

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068719- -00016-0000

Fecha: 2014-06-10 09:40:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 19

REFERENCIA: Expediente No. 10 68719 PATENTE DE INVENCION

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

Copia
sic

**"LIPOSOMAS CON LÍPIDOS PEGILADOS PARA ADMINISTRACIÓN TRANSMUCOSA DEL
SILDENAFILO CITRATO"**

1. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **3412**, en relación con falta de concisión, carencia de sustento, divulgación insuficiente y Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones en la descripción, en el capítulo reivindicatorio y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

2. MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Inicialmente me permito manifestar que la solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo descriptivo:

- En el acápite de "MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION" se especificó que la cantidad de los componentes se expresa en porcentaje en peso (p/p), esta modificación no implica ampliación de la materia inicialmente reclama debido a que el primer capítulo reivindicatorio, el cual fue radicado junto con la descripción inicial el 8 de junio de 2010, señalaba en su reivindicación 10 que todos los porcentajes son porcentajes en peso.
- Por otro lado la cantidad de sildenafil en la composición del ejemplo se modificó a 1-4% p/p, lo cual está en concordancia con la reivindicación 1 del primer capítulo reivindicatorio presentado inicialmente, el cual reclamaba que los inhibidores de la fosfodiesterasa, sus sales o derivados se encuentran en una concentración entre 1-400 mg/mL.
- La cantidad de polisorbato 80 se modificó para señalar que éste se encuentra en un rango entre 0.1-1.5% p/p lo cual se encuentra en concordancia con la reivindicación 10 inicialmente presentada.
- La cantidad de PEG-12 gliceril dimiristato se modificó de tal forma que ahora se encuentra en una cantidad entre 2 y 99% p/p. Esta modificación no supone ampliación de la materia

2

inicialmente reclamada porque se encontraba en la reivindicación 4 del capítulo reivindicatorio inicialmente presentado.

- Finalmente, se ha incluido dentro del capítulo descriptivo la restricción de que el pH de la composición se encuentra en un rango entre 1 y 5, la cual se encontraba en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio inicial.

Todas las modificaciones mencionadas fueron realizadas en el acápite "Modos de realización de la invención".

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo descriptivo de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. CONCISIÓN Y SUSTENTO DESCRIPTIVO DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la concisión del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- El señor examinador afirma que la reivindicación 1 carece de concisión toda vez que abarca un número indeterminado de composiciones al no limitar el agente activo comprendido en la misma.

Frente a este particular me permito señalar que se ha modificado el capítulo reivindicatorio con el fin de restringir la solicitud al inhibidor de fosfodiesterasa V citrato de sildenafil.

- El señor examinador afirma que la reivindicación 1 carece de concisión toda vez que los excipientes se encuentran definidos mediante el uso de términos funcionales.

Frente a este particular me permito aclarar que la reivindicación 1 fue considerablemente restringida, de tal forma que ninguno de los excipientes se describe de manera funcional. El agente controlador de pH se restringió a HCl y el agente de tensión superficial a un surfactante no iónico derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico.

- El señor examinador afirma que la reivindicación 1 carece de sustento descriptivo ya que el inhibidor de fosfodiesterasa V se encuentra en un rango de concentración entre 1 y 40 mg/mL y que tal rango no se encuentra mencionado en la descripción. Adicionalmente señala que la reivindicación 1 contempla solventes no discutidos en la descripción como el glicerol, y el PEG, y que se establece que el rango de pH es entre 1 y 5.

3

Frente a este particular me permito aclarar que en la nueva reivindicación 1 no se mencionan el glicerol y el PEG. Adicionalmente, la concentración del inhibidor de la fosfodiesterasa V sildenafil citrato se presenta en porcentaje en peso, el cual se encuentra plenamente sustentado en las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo tal como se señaló en el numeral 2 del presente escrito y no supone ampliación de la materia inicialmente reclamada puesto que la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio inicial señalaba que el inhibidor de la fosfodiesterasa está presente en una concentración de 1 a 400 mg/mL.

- El señor examinador afirma que la reivindicación 1 carece de sustento descriptivo porque el rango de pH entre 1 y 5 no se encuentra mencionado en la descripción y que por lo tanto debe ser retirado de la reivindicación.

Frente a este particular me permito señalar que el capítulo reivindicatorio presentado inicialmente ya mencionaba que el pH de la composición se encuentra en un rango entre 1 y 5, por lo tanto al incluirlo en el nuevo capítulo descriptivo y mantenerlo en el capítulo reivindicatorio no se está ampliando de ninguna manera el alcance de la protección inicialmente solicitado. En consecuencia, como podrá notar el señor examinador, la nueva reivindicación 1 señala que el rango de pH de la formulación se encuentra en un rango entre 1 y 5 lo cual encuentra pleno soporte en las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo en el acápite Modos de realización de la invención y en consecuencia debe ser tenido en cuenta para el examen de patentabilidad.

- El señor examinador afirma que la reivindicación 1 comprende polivinilpirrolidona K-30 y que este excipiente no es divulgado de manera específica en la descripción.

