

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068719- -00010-0000

Fecha: 2012-12-21 14:05:30 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 523 RESPUESTA Folios: 25

REFERENCIA: Expediente **10-68719** PATENTE DE INVENCION

ASUNTO: Respuesta a requerimiento Art. 45 DA 486/2000.

**“FORMA FARMACÉUTICA DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA PARA
ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA”**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante oficio 16736 por fijación en lista en la fecha 25 de Septiembre de 2012.

2. Definición de las Reivindicaciones

2.1 Falta de concisión

En consideración a los argumentos expuestos por la Señora Examinadora, en lo que respecta a los defectos que presenta la reivindicación 1 por la falta de concisión del capítulo reivindicatorio, se tienen en cuenta las recomendaciones indicadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, de acuerdo con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 que permite realizar modificaciones a la solicitud en cualquier momento del trámite. Se aclara que las modificaciones presentadas tienen pleno sustento en el capítulo descriptivo de la

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

solicitud, de forma específica en los modos de realización preferida de la invención que de ninguna manera se debe entender como una limitación al alcance de la invención.

En particular, con la modificación se incorporan los nombres comunes de los ingredientes y excipientes que conforman la formulación, considerando lo señalado en la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y de modelo de utilidad en la que claramente se establece que es posible definir un producto en términos de sus componentes y de forma complementaria en términos de la función que cumple cada uno de ellos dentro de la formulación. Igualmente se definen las proporciones de los elementos combinados dentro de la formulación en la nueva reivindicación dependiente 3, atendiendo de esta manera lo requerido por la Señora Examinadora en cuanto a la mejor forma de caracterizar composiciones farmacéuticas.

2.2 Falta de sustento para el elemento pH en la formulación y concentración del fármaco

En lo que respecta a la falta de sustento para determinar el elemento pH en la formulación, es pertinente señalar que existe una clara referencia en el capítulo descriptivo de la solicitud al problema técnico, el que se encuentra estrechamente relacionado con la solución reclamada y con el control de pH en la formulación.

En primer lugar se debe destacar que la vía de administración del medicamento que se propone es la vía transmucosa en la que la determinación del pH juega un papel fundamental, en especial porque para lograr todas las ventajas relacionadas con esta vía de administración como son: la comodidad en cuanto al fácil manejo y la buena aceptación del principio activo por el paciente, que ya no es de carácter invasivo y que permite que el principio activo alcance la circulación sistémica con mayor velocidad, eliminando el efecto de primer paso hepático, es indispensable lograr un control efectivo del pH en la formulación.

De hecho, dentro de los tópicos que se deben tener en cuenta para diseñar un sistema de entrega farmacéutico que permita la liberación del fármaco por esta vía se encuentran: 1) la velocidad de disolución, que se encuentra determinada por la velocidad de paso a través de la

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

mucosa, y 2) su permeabilidad a nivel sublingual y bucal, parámetros que se encuentran determinados por la variación del pH en la cavidad oral.

Para lograr una solución efectiva al problema técnico relacionado con la dificultad para:

1. Lograr una formulación efectiva y estable para administración por vía transmucosa de un inhibidor de fosfodiesterasa (V) en un sistema liposomal
2. Alcanzar un grado de biodisponibilidad efectivo para un ingrediente activo inhibidor de fosfodiestresasa (V) como sildenafil citrato

Se presenta un sistema de entrega farmacéutico líquido de tipo liposoma en el que se incluye un ingrediente en su forma de sal y excipientes que controlan su perfil de liberación.

La formulación novedosa e inventiva reclamada en la presente solicitud resuelve el problema técnico objetivo que consiste en la baja biodisponibilidad - 41 % debido fundamentalmente al metabolismo de primer paso- y absorción lenta del inhibidor de fosfodiesterasa sildenafil citrato. De hecho los estudios relacionados con la absorción y distribución del fármaco señalan que sólo el 12% de la dosis administrada a partir de sistema de dosificación convencionales, pasa a la circulación sistémica dentro de la hora siguiente a la administración, tiempo en que el efecto del medicamento es esperado por la mayoría de pacientes que padecen de disfunción eréctil, como se señaló en el capítulo descriptivo de la solicitud (Antecedentes técnicos de la invención).

Como es bien sabido por el formulador farmacéutico, la influencia del pH es uno de los factores más importantes en la absorción de un principio activo según los conceptos de partición - pH. La mayoría de los fármacos que son ácidos o bases débiles se absorben en mejores condiciones en su forma no ionizada, debido a su capacidad de difundir a través de las membranas biológicas cuando ésta es suficientemente liposoluble. Tal es el efecto de esta característica en las formulaciones, en las que el grado de ionización de un fármaco depende de su constante de disociación (pKa) y del pH del medio en el cual se disuelve. Así podría esperarse que la absorción de bases débiles sea óptima en el intestino cuando se encuentran

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

no ionizadas. Por el contrario, los fluidos gástricos ácidos tienden a retardar la absorción de bases débiles, pero promueven la absorción de fármacos débilmente ácidos. La cavidad oral presenta un rango de pH que fluctúa entre 7,5 y 7,9 lo que determina la posibilidad de que se absorba un fármaco a través de la vía transmucosa.

De forma ilustrativa pero no limitativa del alcance de la invención, el fármaco sildenafil citrato presenta ciertas características fisicoquímicas que determinan el valor de pH dentro del sistema de formulación, en particular porque su solubilidad es totalmente dependiente del pH. De hecho, la solubilidad se disminuye por incremento del pH en niveles superiores a 3,7 y 3,8 (lo anterior debido a su constante de acidez pKa entre 8,2 y 9,6). De esta manera, para lograr su absorción por vía transmucosa es indispensable controlar el pH de la formulación manteniéndolo en niveles ácidos. En el ejemplo de la formulación presentada en la descripción, se señala claramente que se incluye ácido clorhídrico 1N (=1M) en un porcentaje peso/peso entre el 1 y 3%. Teniendo en cuenta la densidad de dicho ácido (1,09g/mL) en un volumen final de 100mL de la formulación se tiene un pH de entre 1,56 y 2,03 para las concentraciones de 3 y 1% p/p respectivamente, por tanto, al estudiar uno de los modos de realización preferidos de la invención, en el que se involucra el ácido clorhídrico como controlador de pH, la Señora Examinadora encontrará el sustento correspondiente a la necesidad de involucrar una sustancia que mantenga el pH en niveles ácidos, para asegurar de esta manera la absorción del fármaco por las mucosas de la cavidad oral.

