

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002343- -00018-0000

Fecha: 2014-05-28 16:28:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Re: Expediente N°. 10-002.343

Solicitud de Patente de Invención titulada: "SOLUCIONES
FARMACÉUTICAS ORALES QUE CONTIENEN TELBUVIDINA"

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2009/000225

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 2429 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 009,
DE FECHA 04 DE MARZO DE 2014
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 28 de junio de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 1 a 11;
- se incluye la nueva Reivindicación 1, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 9 y 11;
- se incluye la nueva Reivindicación 2 que encuentra sustento en la antigua Reivindicación 11.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican

una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 carece de concisión, ya que reclama un número indeterminado de soluciones, al no establecer los porcentajes de los excipientes, ni las cualidades de los mismos, de la misma forma, dichas reivindicación no especifican las concentraciones de ácido benzoico. Adicionalmente, el regulador de citrato es una característica esencial de la invención. El Examinador sugiere realizar una generalización razonable del alcance de la materia reclamada;
- la Reivindicación 1 carece de claridad, ya que utiliza la expresión “cuando menos un sabor soluble”, pero no se especifica en qué tipo de solvente es soluble el sabor. Adicionalmente, la invención carece de información que permita establecer ventajas o el efecto de combinar más de dos agentes mejoradores de sabor o un sabor soluble, ya que en la Tabla 1 solo se encuentran composiciones con edulcorantes aspartame y sacarina de sodio;
- no es claro el efecto del saborizante fruta de la pasión de la Reivindicación 11, ya que no se encuentra incluido en los ejemplos;
- las Reivindicaciones 2, 3 y 11 se encuentran contempladas dentro del alcance de la Reivindicación 1, por lo tanto deben ser generadas las dependencias;
- la Reivindicación 4 contiene la expresión “aproximadamente”, la cual es imprecisa, porque no permite diferenciar la invención del estado de la técnica;
- la Reivindicación 5 hace referencia a “las reivindicaciones anteriores”, sin embargo, la Reivindicación 4 no hace referencia a sacarina de sodio, la cual es objeto de la Reivindicación 5, lo mismo ocurre con las Reivindicaciones 6 y 9.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial. En particular, y siguiendo las amables recomendaciones del Examinador la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente una solución oral que comprende 20 mg/mL de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1,5 mg/mL de ácido benzoico, 0,2 mg/mL de sacarina de sodio, 1,0 mg/mL de saborizante de fruta de la pasión y 9,6 mg/mL de ácido de citrato anhidro.

Así las cosas, me permito resaltar que la nueva Reivindicación 1 reclama una solución oral completamente definida, la cual incluye las cantidades particulares y definidas de cada uno de los ingredientes. Adicionalmente, la nueva Reivindicación 1 incluye la cantidad de ácido benzoico y también se incluye la cantidad de ácido de citrato anhidro, al igual que el saborizante en la composición. De esta forma, considero superada las objeciones del Examinador respecto de la Reivindicación 1.

Respecto a la objeción del Examinador que el saborizante fruta de la pasión no se encuentra incluido en los ejemplos y que además no es claro el efecto de éste en la formulación, me permito señalar que contrario a lo mencionado por el Examinador, la composición ejemplificada en la tabla 3 de la invención incluye el saborizante fruta de la pasión y adicionalmente, éste junto con el edulcorante mejoran el enmascaramiento del sabor, en este sentido, resulta completamente claro el efecto de éste ingrediente dentro de la ventaja técnica que la formulación de la presente invención ofrece. Sin embargo, incluso si dicho ingrediente no se encontrara ligado directamente con el efecto técnico, el inventor está en su derecho de considerarlo dentro de las características esenciales de la invención, así éstos no se encuentre relacionados directamente con el efecto técnico de la invención. En este sentido considero superada la objeción del Examinador a este respecto.