Frente a este particular me permito señalar que a pesar que el capítulo descriptivo y el capítulo reivindicatorio iniciales no especificaban que la povidona era PVP K-30, el alcance de la solicitud no se estaría ampliando, sino más bien restringiendo a un solo tipo de povidona. Sin embargo, atendiendo a la amable sugerencia del señor examinador, el capítulo reivindicatorio se modificó para concordar con lo mencionado en la descripción y mantener la denominación general povidona.

- El señor examinador afirma que la solicitante establece que la polivinilpirrolidona se encuentra en un rango entre 1 y 5 mg/mL, lo cual carece de sustento descriptivo debido a que la descripción indica que este excipiente se encuentra en un rango de entre 1 y 2% y que lo mismo aplica para el agente de tensión superficial y para el controlador de pH.

Frente a este particular me permito señalar que el capítulo reivindicatorio se modificó para mencionar que la povidona se encuentra en un rango entre 1 y 2% p/p, que el agente de tensión superficial, que es un derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico, se encuentra en un rango entre 0.1 y 1.5% p/p y que el agente de ajuste de pH, que es HCl, se encuentra en un rango entre 1 y 3% p/p. Dichas modificaciones encuentran pleno sustento en el capítulo descriptivo y no

implican ampliación de la materia inicialmente reclamada puesto que se encontraban divulgados en la reivindicación 10 del primer capítulo reivindicatorio.

- El señor examinador presenta una objeción por divulgación insuficiente para llevar a cabo la invención debido a que no se divulga el proceso de preparación de la formulación y las condiciones de elaboración de la misma y cómo dicho proceso puede ser aplicable al ilimitado número de formulaciones reivindicadas sin que la variación entre activos, excipientes y concentraciones signifique un inconveniente en relación con la estabilidad y utilidad de la formulación final.

Frente a este particular, respetuosamente la solicitante se permite señalar que la formulación revelada y reclamada es una formulación claramente definida y en ningún momento se obtiene un número ilimitado de formulaciones, ya que la reivindicación uno es una reivindicación bastante restringida que cualquier persona normalmente versada en la materia podría llevar a la práctica. Adicionalmente, no es claro por qué el señor examinador exige que se revele el método de fabricación de la invención, cuando el mismo examen de patentabilidad realizado señala que los liposomas obtenidos a partir de lípidos pegilados son conocidos en el estado de la técnica. Finalmente, es claro que la intención de mi representada no es proteger el método de obtención de los liposomas sino la formulación que es la que resulta ser inventiva y hace un aporte frente a lo revelado en el estado de la técnica. En consecuencia, se considera que a partir de las modificaciones realizadas a los capítulos descriptivo y reivindicatorio de la solicitud se supera ampliamente la objeción del señor examinador en cuanto a divulgación insuficiente ya que la composición quedo grandemente restringida y de este modo puede ser reproducida por cualquier persona de nivel medio versada en la materia.

- El señor examinador señala que la reivindicación 4 reclama una formulación que carece de sustento descriptivo debido a que el rango de concentración de polisorbato 80, polietilenglicol 12 gliceril dimiristato y agua no se encuentran ajustados a la materia sustentada en la descripción.

Frente a este particular, la solicitante se permite señalar que las concentraciones de polisorbato 80, polietilenglicol 12 gliceril dimiristato y agua se encuentran dentro de la materia incluida en la descripción modificada, y que todas las modificaciones realizadas al capítulo descriptivo en ninguna manera amplían el alcance de la solicitud inicialmente solicitado tal como se explicó en el numeral 2 "modificaciones en el capítulo descriptivo".

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada

originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 4 de la presente invención carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas combinadas de los documentos: **WO02/49617 (D4) y PharSciTech, Vol. 10, No. 2, June 2009 (D5) ó WO02/49617 (D4) y US2009/0324698 (D6).**

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es inventivo frente a las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos (D4 y D5) y los documentos (D4 y D6), atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

5.1 Consideraciones acerca de la solicitud de patente en cuestión.

La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger una composición farmacéutica para administración transmucosa de sildenafil citrato que se caracteriza por contener polietilenglicol 12 gliceril dimiristato como potenciador de la absorción, junto con un vehículo solvente apropiado y a un pH que permita la absorción del fármaco en la vía de aplicación. La formulación de la presente solicitud es adecuada para su administración vía mucosa oral o nasal, presenta una excelente estabilidad y adicionalmente, permite su administración independientemente del estado de ayuno o alimentación.

5.2 Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D5.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio derivar las composiciones descritas en la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D5, toda vez que las diferencias se limitan a que la composición de la anterioridad no comprende algunos de los excipientes establecidos en la presente solicitud tal como que el agente oleoso corresponda a un aceite pegilado, y adicionalmente señala que la presencia de dichos excipientes no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la formulación reivindicada, porque la solicitud carece de información que permita evidenciar alguna mejora en la actividad, o biodisponibilidad de la formulación de sildenafil reclamada con relación a las formulaciones transmucosales conocidas.