En lo que respecta a la concentración del fármaco se presenta un nuevo juego de reivindicaciones en el que se ha especificado que el principio activo se encuentra en un rango comprendido entre 1 y 40mg/ml. Dicha modificación encuentra pleno sustento en una de las modalidades específicas de la invención en la que se indica que el inhibidor de fosfodiesterasa (V) Sildenafil citrato se encuentra en una proporción que fluctúa entre el 0,5 y el 1,0%p/p, lo que corresponde a una concentración entre 5 y 10mg/mL, valores que se encuentran dentro del rango corregido y ahora reclamado en la solicitud (1 a 40mg/ml), de tal manera que la formulación reivindicada se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo de la solicitud.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

2.3 Nombre común del excipiente

Con respecto a la denominación del excipiente GDM-12 frente al que la Señora Examinadora solicita la corrección del nombre común, se realizaron modificaciones en el capítulo reivindicatorio con el fin de aclarar que se trata del ingrediente polietilenglicol 12 gliceril dimiristato con el fin de aclarar el soporte de las reivindicaciones en una de las modalidades específicas de la invención.

2.4 Porcentaje del excipiente PEG-12 gliceril dimiristato

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la Señora Examinadora se ha especificado que la presencia de polietilenglicol 12 gliceril dimiristato dentro del sistema de formulación se encuentra entre el 0,5 a 6%.

Frente a la objeción por falta de sustento con base en la modalidad específica divulgada en la solicitud para el caso de formulaciones para administración por vía transmucosa de sildenafil-citrato se aclara a la Señora Examinadora que los ejemplos no se pueden considerar limitativos del alcance de la solicitud, sino en la forma de modalidades que ilustran en parte el alcance de la invención. Así, la Guía para el examen de patentabilidad de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad indica que los ejemplos no se pueden considerar de forma restrictiva frente al contenido de la invención y que se admiten generalizaciones dentro de un margen moderado del objeto de la invención. Por lo anterior, solicitamos respetuosamente considerar el rango indicado para el caso del excipiente PEG-12 gliceril dimiristato.

3. REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

3.1 Nivel Inventivo

La Señora Examinadora inicia su análisis de nivel inventivo indicando que en el estado de la técnica se consideran tres documentos que se acercan a los elementos característicos de las

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

composiciones reclamadas, continúa luego presentando un cuadro comparativo de las características esenciales de la invención frente a las publicaciones D1 a D3.

En dicho cuadro establece que la publicación D1 (ES2385513) revela una composición vesicular para administración intranasal que contiene fosfolípidos, alcoholes, un agente activo y agua. Las composiciones también pueden comprender tensioactivos, conservantes, agentes espesantes, codisolventes, antioxidantes, tampones, potenciadores de la absorción y sustancias capaces de ajustar el pH y osmolaridad de la formulación. En especial, la Señora Examinadora indica que el sistema fabricado corresponde a formulaciones líquidas, aerosoles y pulverizados que contienen activos seleccionados entre sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Frente a la publicación D2 (WO0249617) la Señora Examinadora indica que se trata de una suspensión de liposomas añadida a una solución acuosa, en la que se incluye una mezcla de lípidos que incluyen polietilenglicol y que presenta una temperatura de fusión controlada que le permite estar en forma líquida cuando se mezcla con una solución acuosa.

Y en cuanto a la publicación D3 (US2002012680) la Señora Examinadora establece que revela una composición farmacéutica libre de triglicéridos que incluye un agente terapéutico hidrofóbico y un vehículo formado por un tensioactivo hidrofílico y uno hidrofóbico y que una vez se disuelve en disolvente acuoso se forma una dispersión acuosa transparente.

Y una vez indicado el contenido de las publicaciones afecta la patentabilidad de las composiciones reclamadas por considerar que no tienen nivel inventivo.

3.1.1. Análisis frente a las publicaciones D1 y D2:

Frente a la publicación D1 (EP1933809):

Para iniciar se considera que las publicaciones D1 y D2 son el estado de la técnica cercano a las composiciones reclamadas porque enseñan composiciones que se aplican en la mucosa.

Sin embargo, respetuosamente disintimos de la posición de la Señora Examinadora debido a que la publicación D1 revela un sistema general que se basa en el uso de fosfolípidos y uno o

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

más alcoholes de cadena carbonada entre 2 y 4 átomos, más agua, para la preparación de vesículas que se adaptan exclusivamente a la administración intranasal del activo.

En la publicación se indican formulaciones específicas para agentes antidiabéticos como la insulina y agentes antimaláricos como la artemisinina, e incluso se formulan agentes antiansiedad y anticonvulsivos como buspirona, pero en ningún momento se divulga la posibilidad de diseñar un sistema de entrega farmacéutico para administración por vía transmucosa, específicamente por vía cavidad oral que permita la liberación de un inhibidor de fosfodiesterasa (V) como sildenafil.

Por la razón expuesta, no se puede considerar que el documento corresponda al mismo campo técnico de la invención, por cuanto aunque la vía de administración intranasal forma parte de la vía transmucosa, vía para la que se destina el producto farmacéutico reclamado, nada en la publicación D1 le permite a la persona experta en la materia seleccionar una combinación de excipientes como la reclamada para administrar a un paciente un inhibidor de fosfodiesterasa, tal es el caso de sildenafil citrato.

