientes seguros.

Esta Oficina se permite aclarar, como ya se había mencionado antes, que dicho término no limita el alcance de la materia a proteger, de manera que en la composición reivindicada pueden estar presentes otros componentes. De otro lado, en D1 ya se divulgaban composiciones no acuosas que no contienen el DMSO (control 2 y 3), en donde el control 3 tiene una mayor velocidad de flujo (24 horas) que la composición A (con 5% de ácido oleico) siendo la velocidad de flujo mayor, al duplicar el contenido de ácido oleico, por lo tanto se puede concluir que el ácido oleico es mejor promotor de la penetración cutánea que

el DMSO y, con relación a A y B existe una superior velocidad de flujo cuando se utilizan juntos los dos compoentes hidrófobos; por lo tanto de acuerdo con esto, las enseñanzas de la técnica anterior (D1) no se alejan del desarrollo de una formulación similar al excluir DMSO y al utilizar una base diferente de la formulación, dado que las composiciones de la solicitud, también comprenden ácido oleico, según el ensayo revelado en la descripción. Adicionalmente, las composiciones conocidas en D1 no mostraban problemas de toxicidad, de estabilidad ni de escurrimiento.

Ahora bien, teniendo en cuenta que los elementos técnicos característicos de la formulación reclamada se encuentran divulgados en el documento D1, la presente reclamación corresponde a una extrapolación de las posibilidades conocidas divulgadas en dicha anterioridad sin ningún efecto inesperado, dado que el resultado obtenido podría ser previsto por la persona normalmente versada en la materia (mayor velocidad de flujo en composiciones sin agua que las que la contienen, según la descripción de la presente solicitud).

Respecto a lo mencionado sobre que la solicitud realiza un avance técnico significativo con relación a D1 al suministrar formulaciones novedosas en las cuales el ingrediente adicional (obligatorio para D1) no es esencial y se logran aún las propiedades deseadas a saber, penetración transdérmica mejorada de la sal de diclofenaco y viscosidad de 10-50 cps.

Se aclara, como se evidenció en la evaluación de nivel inventivo, que todos los elementos técnicos esenciales de la formulación reclamada en la reivindicación 1 se encuentran comprendidos dentro de las formulaciones divulgadas en D1 en la Tabla 1 (Pág. 53), ya que como se indicó, la única diferencia entre la solicitud y D1 consiste en que la presente reclamación contempla el agente glicofurol como un disolvente adicional a los establecidos en dicha tabla, y se reitera que composiciones sin DMSO ya se revelaban en D1 con las que también se lograba buena penetración cutánea. En consecuencia no existe evidencia de un avance técnico significativo con relación a D1.

Con respecto al Nivel inventivo frente a D2 la solicitante indica que el documento D2 no afecta la novedad de la formulación de la presente solicitud. Así mismo, el solicitante manifiesta que en D2 el incremento en la liberación/difusión del fármaco es más alta en el caso de las lociones con alta concentración (1%) de lecitina y 34 % de etanol (comparada con las formulaciones de lipogel - 0,25 %) y 34 % de etanol.

A lo argumentado esta Oficina responde, que como se mostró en el análisis de patentabilidad el documento D2 se utilizó para afectar el nivel inventivo de la solicitud, por otro lado la lecitina (éster de ácido graso) es el componente graso y que al igual que en D1, en donde se enseña que una mayor cantidad de este componente en la composición, ayuda a aumentar la velocidad de difusión del diclofenaco; además, el lipogel de D2 no contiene agua, contrario a lo afirmado por el solicitante. Por lo tanto las enseñanzas de dicho documento no se alejan de las formulaciones del solicitante.

De igual forma, se reitera a la solicitante que los parámetros de viscosidad incluidos en el nuevo pliego reivindicatorio no son considerados como características técnicas de la solicitud ya que corresponden a resultados a alcanzar mediante el proceso de formulación.

Igualmente, se reitera que la materia reclamada carece de un efecto o actividad técnica inesperada o sorprendente con respecto a la solución propuesta por el estado de la técnica citado. Por lo tanto las enseñanzas de D1 y D2 son suficientes para que la persona versada en la materia logre las formulaciones de la presente solicitud, más aún cuando estas resolvían, de manera previa, la necesidad de una formulación no acuosa para administración transdérmica de un fármaco como el diclofenaco o sus sales.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante mencionar el objeto de la presente solicitud.