Ahora bien, con relación a las Reivindicaciones 2-5 y 11, considero superada las objeciones, en tanto dichas reivindicaciones fueron eliminadas completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, de tal forma que le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que la patente US2004/0087541 (D1) y el artículo "Kinetics of degradation of the parabens" afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 enseña que la telvibudina puede ser administrada oralmente de forma líquida, por ejemplo mediante elixir, suspensión o jarabe. Dicho jarabe puede contener sacarosa como edulcorante, ciertos preservativos, colorantes y saborizantes. La diferencia entre

la presente invención y D1 es que dicha anterioridad no establece la presencia del regulador de citrato en un pH entre 4 y 5.

A su vez, D2 enseña que los parabenos pueden hidrolizarse más rápidamente al incrementar el pH del medio en el que se encuentran, reflejando una disminución en la capacidad inhibitoria del crecimiento de microorganismos de estos agentes. Adicionalmente, D2 señala que los parabenos se encuentran estables entre un pH de 2.75 y 5.49, mientras que a pH superior, se aumenta la velocidad de hidrólisis, por lo tanto resultaría evidente requerir la presencia de un regulador de pH, para de esta forma retardar la hidrólisis del agente y prolongar su capacidad inhibitoria del crecimiento de microorganismos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría un regulador de pH como lo indica D2, en la composición de D1, para así obtener la composición reclamada en la presente invención.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención sobre la nueva Reivindicación 1, la cual reclama una solución oral que comprende 20 mg/mL de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1,5 mg/mL de ácido benzoico, 0,2 mg/mL de sacarina de sodio, 1,0 mg/mL de saborizante de fruta de la pasión y 9,6 mg/mL de ácido de citrato anhidro.

Con relación al arte previo citado, me permito señalar que D1 divulga formas amorfas y cristalinas de telbivudina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, el proceso para su obtención e identificación, formulaciones y métodos para su uso. Sin embargo, D1 no enseña o sugiere la cantidad específica y particular de telbivudina reclamada en la presente invención y mucho menos enseña o sugiere la cantidad particular de ácido benzoico, sacarina de sodio, saborizante de fruta de la pasión, y ácido de citrato anhidro presentes en la solución oral de la nueva Reivindicación 1.

En el mejor de los casos, D1 enseña simplemente que la telbivudina puede ser formulada como un líquido, por ejemplo, como elixir, suspensión, o jarabe, con sucrosa como agente endulzante y preservativos, colorantes y saborizantes, sin embargo nada en D1 sugiere ni mucho menos motiva a la persona medianamente versada en la materia a utilizar un ingrediente o excipiente en particular. De hecho, D1 no ejemplifica composición o formulación alguna, y mucho menos una solución oral que comprenda las características estructurales y esenciales de la materia aquí reclamada.

Adicionalmente, D1 no enseña ni sugiere la importancia del pH para obtener una solución líquida de telbivudina con estabilidad y preservación mejorada, como la formulación líquida de la presente invención. Por lo tanto, nada en D1 enseña específicamente cómo desarrollar una composición farmacéutica deseable para administración oral que comprenda telbivudina con propiedades equilibradas de enmascaramiento de sabor, estabilidad del fármaco, conservación contra diferentes organismos y larga vida útil en anaquel, tal como lo reclama la nueva Reivindicación 1 de la presente invención.

Ahora bien, con respecto a D2, dicho documento describe de manera general el estudio de la estabilidad con la temperatura, el pH, la concentración de parabenos y las variaciones de la fuerza iónica de los parabenos, concluyendo que los parabenos son más estables, por ejemplo, más resistentes a la hidrolización, a $\text{pH} < 6$. Sin embargo, D2 no enseña o sugiere composiciones farmacéuticas orales que comprenden 20 mg/mL de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1,5 mg/mL de ácido benzoico, 0,2 mg/mL de sacarina de sodio, 1,0 mg/mL de saborizante de fruta de la pasión y 9,6 mg/mL de ácido de citrato anhidro. Más aún, D2 no hace referencia a agentes farmacéuticamente activos, tales como telbivudina.