Por otra parte, es bien conocido que la adecuación de los sistemas de administración y formulaciones farmacéuticas depende exclusivamente de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos a formular, por lo que se puede asegurar con toda certeza que no existe sugerencia o motivación en el documento D1 que permita concluir que cualquier fosfolípido y alcohol de cadena de 2 ó 4 átomos, permite obtener vesículas de un inhibidor de fosfodiesterasa que alcance niveles plasmáticos como los que permite llegar a obtener la combinación de ingredientes de las formulaciones reclamadas de manera específica en la solicitud. Tampoco se puede concluir que existe similitud o cercanía entre las vesículas formadas con fosfolípidos naturales provenientes de la soya y aquellas obtenidas a partir de lípidos sintéticos como polietilenglicol 12 gliceril dimiristato, ya que ésta sustancia corresponde a un diéster del glicerol conjugado con polietilenglicol, que le permite estabilizar y asegurar la entrega de un fármaco altamente lipofílico como sildenafil citrato.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

Los ejemplos incluidos en la publicación D1 enseñan que es posible combinar un fosfolípido, etanol y propilenglicol para administrar una serie de compuestos activos, pero en ningún evento relacionan agentes activos con actividad cardiovascular como sildenafil citrato, por lo anterior, como lo indica la guía para examen de patentes, no se puede considerar que el documento es cercano porque no lleva a la persona experta en la materia al mismo campo técnico de la invención aquí reclamada, en razón a que no comparte el mayor número de características técnicas con la composición reclamada como se demuestra a continuación:

Tabla 1.

10-68719	Publicación D1
Composición farmacéutica tipo emulsión, suspensión o solución Administración transmucosa por atomización	Composición farmacéutica vesicular administración intranasal
Un inhibidor de la fosfodiesterasa V, sus sales o derivados	Ingrediente activo
-	Agua no menor al 30% en peso
-	Fosfolípidos 0,2 al 10% en peso
Uno o más solventes, seleccionados preferiblemente del grupo conformado por agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y sus combinaciones	Alcoholes C2-C4 12 al 30% en peso
Uno o más lípidos pegilados, preferiblemente polietilenglicol 12 gliceril dimiristato	
Uno o más agentes de tensión superficial, preferiblemente polisorbato 80	
Uno o más agentes viscosantes, preferiblemente polivinil pirrolidona	
Un agente controlador del pH, preferiblemente	

10-68719	Publicación D1
ácido clorhídrico 1N	
Uno o más edulcorantes, preferiblemente sucralosa	
Uno o más saborizantes, preferiblemente mentol y saborizantes artificiales	
Uno o más agentes preservantes y estabilizantes, seleccionados de benzoato de sodio y EDTA	
pH 1 a 5	

Finalmente, no se puede asegurar que a partir de la publicación D1 se puede derivar la combinación de: solventes como etanol, agua, propilenglicol, glicerol o polietilenglicol y sus combinaciones con lípidos pegilados específicamente: polietilenglicol 12 gliceril dimiristato, un agente de tensión superficial como polisorbato 80, uno o más agentes viscosantes como polivinil pirrolidona, ácido clorhídrico como controlador de pH en un rango entre 1 y 5, uno o más edulcorantes como sucralosa, uno o más saborizantes como mentol y uno o más preservantes y estabilizantes como benzoato de sodio y EDTA para administrar activos con actividad inhibidora de fosfodiesterasa (V) como sildenafil citrato.

Por otra parte, y frente al documento D1 es pertinente señalar que los liposomas fabricados a partir de fosfolípidos, de primera generación, no presentan las ventajas técnicas que presentan los fabricados a partir de lípidos pegilados, liposomas de segunda generación. Entre otras, porque los liposomas obtenidos a partir de lípidos pegilados son versátiles y permiten obtener diferentes tipos de formulaciones para administración por diferentes vías, presentan mayor estabilidad termodinámica y en el caso de polietilenglicol 12 gliceril dimiristato (PEG-12GDM) facilitan la etapa de solubilización de activos porque forman agregados por generación espontánea, con baja energía libre, a la temperatura de fusión del lípido.

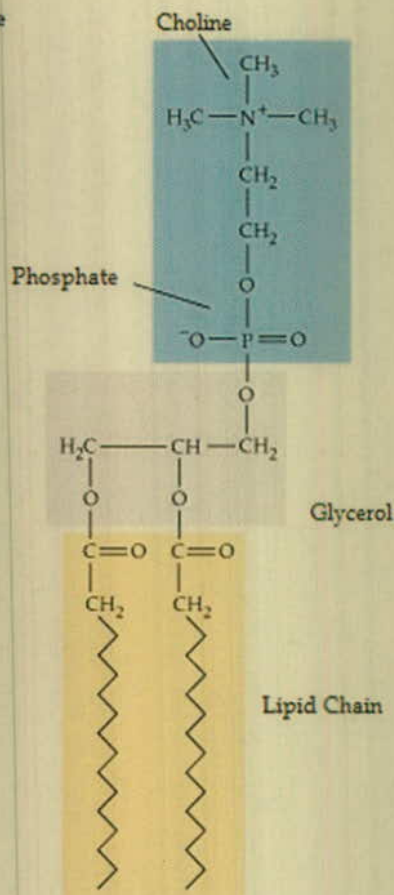
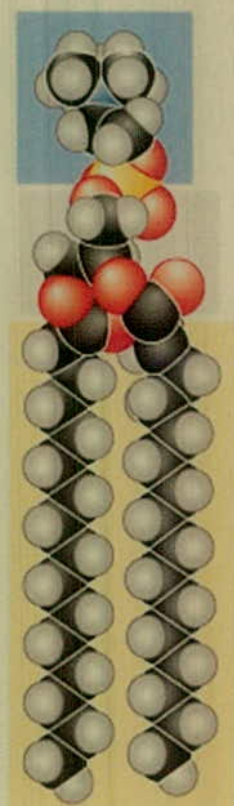
Tabla 2.