La presente solicitud se relaciona el suministro de una solución tópica no acuosa, no grasosa, viscosa baja, no irritante y no deshidratante que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco, que exhibe penetración transdérmica mejorada que resulta en altos niveles de plasma de sangre de dicho fármaco.

3.2. El requisito de nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “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”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 o D2.

En primer lugar, se solicita, comedidamente, a su Despacho volver a analizar las modificaciones propuestas a las reivindicaciones que presentamos junto con esta respuesta. Se puede ver de la presente acción oficial que su Despacho ha citado dos artes previos en particular D1 (WO2007/016766) y D2 (Parsaei *et al*) y ha mantenido casi todas las objeciones argumentadas en la acción oficial anterior. Los argumentos presentados en la respuesta a las objeciones anteriores se han reforzado en vista de las modificaciones propuestas aquí. Por lo tanto, en la siguiente sección, la solicitante ha identificado la porción de las objeciones que ya fue respondida y ratifica todo lo anteriormente explicado en las respuestas anteriormente presentadas en las acciones oficiales anteriores y suministra comentarios a los comentarios adicionales presentados por su Despacho por razones de brevedad.

Estos son los argumentos usados por su Despacho para negar el derecho de patente a la presente invención:

- ☐ En el presente caso las composiciones reivindicadas en la solicitud no tienen nivel inventivo tomando en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “una composición novedosa de una solución tópica no acuosa que comprende: una cantidad terapéuticamente afectiva de sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable ...”.
- ☐ La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la invención mencionada en la reivindicación 1 y aquellas divulgadas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Composición de una solución tópica no acuosa que comprende:	Una formulación tópica	Lipogel de diclofenaco
Una cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente activa de diclofenaco	1,5 P7V (SIC) de diclofenaco de sodio (Página 48)	Sal de Dietil amina de diclofenaco al 1,16%
10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante	11,79% P/V de etanol	No se menciona
disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla, en donde el solvente es usado en una cantidad > 25% v/v	11,2% P/V de propilenglicol	No se menciona
Opcionalmente un humectante en donde dicho humectante se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o combinados y más preferiblemente se selecciona entre glicerol y/o urea	Humectantes como glicerina (Página 47)	No se menciona
Opcionalmente un mejorador de la penetración adicional en donde dicho promotor de penetración se selecciona entre ácidos grasos de cadena larga saturados e insaturados, esteres de los mismos, nitrógeno sustituido con alquilo que contiene compuestos heterocíclicos, solos o en combinación con estos y más preferiblemente se selecciona entre etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, N-metil-pirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil-pirrolidona, solos o combinados.	Ácido oleico (lípido)	Lecitina no se menciona (fosfolípidos)

□ Los documentos D1 y D2 son considerados el arte previo más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 ya que D1 divulga composiciones no acuosas para uso tópico que comprenden diclofenaco sodio y sus sales (página 48), etanol que es un alcohol de bajo peso molecular y propilenglicol (Página 51); se muestran también varios ejemplos de las composiciones y una gran cantidad de excipientes que permiten obtener formulaciones tópicas no acuosas con un perfil adecuado de penetración (Página 55).

□ La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las composiciones de D1 es que la presente invención muestra excipientes adicionales en la formulación.

□ El efecto de incluir portadores adicionales y una mayor cantidad de propilen glicol no se puede determinar ya que la solicitud carece de información para establecer cualquier ventaja sobre el estado de la técnica.

- P
- ☐ El problema técnico a ser resuelto por la invención puede formularse como: Cómo obtener composiciones transdérmicas de diclofenaco como una alternativa a aquellas de D1?
 - ☐ Sin embargo, D2 enseña una composición que comprende 1,16% P/V de sal de diclofenaco dietil amina, propilenglicol, etanol.
 - ☐ Es importante resaltar que las cantidades de alcohol reveladas en las composiciones de D1 y D2 ya presentaban una buena penetración transdérmica.
 - ☐ Por consiguiente, una persona medianamente versada en la materia relevante usaría algunos excipientes alternativos y una mayor cantidad hasta 25% de propilenglicol como lo reveló D1 y específicamente incluiría la sal de diclofenaco dietil amina (1,16%) descrita en D2, en las composiciones descritas en el arte previo D1, esperando con certeza obtener composiciones acuosas transdérmicas tales como las de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo tanto, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