De hecho, D2 hace referencia únicamente a los parabenos, los cuales ni siquiera hacen parte de la composición reclamada en la presente invención. Por el contrario, la presente invención incluye ácido benzoico para mejorar el enmascaramiento de sabor, contrario al pobre desempeño de las soluciones que contienen parabenos, en cuanto a potencial de reacciones adversas, y el sabor indeseable de los parabenos. En este sentido, a partir de las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia necesariamente estaría motivada a desarrollar composiciones con características estructurales diferentes a las de la presente invención, las cuales, además de **NO** incluir el sistema regulador de citrato, el cual no es sólo ácido cítrico sino un sistema buffer de ácido cítrico/citrato anhidrido que regula el pH y estabiliza la telbivudina en un pH de alrededor de 4, lo cual previene el crecimiento de microorganismos y hongos, al tiempo que mejora el sabor, y adicionalmente, tampoco incluirían ácido benzoico y mucho menos los ingredientes y cantidades particulares de la composición de la presente invención, puesto que ni D1 ni D2, solos o en combinación sugieren el uso de estos componentes en particular.

ii) Adicionalmente, me permito señalar nuevamente que la presencia de ácido benzoico en la composición de la presente invención proporciona un efecto inesperado y resultados sorprendentes, como los que se mencionan a continuación:

- el ácido benzoico como preservativo en una solución oral de telbivudina es más eficiente a pH de 4, especialmente con respecto al crecimiento de hongos;

- las formulaciones de la presente invención tienen una sorprendente vida útil de al menos 24 meses cuando un único preservativo es utilizado, por ejemplo ácido benzoico;
- por otra parte, se observa que hay una menor disminución de ácido benzoico y una menor degradación del principio activo en timina en el tiempo;
- la solución de la tabla 3 correspondiente a la solución oral de la presente invención, muestra resultados sorprendentes frente al arte previo citado, al tener propiedades balanceadas de enmascaramiento de sabor, estabilidad del principio activo preservación frente a diferentes organismos y una mayor vida útil

Componentes	Función	mg/ml
Telbivudina	Sustancia de fármaco	20
Ácido benzoico	Conservador	1.5
Sacarina de sodio	Edulcorante	0.2
Fruta de la pasión	Sabor	1.0
Ácido de citrato anhidro	Sistema regulador	9.6
Hidróxido de sodio 1N	Sistema regulador	hasta un pH de 4.0 +/- 0.5
Agua	Solvente	hasta 1ml

- la formulación de ácido benzoico también tiene una densidad cercana a la del agua, por lo que la solución puede ser fácilmente mezclada con una bebida, en caso de ser necesario para su administración, especialmente es el caso de la población pediátrica.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.¹ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². En el presente caso, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado.

En consecuencia, aunque D1 y D2 mencionen elementos aislados comprendidos en la presente invención, esto no puede ser considerado como una sugerencia suficiente que llevaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar y obtener sin dificultad alguna la materia aquí reclamada, pues no es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Debido a que, contrario al análisis del Examinador, y como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las composiciones de vacuna de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez se conoce la invención aquí reclamada.

En conclusión, las composiciones reclamadas por la presente invención no hubieran podido ser obtenidas por una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del arte previo, sin el despliegue de actividad inventiva que implicase una experimentación exhaustiva que permitiera obtener tales composiciones combinaciones específicas y mucho menos que presenten las cualidades y propiedades demostradas anteriormente.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado

² Ibidem Sección 10.8.1.



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una solución oral que comprende 20 mg/mL de telbivudina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 1,5 mg/mL de ácido benzoico, 0,2 mg/mL de sacarina de sodio, 1,0 mg/mL de saborizante de fruta de la pasión y 9,6 mg/mL de ácido de citrato anhidro.

2. La solución oral de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el regulador de citrato está a un pH de 4,0 +/- 0,5.