Lípido	Temperatura de fusión	Formación espontánea del liposoma a la temperatura de fusión
PEG-12 gliceril-dioleato	Fluido a 25°C	Si
PEG-12 gliceril-dimiristato	Fluido a 25°C	Si
PEG-23 gliceril-palmitato	31,2°C	Si
PEG-12 gliceril-diestearato	40,0°C	Si
PEG-23 gliceril-diestearato	39,8°C	Si

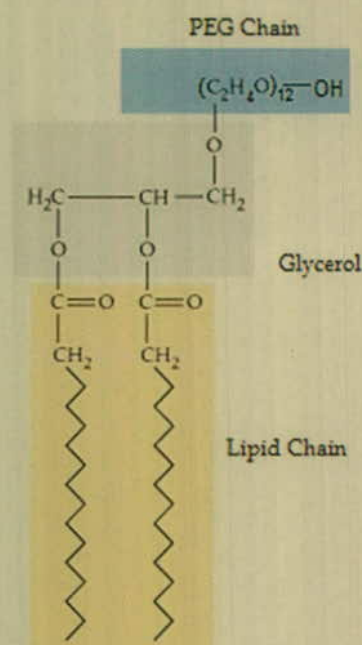
En cuanto a la estabilidad microbiológica, al recurrir a lípidos de tipo no fosfolípidos se incrementa la estabilidad del producto que resulta menos susceptible a crecimiento microbiológico debido a la ausencia de fosfato, un nutriente esencial para microorganismos.

A continuación se presenta un esquema donde se ilustran las diferencias químicas y de configuración estructural entre los fosfolípidos y los lípidos pegilados, con el fin de llevar al convencimiento de la Señora Examinadora sobre el notable nivel inventivo que reviste la producción de liposomas a partir de lípidos pegilados para fabricar composiciones líquidas para administración por vía transmucosa.

(a) Phosphatidyl choline



(b) PEG - Lipid conjugated



Frente a la publicación D2 (WO0249617):

Por otra parte y en lo que respecta a las enseñanzas indicadas por la Señora Examinadora frente a la publicación D2, es del caso señalar que allí se divulgan liposomas auto-cerrados en los que las partículas coloidales compuestas de uno o más membranas bicapa lipídica se encapsulan en una fracción de la solución acuosa en la que están suspendidos. Para la formación del liposoma se utiliza PEG-12 gliceril-dioleato y para estabilizarlos se adiciona polietilenglicol con peso molecular entre 300 y 5000Daltons.

En concordancia con lo anterior, la Señora Examinadora argumenta que la publicación D2 incluye uno o más lípidos pegilados y que la única diferencia frente al contenido de la materia reclamada tiene que ver con la presencia de agentes cardiovasculares como principio activo.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325



Sin embargo, obvia el hecho de que el lípido pegilado utilizado en la invención y que permite lograr la formación de liposomas, es polietilenglicol 12 gliceril dimiristato, cuya estructura es química y funcionalmente diferente del polietilenglicol 12 gliceril-dioleato indicado en la publicación D2, tan diferente es que permite la obtención de suspensiones para administración por vía transmucosa de un principio activo específico como: citrato de sildenafil, mientras que en el caso de la publicación D2 se trata de un líquido viscoso para administración intravenosa (IV) de un agente cardiovascular.

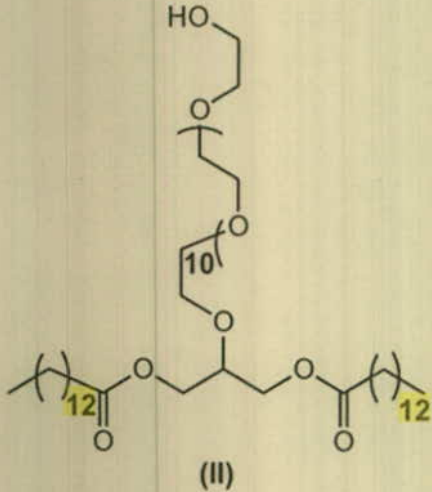
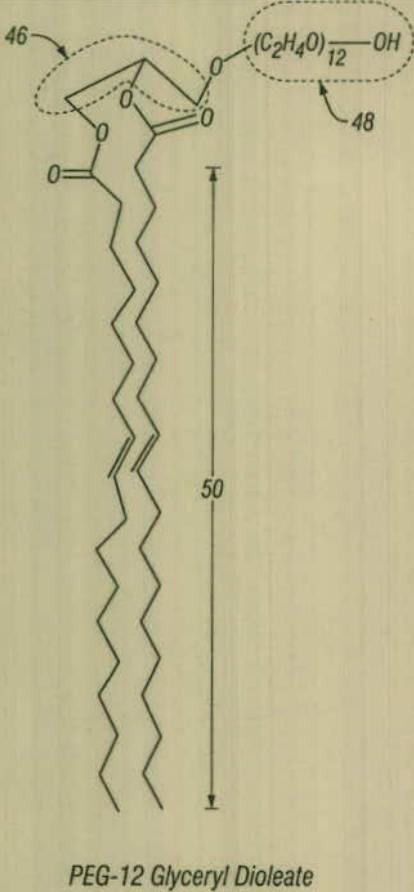
Por las razones anteriores, respetuosamente disintimos de la posición de la Señora Examinadora en cuanto a la posible equivalencia que observa entre los dos lípidos pegilados, y para eso llamamos su atención al hecho de que los ejemplos particulares de la publicación D2 señalan que los liposomas se estabilizaron para formular activos como metotrexate, ciclosporina A, betametasona dipropionato, tetracaína o tretinoína, agentes activos que no se relacionan física ni químicamente con los inhibidores de fosfodiesterasa (V) objeto de la formulación que aquí se reclama, particularmente con la estructura de sildenafil citrato.

También vale la pena insistir en el hecho de que para la selección de los excipientes dentro de cualquier formulación se deben tener en cuenta en principio las características fisicoquímicas del ingrediente activo, por lo anterior, no se puede equiparar la selección de un lípido pegilado como PEG-12 gliceril-dioleato, de acuerdo con la publicación D2, al PEG-12 gliceril-dimiristato divulgado en la invención. Para demostrar las diferencias químicas y funcionales a continuación se presenta una tabla comparativa en la que se señalan las estructuras de los dos lípidos pegilados:

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

Tabla 3.