COMENTARIOS ADICIONALES DE LA SOLICITANTE A LAS OBJECIONES DE SU DESPACHO

Objeciones del examinador:

- ☐ Como las reivindicaciones 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que dichas reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.
- ☐ Con referencia al argumento de la solicitante según el cual el término "que comprende" aunque es abierto en alcance excluye la incorporación de DMSO porque uno de los objetos de la presente invención es suministrar formulaciones tópicas no tóxicas al usar ingredientes seguros.
- ☐ Esta Oficina se permite aclarar, como ya se había mencionado antes, que dicho término no limita el alcance de la materia a proteger de manera que en la composición pueden estar presentes otros componentes. Por otro lado, D1 ya revelaba composiciones no acuosas que no contenían DMSO (controles 2 y 3), en las cuales el control 3 tiene una mayor velocidad de flujo (24 horas) que la composición A (con 5% de ácido oleico) siendo la velocidad de flujo más alta al duplicar el contenido de ácido oleico, por lo tanto es posible concluir que el ácido oleico es mejor promotor de la penetración cutánea que el DMSO y con

relación a A y B existe una superior velocidad de flujo cuando se utilizan dos compuestos hidrofóbos; por lo tanto, las enseñanzas del arte previo D1 no están muy lejos del desarrollo de una formulación similar cuando se excluye el DMSO y al utilizar una base diferente de formulación, dado que las composiciones de la solicitud también comprenden ácido oleico de acuerdo con el ensayo descrito en la especificación. Además, las composiciones conocidas en D1 no mostraron problemas de toxicidad, estabilidad o fugas.

□ Ahora bien, tomando en cuenta que los elementos técnicos característicos de la formulación reivindicada están divulgados en D1, la presente invención corresponde a una extrapolación de las posibilidades conocidas en dicho arte previo sin ningún efecto inesperado ya que el resultado obtenido podría ser predicho por una persona normalmente versada en la materia (mayor velocidad de flujo en las composiciones sin agua que en las que la contienen de acuerdo con la descripción de la presente invención).

□ Con respecto a la observación en el sentido de que la presente invención lleva a cabo un avance técnico significativo frente a D1 cuando suministra nuevas formulaciones en las cuales el ingrediente adicional (mandatorio para D1) no es esencial y obtiene las propiedades deseadas: penetración transdérmica mejorada de la sal de diclofenaco y viscosidad entre 10-50 cps.

□ Se aclara, como se evidenció en la evaluación del nivel inventivo, que todos los elementos técnicos esenciales de la formulación reivindicados en la reivindicación 1 están comprendidos en las formulaciones divulgadas en D1 en la tabla I (página 53), ya que se indicó que la única diferencia entre la solicitud y D1 es que la presente reclamación contempla el agente glicofurool como solvente adicional a los establecidos en dicha tabla y se reitera que las composiciones sin DMSO ya estaban descritas en D1 con las que se lograba una buena penetración cutánea. Como consecuencia no hay evidencia de que exista un avance técnico significativo con relación a D1.

Nuestra respuesta:

En primer lugar, la solicitante pide al examinador considerar las modificaciones propuestas de las reivindicaciones que presento junto con este escrito en donde con el objeto de dar claridad a la materia objeto reivindicada y además resaltar el nivel inventivo de las formulaciones de la presente solicitud, la solicitante ha remplazado la transición "que

comprende" por "que consiste de" y ha descrito los ingredientes opcionales '(limitado) en la reivindicación principal misma.

Como se mencionó en la respuesta a la acción oficial anterior, además de la diferencia principal en la composición del sistema solvente en la formulación de D1, a diferencia de D1, el DMSO o la combinación de DMSO con ácido oleico no es esencial en la formulación de la presente solicitud y aún las formulaciones presentes suministran una penetración transdérmica significativamente mejorada.

Además, es importante anotar que aunque la formulación de D1 suministra dos formulaciones (control 2 y control 3) sin usar el DMSO y usando ácido oleico, la ausencia del DMSO *per se* o el uso del ácido oleico *per se* no es la invención de la presente solicitud.