PEG-12 GDM	PEG-12 GDO
	

Como se observa la complejidad de la cadena alquílica de tipo lipídico es en esencia la responsable de las diferencias entre los dos polietilenglicoles. Si bien los dos lípidos pegilados son fluidos a temperatura de 25°C y permiten la elaboración de liposomas de forma espontánea, las diferencias entre uno y otro se encuentran en la capacidad de encapsulamiento del principio activo. Como es bien sabido, en una formulación liposomal el principio activo se puede ubicar al interior de la vesícula o entre la bicapa lipídica y esto depende de forma exclusiva de las características de polaridad del ingrediente activo. Si el activo es de tipo hidrofílico se ubicará al interior acuoso de la vesícula, pero si es de tipo



lipofílico se ubicará al interior de la bicapa lipídica. En el caso de la invención, el agente activo sildenafil citrato y las moléculas equivalentes con actividad sobre la fosfodiesterasa (V), presentan una lipofilidad alta, de ahí su baja solubilidad en medio acuoso, por lo anterior, el agente activo de la formulación reclamada se ubica en el intermedio de la bicapa lipídica del liposoma, es decir, interactuando directamente con las colas alquílicas de tipo lipófilo del lípido pegilado, esta característica determina la selección del polietilenglicol para la fabricación del liposoma. [El PEG-12](#)

En el caso de la invención se seleccionó el PEG-12 gliceril-dimiristato porque, siendo un pegilado con cadena alquílica lipófila tal como PEG-12 gliceril-dioleato, no presenta enlaces de tipo olefínico y permite que el activo se ubique en el intermedio de la bicapa lipídica sin que se induzca la degradación del liposoma y por lo tanto la pérdida de estabilidad fisicoquímica del ingrediente activo y de la formulación durante el tiempo, como consecuencia de las reacciones de oxido-reducción.

Para demostrar este hecho, se presenta el estudio de estabilidad natural de la formulación liposomal de sildenafil citrato fabricado a partir de PEG- 12 gliceril-dimiristato, en el que se observa la alta capacidad de encapsulamiento del principio activo, lo que le permite permanecer al producto con una alta potencia en el etiquetado por un periodo de 24 meses (Anexo 1).

En conclusión, al comparar los elementos de la composición reclamada y modificada en la presente respuesta, la Señora Examinadora podrá observar que se presentan diferencias importantes entre las enseñanzas de la publicación D2 y las composiciones liposomales de la invención, lo que le permitirá llegar al convencimiento de que la publicación D2 no puede considerarse dentro del estado de la técnica relacionado a la invención, ya que a partir de allí no se puede derivar de forma obvia ni evidente los elementos técnicos de la composición reivindicada.

Tabla 4.

10-68719	Publicación D2
Composición farmacéutica tipo emulsión, suspensión o solución Administración transmucosa por atomización	Composición farmacéutica vesicular administración intravenosa
Un inhibidor de la fosfodiesterasa V, sus sales o derivados	Ingrediente activo de tipo cardiovascular: metotrexate, ciclosporina A, betametasona dipropionato, tetracaína o tretinoína
Uno o más solventes, seleccionados preferiblemente del grupo conformado por agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y sus combinaciones	agua
Uno o más lípidos pegilados, preferiblemente polietilenglicol 12 gliceril dimiristato	Uno o más lípidos pegilados preferiblemente polietilenglicol 12 gliceril dioleato
Uno o más agentes de tensión superficial, preferiblemente polisorbato 80	-
Uno o más agentes viscosantes, preferiblemente polivinil pirrolidona	-
Un agente controlador del pH, preferiblemente ácido clorhídrico 1N	-
Uno o más edulcorantes, preferiblemente sucralosa	-
Uno o más saborizantes, preferiblemente mentol y saborizantes artificiales	-
Uno o más agentes preservantes y estabilizantes, seleccionados de benzoato de sodio y EDTA	-
pH 1 a 5	-

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

Análisis frente a las publicaciones D1 y D2 en el primer análisis de nivel inventivo:

Finalmente y luego de analizar las enseñanzas de las publicaciones D1 y D2 de forma independiente se concluye que no es posible derivar los elementos característicos de las composiciones. Ahora bien, al estudiar las enseñanzas de las publicaciones D1 y D2 de forma asociada se demuestra con claridad que en ningún caso se puede concluir que la invención resulte obvia o derivada a partir del estado de la técnica enseñado en las citadas publicaciones.

Tampoco puede la Señora Examinadora concluir que el planteamiento del problema técnico objetivo a partir del estado de la técnica consiste en la selección simple de un lípido pegilado o en la corrección organoléptica del mismo, porque como se ha señalado a lo largo de mi escrito el problema técnico va más allá y consiste en lograr composiciones estables a un pH definido, para administración por vía transmucosa, de un activo que pertenece al grupo de inhibidores de fosodiesterasa (V) y con biodisponibilidad similar a la que se presenta para las tabletas, particularmente sildenafil citrato, con la ventaja principal de evitar efecto de primer paso y de conseguir la estabilización del principio activo por efecto del control del pH dentro de una bicapa lipídica de liposomas de segunda generación, fabricados con polietilenglicol 12 gliceril-dimiristato.

Por otro lado, existe evidencia técnica que soporta el efecto inesperado debido a que mi representado realizó estudios de estabilidad natural del producto por un periodo de 24 meses y analizó la biodisponibilidad de las formulaciones liposomales al compararlas frente a las tabletas de sildenafil citrato, encontrando que al superar el inconveniente del efecto de primer paso se consigue mayor concentración sérica del ingrediente activo cuando se administra por vía transmucosa como podrá observarlo la Señora Examinadora en la figura del anexo 2.

En estas condiciones, la conclusión del estudio de nivel inventivo por el método problema solución no puede ser diferente al reconocimiento del requisito de patentabilidad, como quiera que las publicaciones citadas no anticipan los elementos esenciales de la composición y tampoco prevén el efecto técnico asociado.