La solicitante ha notado que al comparar la composición A con la formulación del control 3 de D1, el examinador, ya conocedor, ha comparado los valores de flujo (solo en 24 horas) de 0,07 y 0,08 y ha afirmado que las formulaciones del control 3 son mejores que la formulación A. La solicitante difiere por completo de la opinión del examinador sobre lo anterior y, respetuosamente, afirma que dicha interpretación se hace con base en un análisis ex-post facto (hindsight, en ingles) o análisis retrospectivo. Para poder derivar las enseñanzas a partir de cualquiera de los artes previos una persona versada en la materia debe considerar la referencia como un todo y no puede interpretar el documento con base en una pequeña porción de ésta considerada de manera aislada.

Por lo tanto, cuando D1 se considera como un todo, en vista de las afirmaciones explícitas (ver página 52 después de la tabla 2) y los resultados de los experimentos (Tabla 2, Ver el flujo a las 48 horas), es claro que la conclusión de "ácido oleico es sugerido como un promotor mejorado de penetración mejor que el DMSO" se basa en la interpretación errónea de la especificación de D1 y posee el sesgo de la retrospección.

Por favor note lo que dice la guía utilizada por los examinadores de esa Superintendencia en cuanto al análisis en retrospección:

"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a

ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

Uno de los factores que deben tomarse en consideración para establecer si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera estado motivada a combinar los documentos del estado de la técnica es la probabilidad razonable de éxito como resultado de tal combinación de sugerencias del estado de la técnica, consideradas colectivamente.

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante."

Más aún, para reforzar el argumento, al ignorar las enseñanzas explícitas de D1 aún si consideramos que ésta sugiere el uso de ácido oleico en vez de DMSO, es importante anotar que la invención de la solicitante no está en el uso del ácido oleico *per se*, de hecho es uno de los ingredientes opcionales de las formulaciones novedosas e inventivas de la presente solicitud. La invención de la presente solicitud es la composición del sistema solvente no acuoso que comprende Propilenglicol y/o glicofurol (en una proporción siempre mayor a 25% v/v de la formulación) en combinación con etanol, lo que, con o sin un mejorador de penetración adicional suministra una penetración transdérmica sorprendentemente mejorada del fármaco.

Es claro de lo anterior que si uno extrapola las enseñanzas de las formulaciones divulgadas en D1, las dichas formulaciones tendrán un PEG como la base de la formulación y el propilenglicol será usado en una cantidad que varía entre 1 a 25% v/v solamente. Además, tales formulaciones obligan al uso de la combinación de mejoradores de penetración tales como el DMSO o azonas y ácido oleico.

Además, con respecto al nivel inventivo de las formulaciones, la solicitante manifiesta que no repetirá los argumentos ya presentados en las anteriores respuestas, los cuales ratifica, solo con ánimo de brevedad.

La solicitante reitera que el sistema solvente de la invención es propilenglicol y/o glicofurol (siempre muy por encima de 25%) en combinación con alcohol de cadena inferior (10 a 30 % v/v). Debe notarse que no se usa PEG300 y que el sistema solvente de la presente invención es claramente diferente en términos de su composición con respecto a la composición del sistema solvente en D1. Haciendo referencia a la divulgación en la página 47 líneas 28-29 y la tabla I (página 51), es claro que el propilenglicol es usado en una cantidad entre 1 a 25% p/p, en particular 11,2% p/p (en todos los ejemplos).

Considerando que, con base en la divulgación de la solicitud 10.001.093 de la presente invención, en donde el sistema solvente (propilenglicol y/o glicofurol) usado para completar el volumen total de la formulación hasta 100%, es siempre > 25%. Esto está soportado por las formulaciones de ejemplo en las cuales el propilenglicol (y/o glicofurol) está en el rango entre 57,68% (formulación 1) a 92,68% (formulación 4).

La solicitante, por lo tanto, afirma que la diferencia entre la formulación de D1 (Tabla I) y la de la presente solicitud no radica solamente en contemplar el glicofurol como un solvente adicional, como lo afirma su Despacho en la acción oficial. Las diferencias evidenciadas aquí anteriormente están soportadas, adicionalmente, por las reivindicaciones modificadas propuestas en la presente respuesta.

Con relación al nivel inventivo su Despacho le ha respondido al solicitante de la siguiente manera:

□ Con respecto al nivel inventivo y la referencia D2, la solicitante indica que D2 no afecta la novedad de la formulación de la presente invención. Además, la solicitante afirma que en D2 el incremento de la liberación/difusión del fármaco es más alto que en el caso de

lociones de lecitina en alta concentración (1%) y 34% de etanol (comparado con las formulaciones de lipogel - 0,25%) y 34% de etanol.