Por lo anterior, solicitamos respetuosamente a la autoridad administrativa reconsiderar su posición frente a la patentabilidad de las composiciones reclamadas y en este sentido otorgar el

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325



derecho de exclusividad a las formulaciones liposomales para inhibidores de fosofodiesterasa (V), particularmente de citrato de sildenafil, elaboradas a partir de lípidos pegilados como PEG-12 gliceril-dimiristato, con control de pH y estabilidad y biodisponibilidad demostrada.

3.2. Frente a la publicación D3 (US20020012680) en el segundo análisis de nivel inventivo.

En el segundo análisis de nivel inventivo para la reivindicación 1 la Señora Examinadora indica que el documento D3 enseña una formulación que comprende citrato de sildenafil, uno o más lípidos pegilados, etanol, agentes de tensión superficial, un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el sistema farmacéutico es una solución.

En cuanto a los argumentos de la Señora Examinadora nos permitimos señalar de forma respetuosa que ninguna de las formulaciones específicas que se encuentran en los ejemplos de la publicación enseña de forma concreta una formulación como la reclamada por mi representado. De hecho, los ejemplos 1 a 75 de la publicación D3 consisten básicamente en indicar la mejor de: seleccionar las combinaciones de tensioactivos (ejemplo 2), las combinaciones de solubilizantes y su concentración, el tamaño de partícula (ejemplos 3 a 12), y la medición de propiedades de los liposomas como son: opacidad de las dispersiones, solubilidad de agentes terapéuticos hidrofílicos (ejemplos 43 y 44), estabilidad de composiciones que contienen una variedad de agentes terapéuticos hidrofóbicos polifuncionales (ejemplos 50 a 57), estabilidad de composiciones que contienen un agente terapéutico hidrofílico/lipofílico (ejemplos 58 a 74), análisis de bioabsorción (ejemplo 75) para una formulación de ciclosporina en cremophor, arlacel 186, taurocolato de sodio y propilenglicol.

No obstante lo anterior, y como podrá concluir con claridad la Señora Examinadora, no existe sugerencia o motivación que lleve a la persona conocedora de la materia de forma concreta a la selección de una composición con las características técnicas de la formulación reclamada.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

En este orden lógico, no se puede afirmar con total certeza que a partir de la publicación D3 se pueda llegar a la combinación de excipientes e ingredientes activos que de forma específica se reclama en las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio. Por esta razón, se llama la atención de la Señora Examinadora sobre las indicaciones que señala el documento para examen de las solicitudes de patentes de invención y de modelos de utilidad frente a las

patentes de selección, frente a las que la Superintendencia de Industria y Comercio ha indicado que se trata de nuevas combinaciones de elementos con un efecto técnico inesperado, frente a las que se encuentran divulgaciones generales.

En el caso de la solicitud de nuestro interés se trata de una novedosa e inventiva selección de ingredientes que permiten obtener un sistema farmacéutico para administración por vía transmucosa de diferentes agentes inhibidores de fosfodiesterasa (V) y en particular de sildenafil citrato, el cual, al combinarlo en proporciones específicas con un lípido pegilado, permite formar de vesículas liposomales, con el excipiente polietilenglicol 12 gliceril-dimiristato (PEG-12 DMO), polisorbato 80 como agente que reduce la tensión superficial, polivinil pirrolidona como agente viscosante, ácido clorhídrico como agente controlador del pH entre 1,5 y 2,5 particularmente, sucralosa como agente edulcorante, y un vehículo formado por agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y sus combinaciones, además de agentes preservantes, estabilizantes y saborizantes.

En la publicación D3 se encuentran generalidades y conceptos técnicos para la fabricación de formulaciones líquidas liposomales pero en ningún evento se puede concluir con certeza que le indique al preformulador farmacéutico el paso a paso de la manera de combinar en proporciones específicas los excipientes que permiten estabilizar una composición con inhibidores de fosfodiesterasa (V) como en el caso de sildenafil citrato para administración transmucosa. Por las razones indicadas respetuosamente consideramos que las objeciones en cuanto al nivel inventivo de la composición reclamada frente a la publicación D3 se encuentran

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

superadas en el sentido que se trata de una divulgación general frente a un capítulo reivindicatorio específico, frente a lo que la guía de patentes ha indicado que se debe reconocer la novedad y el nivel inventivo, en la medida que se encuentra demostrado el efecto inesperado de la selección de excipientes que se presenta en las modificaciones al nuevo capítulo reivindicatorio.

4. DOCUMENTOS QUE DEMUESTRAN EL EFECTO TÉCNICO INESPERADO

De acuerdo con el análisis de nivel inventivo presentado por la Señora Examinadora no hay evidencia de efecto inesperado por la selección. El problema técnico que pretende resolver la presente invención no corresponde a la selección de uno o más lípidos pegilados o a la corrección organoléptica de la formulación. Realmente el problema técnico es más complejo y consiste en: lograr una formulación efectiva para administración por vía transmucosa de un inhibidor de fosfodiesterasa (V) y alcanzar un grado de biodisponibilidad efectivo para un ingrediente activo inhibidor de fosfodiestresasa (V), particularmente, sildenafil citrato. Para sustentar el efecto inesperado y la solución al problema técnico se aporta el documento técnico con las pruebas de biodisponibilidad de una formulación liposomal tipo espray para administración transmucosa - como la divulgada en el ejemplo 1 de la descripción detallada- cuatro aplicaciones de espray (12.5mg/espray -18.38mg/mL) frente a una formulación en tableta de sildenafil comercializada bajo el nombre comercial Viagra® (1x50mg) en 24 hombres adultos en condiciones de ayuno. Se establecieron los parámetros farmacocinéticos primarios (C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf}) y secundarios ($t_{1/2}$, K_{el} , T_{max}). Como se muestra en la figura del anexo 2, la concentración plasmática máxima alcanzada para la formulación de la invención (715.71 ng/mL) es superior a la formulación de administración oral de referencia (617.94ng/mL), lo que equivale a una relación de las varianzas de 115.82% a favor de la formulación de la invención. Asimismo, se encontró una mayor AUC_{0-t} y AUC_{0-inf} para la formulación de la invención frente a la formulación de referencia (106998.39 y 110031.75 en comparación a 95087.83 y 99730.23, respectivamente), lo cual muestra las ventajas técnicas derivadas de la novedosa e inventiva formulación de la invención.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325



5. Anexos

- Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por tres (3) reivindicaciones que reemplaza en su totalidad el anteriormente presentado.
- Copia de la tabla de resultados del estudio de estabilidad natural ($30 \pm 2^\circ\text{C}$ y $65 \pm 5\%$ HR) para la formulación de la invención (18.38 mg/mL).
- Copia del resumen del estudio de biodisponibilidad de una formulación liposomal tipo spray para administración transmucosa de la invención frente a una formulación en tableta de sildenafil.
- Poder debidamente otorgado.

6. PETICIÓN

En virtud de lo anteriormente expuesto, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente el nuevamente el capítulo reivindicatorio y, en consecuencia, conceder el título de patente de invención.

Atentamente,

FELIPE EDUARDO FIGUEROA CARDOZO
C.C. 16.940.582
T.P. 140243 C.S de la J.
felipefigueroac@yahoo.com.mx

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 - 315 2849325

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica en la forma de una emulsión, suspensión o solución para la administración transmucosa por atomización que comprende los siguientes elementos:
 - a) un inhibidor de la fosfodiesterasa V, sus sales o derivados, en un rango de concentración entre 1 y 40 mg/mL,
 - b) uno o más lípidos pegilados, preferiblemente polietilenglicol 12 gliceril dimiristato
 - c) uno o más agentes de tensión superficial, preferiblemente polisorbato 80
 - d) uno o más agentes viscosantes, preferiblemente polivinil pirrolidona
 - e) un agente controlador del pH, preferiblemente ácido clorhídrico 1N
 - f) uno o más edulcorantes, preferiblemente sucralosa
 - g) uno o más solventes, seleccionados preferiblemente del grupo conformado por agua, etanol, propilenglicol, glicerol, polietilenglicol y sus combinaciones
 - h) uno o más agentes preservantes y estabilizantes
 - i) uno o más saborizantes donde el pH de la formulación está en el rango de 1 a 5.

2. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el inhibidor de la fosfodiesterasa V es el citrato de 1 - ((3 - (6,7 - dihidro - 1 - metil - 7 - oxo - 3 - propil - 1 H-pirazolo (4,3 - d) pirimidin - 5 - il) - 4 - etoxifenil) sulfonil) - 4- metilpiperazina.

3. La composición de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque comprende:
 - a) alcohol etílico en un rango entre 1 y 2% p/p,
 - b) propilenglicol en un rango entre de entre un 2 y 4% p/p;
 - c) polivinil pirrolidona en un rango de entre 1 y 2% p/p;
 - d) polisorbato 80 en un rango de entre 0,1 y 1 ,5% p/p;
 - e) polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 6% p/p
 - f) agentes saborizantes: mentol en un rango de entre un 0,05 y 0,1 % p/p; sabor menta 93130/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p; sabor cereza 93139/C en un rango de entre 0,1 y 0,2% p/p
 - g) sucralosa en un rango de entre un 0, 1 y 0,3% p/p;
 - h) ácido clorhídrico 1 N en un rango de entre 1 y 3% p/p;
 - i) benzoato de sodio en un rango de entre 0,01 % y 0,03% p/p;
 - j) EDTA disódico en un rango de entre 0,02% y 0,04 p/p,
 - k) agua en cantidad suficiente para 100%

ANEXO 1

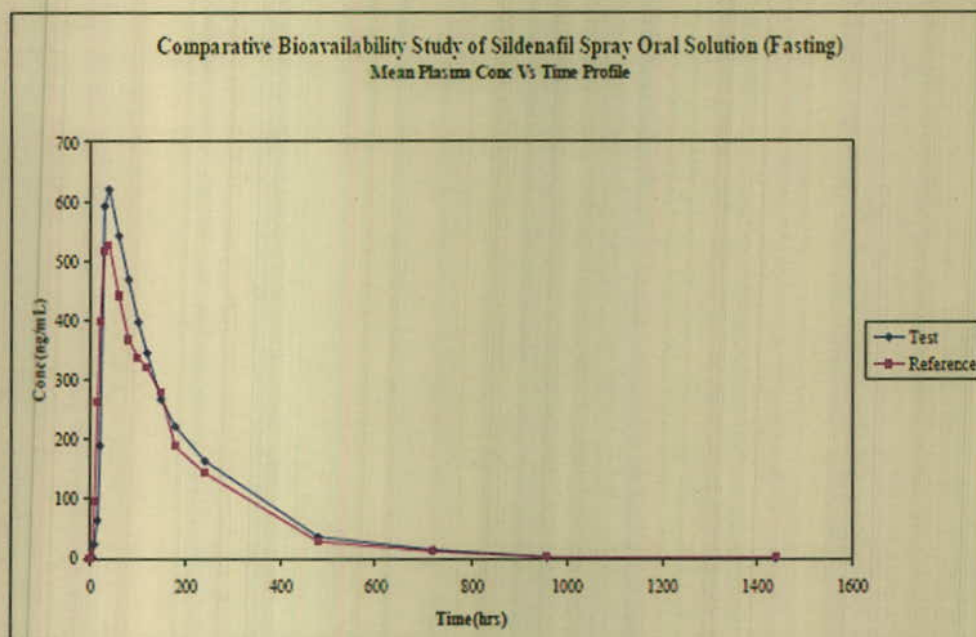
Tabla No. 3

Producto	LYSTO (SILDENAFIL) LIPOSPRAY 18,38 mg/ mL SOLUCIÓN ORAL						
Tipo de estudio	Largo Plazo (24 meses)						
Condiciones del estudio	30°C ± 2°C y 65% ± 5 HR						
Envase	Frasco Polietileno de Alta Densidad de color Azul, con Bomba Dosificadora						
Principio activo	Sildenafil Citrato						
Lote	LP-423-0803						