□ A este argumento la Oficina responde que como se mostró en el análisis de patentabilidad, el documento D2 fue usado para afectar el nivel inventivo de la solicitud. Por otro lado, la lecitina (éster de ácido del aceite) es el componente de aceite y que similar a D1, en donde se enseña que una cantidad mayor de este componente en la composición ayuda a incrementar la velocidad de difusión de diclofenaco; además, el lipogel de D2 no contiene agua contrario a lo afirmado por la solicitante. Por lo tanto, las enseñanzas de este documento no están muy lejos de las formulaciones de la solicitante.

Nuestra respuesta: En primer lugar la solicitante entiende que su Despacho ha mantenido las objeciones con respecto al nivel inventivo de las formulaciones. La solicitante no desea repetir los argumentos ya expuestos en las anteriores respuestas, los cuales ratifica, en aras de la brevedad.

La solicitante considera que el examinador ha errado al afirmar que las formulaciones de lipogel de D2 son no acuosas. Como se estableció en respuestas anteriores las formulaciones de lipogel de D2 usan 2% de gel carbómero el cual usa agua como fase de dispersión para la porción micelar del gel. Esto es evidente en la misma descripción de D2 (Ver la descripción en la página 188, columna derecha, último párrafo de D2).

Los argumentos presentados a este respecto también fueron presentados ante la EPO y otras oficinas de patentes y todos los examinadores aceptaron el hecho de que aunque se utiliza el término lipogel las dichas formulaciones no son "no acuosas".

Con base en los resultados y conclusiones de Parsaee *et al.*, (D2), es claro que las formulaciones descritas en el artículo enseñan en la dirección contraria o que se aleja de las formulaciones de la solicitante al incorporar la sal de diclofenaco en un amortiguador acuoso (loción) o sistema de gel que contiene agua (Lipogel) e incluir Lecitina como un auxiliar para incrementar la liberación y difusión del fármaco. Además, es importante anotar la conclusión derivada de D2 de que el incremento en la liberación/difusión del fármaco reportó ser la más alto en el caso de lociones con una alta concentración (1%) de Lecitina (en comparación a las formulaciones de Lipogel - 0,25%) y 34% de etanol.

D2 enseña que cuando tres tipos de formulaciones tópicas acuosas (micelas de gel mezcladas, Lipogel, Loción) de sal de Diclofenaco dietanolamina se comparan con la formulación comercializada (Voltaren Emulgel) del dicho fármaco, los resultados de la penetración transdérmica muestran la siguiente tendencia

Loción de Diclofenaco > Lipogel > Voltaren Emulgel > micela de gel mezclada

Esta, además, enseña que la razón detrás de la penetración mejorada del fármaco de las formulaciones de Lipogel (que contiene propilenglicol, etanol) es la incorporación de un lípido similar al emulsificador Lecitina como un componente esencial. Lo que es más, aún si consideramos las formulaciones de lipogel divulgadas en D2, la divulgación de D2, en si misma, enseña a una persona versada en la materia que la penetración transdérmica máxima se puede lograr mediante las formulaciones que están en la forma de lociones las cuales no solo tienen una concentración mayor de lecitina en comparación con el lipogel, sino que, también usan una alta proporción de agua en la formulación por encima de una muy alta proporción de etanol en la formulación.

Por lo tanto, si el deseo es llegar a la penetración transdérmica mejorada del fármaco, las enseñanzas de la dicha referencia claramente dirigen a la persona versada en la materia lejos de las formulaciones no acuosas novedosas de la presente invención. En vista de las enseñanzas de D2, es sorprendente que las formulaciones no acuosas de la presente formulación suministren una excelente penetración transdérmica a pesar de la ausencia de agua o del lípido similar de penetración/emulsificador tal como lecitina o una alta proporción de etanol. Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención de ninguna manera es impactado por las formulaciones de D2. Lo anterior es aún más claro en vista de las modificaciones propuestas a las reivindicaciones que presento junto con este escrito.

Manifiesta, adicionalmente, su Despacho que:

- ☐ De manera similar, se reitera a la solicitante que los parámetros de viscosidad incluidos en el nuevo conjunto de reivindicaciones no se consideran características técnicas de la solicitud ya que corresponden a resultados que se logran por el proceso de formulación.
- ☐ Adicionalmente, se reitera que la materia reclamada carece de un efecto no esperado o actividad técnica con respecto a la solución propuesta por el citado arte previo. Por lo tanto, las enseñanzas de D1 y D2 son suficientes para que la persona versada en la materia

18

obtenga las formulaciones de la presente solicitud, más aún cuando se ha resuelto previamente la necesidad de una formulación no acuosa para administrar un fármaco de manera transdérmica tal como diclofenaco y sus sales.

Nuestra respuesta: La solicitante menciona, de manera respetuosa, que la invención de la presente solicitud no es un logro de la viscosidad específica. Las formulaciones nuevas e inventivas de la presente invención, como un rasgo o característica ventajosa suministran la viscosidad en un rango que asegura la adherencia adecuada y al mismo tiempo resulta, de manera sorprendente, en una penetración transdérmica del fármaco significativamente más alta.

De lo anteriormente mencionado y por las modificaciones propuestas a las reivindicaciones, es absolutamente claro que las formulaciones de la presente invención son totalmente diferentes de la formulación de D1 y/o D2. Además, las presentes formulaciones están, de hecho, contra las enseñanzas consistentes de los artes previos citados y no son obvias para una persona versada en la materia relevante. Por lo tanto, la solicitante le solicita, comedidamente, al examinador retirar las objeciones hechas a la presente solicitud y proceder a aceptar la patentabilidad de la misma.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C. No. 79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexo: Nuevo capítulo reivindicatorio

REIVINDICACIONES

1. Una composición novedosa de la solución tópica no acuosa que consiste de:

una cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco; 10 a 30% v/v de alcohol de cadena inferior como mejorador de la penetración y solubilizante;

un disolvente seleccionado de propilenglicol, glicofurol o su mezcla; para completar el 100% del volumen de la composición que es siempre mayor a 25% v/v de la composición; en donde dicha composición tiene una viscosidad en el rango de 10 a 50 cps;

y, opcionalmente un humectante en donde el humectante se selecciona del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, triacetato de glicerilo, polioles, polioles poliméricos, ácido láctico, urea, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente se selecciona de glicerol y/o urea, solos o en combinación con los mismos, y opcionalmente un mejorador de la penetración adicional en

19

donde el mejorador de la penetración adicional se selecciona de ácidos grasos de cadena larga saturada e insaturada, ésteres de los mismos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno sustituidos por alquilo, solos o en combinación con los mismos y más preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol, ácido oleico, miristato de isopropilo, palmitato isopropilo, N-metilpirrolidona (NMP), 2-metil-pirrolidona o 1-metil-pirrolidona, solos o en combinación con los mismos y opcionalmente un antioxidante, en donde el antioxidante se selecciona preferiblemente de monotioglicerol y tocoferol y opcionalmente uno o mas contrairritantes en donde el contrairritante se selecciona del grupo que comprende salicilato de metilo, capsaicina, mentol, aceite de gaulteria, alcanfor, eucalipto, plastificantes de mostaza y aceite de turpentina y más preferiblemente se selecciona de salicilato de metilo, mentol, capsaicina y alcanfor, solos o en combinación con los mismos.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco está en el rango de 1.16% a 5% P/V, preferiblemente 1.16% a 2.32% p/v

- 20
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco es preferiblemente sal dietilamina de diclofenaco.
 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior tienen longitud de cadena de carbono de C₂ a C₅, preferiblemente seleccionado de etanol, propanol, isopropanol y más preferiblemente etanol.
 5. La composición de acuerdo con la reivindicación. 1, en donde dicho alcohol de cadena inferior preferiblemente está en el rango de 10% a 20% v/v.
 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho mejorador de la penetración adicional se utiliza en cantidad de 1 a 5 % p/v.
 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho humectante se utiliza en una cantidad de 2% a 5% p/v.
 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición se caracteriza por tener penetración efectiva de diclofenaco en las partes afectadas del cuerpo sin irritar, sin deshidratar o sin dejar una película

21

grasosa en la piel de un mamífero cuando la solución se aplica tópicamente.

RAC/BOGDMS-#2439322-V1-P2009_000271-NUEVO_CAPÍTULO_REIVINDICATORIO_PARA_RECURSO_DE_REPOSICIÓN.DOCX