Características fisicoquímicas	Tiempo cero	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses
Fechas de análisis	Junio 2008	Septiembre 2008	Diciembre 2008	Marzo 2009	Junio 2009	Diciembre 2009	Junio 2009
Descripción: Solución Blanca a ligeramente crema	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la Solución de Prueba corresponde con el pico principal en los cromatogramas de las Solución Estándar, según se obtiene en la Valoración.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración	96,9%	97,3%	96,3%	96,9%	97,0%	95,6%	95,6%
18,38mg / mL (16,54 – 20,22) mg / mL	99,4%	97,1%	97,2%	95,8%	96,8%	96,9%	94,3%
No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Sildenafil Citrato	99,5%	97,2%	97,1%	96,7%	96,7%	96,7%	94,8%
Promedio	99,6%	97,2%	96,9%	96,5%	96,8%	96,4%	94,9%
DRS	1,5	0,1	0,5	0,6	0,2	0,7	0,7
pH 1,5 – 2,5	2,1	2,1	2,1	2,1	2,0	2,0	2,1
Peso Específico (25 °C) 0,90 - 1,10	1,064	1,064	1,064	1,064	1,064	1,064	1,064
Llenado Mínimo	El promedio de los 10 envases no es menor de 28,0mL El volumen de ningún envase es menor de 26,6mL	28,2 mL	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		27,9mL	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Análisis Microbiológico							
Recuento total de Aerobios	No más de 10 ² UFC/mL	< 10 ² UFC / mL	< 10 ² UFC / mL	< 10 ² UFC / mL	< 10 ² UFC / mL	< 10 ² UFC / mL	< 10 ² UFC / mL
Recuento total de hongos y levaduras	No más de 10 ¹ UFC/mL	< 10 ¹ UFC / mL	< 10 ¹ UFC / mL	< 10 ¹ UFC / mL	< 10 ¹ UFC / mL	< 10 ¹ UFC / mL	< 10 ¹ UFC / mL
E. Coli	Ausente/mL	Ausente/ mL	Ausente/ mL	Ausente/ mL	Ausente/ mL	Ausente/ mL	Ausente/ mL

ANEXO 2

28.2. Figure The Mean Plasma Concentration - Time Profile

28.3. Range, Mean and SD of C_{max} and T_{max}

The C_{max} for Test Product ranged from 105.97 to 1204.12 ng / mL, with a Mean $\pm$ SD of 715.71 ± 317.02 ng/mL.

The T_{max} for the Test Product ranged from 20.00 to 100.00 minutes with a Mean $\pm$ S.D of 45.00 ± 20.64 minutes.

The C_{max} for the Reference Product ranged from 111.58 to 1417.68 ng/ mL, with a Mean $\pm$ SD of 617.94 ± 364.90 ng/mL.

The T_{max} for the Reference Product ranged from 15.00 to 150.00 minutes with a Mean $\pm$ S.D. of 36.46 ± 26.31 minutes.

28.4. Elimination Rate Constant (K_{el}) and Elimination Half-Life ($t_{1/2}$)

The individual elimination rate constants and elimination half-lives are shown in Table 4 and 5 for the Test Product and the Reference Product respectively.

The Mean $t_{1/2} \pm$ S.D. values were found to be 132.05 ± 43.26 minutes for Test Product and 142.70 ± 75.40 minutes for Reference Product for untransformed Data, are presented in (Table 4 and 5).

The Mean $K_{el} \pm$ S.D were found to be 0.01 ± 0.01 minutes⁻¹ for Test Product and 0.01 ± 0.00 minutes⁻¹ for Reference Product of untransformed Data, are presented in (Table 4 and 5).

29. QUALITY ASSURANCE

The Quality Assurance department confirms the following about this study.

- Adherence to the Protocol and the relevant Standard Operating Procedures.
- Monitored all the study related activities.
- Reviewed and investigated where necessary, all the data generated in this study

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REFERENCIA: Expediente **10-68719** Patentes de Invención
ASUNTO: Poder Especial

HÉCTOR JAVIER RODRÍGUEZ URIBE, mayor de edad, identificado con cédula de ciudadanía No. 91.067.917, actuando en calidad de representante legal de la sociedad La Santé S.A., solicitante de la patente de invención sobre el objeto "**FORMA FARMACÉUTICA DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA PARA ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA**", radicada en el Expediente **10-68719**, manifiesto de manera expresa que, por medio del presente escrito, confiero poder especial, amplio y suficiente para actuar al Doctor **FELIPE EDUARDO FIGUEROA CARDOZO**, identificado con la cedula de ciudadanía número 16.940.582 de Cali, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 140.243 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, para que de contestación al auto dictado por ese Despacho notificado mediante oficio 16736 por fijación en lista en la fecha 25 de Septiembre de 2012 y así mismo, continúe y lleve hasta su culminación la totalidad de la actuación administrativa contenida en el Expediente de la referencia.

Así mismo, manifiesto que mi apoderado queda ampliamente facultado para recibir notificaciones, desistir, sustituir, impugnar, renunciar, contestar requerimientos, solicitar modificaciones a la solicitud en trámite, solicitar prórrogas y demás facultades inherentes al mandato judicial.

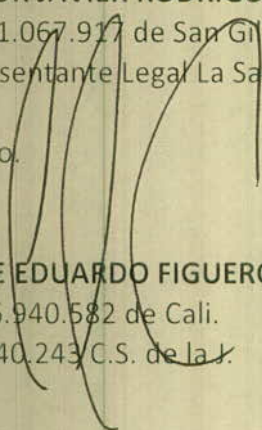
En éstas condiciones y, en virtud de lo anteriormente señalado, respetuosamente solicito se sirva reconocer al Doctor FELIPE FIGUEROA C. personería para actuar.

Atentamente,


HÉCTOR JAVIER RODRÍGUEZ

C.C. 91.067.917 de San Gil
Representante Legal La Santé S.A.

Acepto.


FELIPE EDUARDO FIGUEROA CARDOZO

C.C 16.940.582 de Cali.
T.P. 140.243 C.S. de la J.

felipefigueroac@yahoo.com.mx

Carrera 3 A No. 30-10 Oficina 205 Bogotá D.C. (57) (1) 2826279 315 2849325