Sin embargo, con referencia a dicho argumento me permito resaltar que la formulación de mi representada si presenta ventajas frente a las formulaciones presentadas en el documento D5, en primer lugar, la formulación M6 (que en el documento D5 fue la única a la que se le determinaron parámetros farmacocinéticos y la única viable) no es organolépticamente aceptable y adicionalmente,

la solubilidad del sildenafil en la composición de la invención es mayor a su solubilidad en los sistemas divulgados en la anterioridad.

Las enseñanzas del documento D5 se limitan a señalar las ventajas de la administración intranasal del compuesto sildenafil pero en ningún momento enseñan o sugieren como preparar composiciones liposomales estables usando lípidos pegilados, ni las cantidades en las que estos se deben usar. El documento D5 no sugeriría a la persona de nivel medio versada en la materia nada diferente a obtener microemulsiones de sildenafil usando el sistema denominado ME6 compuesto de ácido oleico/Labrasol/Transcutol/agua (8.33:33.33:16.67:41.67%). La anterioridad señala que se realizaron ensayos de solubilidad del sildenafil citrato en diferentes solventes y sistemas cosolventes con el fin de encontrar aquel que disolviera de mejor manera el compuesto, sin embargo, nunca se propone el uso de lípidos pegilados como el PEG 12 glicerildimiristato como un sistema adecuado para obtener composiciones estables de sildenafil para administración intranasal, **ni mucho menos la combinación de solventes diseñada por mi representada**. Por lo tanto, el documento D5 no motivaría de ninguna forma a la persona normalmente versada en la materia a obtener una composición liposomal a base de PEG 12 gliceril dimiristato y un sistema solvente compuesto por etanol, agua y propilenglicol.

El sistema usado en la presente solicitud logra una elevada solubilidad del sildenafil, la cual **no fue alcanzada con ninguno de los sistemas solventes sugeridos en el documento D5**, la composición actualmente comercializada por mi representada comprende 25.82 mg de sildenafil citrato por cada mL de producto, sin necesidad de usar disolventes tóxicos o inadecuados para la vía de administración. Llamo la atención del examinador a las tablas II, III y IV del documento D5 en la cual es posible apreciar que el sildenafil citrato en los solventes usados en dicha anterioridad presenta una solubilidad menor. Adicionalmente, ninguno de los sistemas divulgados en la anterioridad es adecuado para su administración en la mucosa nasal y mucho menos en la mucosa oral. El documento D5 señala que solo el sistema ME6 (en el cual la solubilidad del citrato de sildenafil es menor que en la formulación reclamada en esta solicitud) fue adecuado para su administración. Sin embargo, durante el desarrollo de la formulación de esta solicitud, los inventores llevaron a cabo una réplica de la composición ME6 divulgada en el documento de la anterioridad por medio de la cual se pudo encontrar que **dicha composición no es apta para su administración debido a que por las grandes cantidades de transcutol usadas, la composición presenta un sabor bastante desagradable**.

Por otro lado, **la composición M6** (que es la única a la que se le determinaron los parámetros farmacocinéticos y la única que se encontró viable (Pág. 366)) de la anterioridad no es similar a la de la presente solicitud tal como se muestra a continuación:

Composición reclamada	Documento D1
Composición farmacéutica para administración transmucosa por	Microemulsión

7

atomización caracterizada porque comprende:	
Sildenafil citrato en un rango entre 1 y 40% p/p	Sildenafil citrato
PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 0,5 y 5% p/p	No lo menciona
Povidona en un rango entre 1 y 2% p/p	No lo menciona
HCl como agente de ajuste de pH en un rango entre 1 y 3% p/p	No lo menciona
un surfactante no iónico derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico en un rango entre 0.1 y 1.5% p/p	No lo menciona
un solvente que comprende agua, etanol, y propilenglicol	Ácido oléico/labrasol/transcutol/agua (todas las formulaciones propuestas comprenden grandes cantidades de transcutol)
El pH de la formulación está en el rango de 1 a 5	pH 6.0±0.5

Como podrá notar el señor examinador, las únicas características técnicas que comparte la composición de la anterioridad D5 con la composición de la presente solicitud es que son composiciones de sildenafil para administración intramucosal (la composición reclamada puede ser usada para administración oral, sublingual e intranasal), por lo demás las composiciones son completamente diferentes y en consecuencia la composición de mi representada no puede ser considerada como una simple alternativa a las composiciones de D5. No es claro tampoco por qué el examinador solicita ensayos que demuestren un efecto superior de la composición de mi representada frente a la composición de la anterioridad, ya que al ser composiciones completamente distintas, la composición de la invención sería una alternativa no obvia y en consecuencia, no es necesario presentar ensayos comparativos.

Por otro lado, una persona de nivel medio versada en la materia en base a lo revelado en el documento D5 se alejaría completamente de las composiciones de la presente solicitud porque dicho documento señala: "el pH de ME6 fue 6.0±0.5 comparado con 4.5±0.5 para el sistema solvente S3 lo cual indica que se espera menor efecto irritante del sistema microemulsión cuando es aplicado nasalmente que con el sistema solvente S3" (Pág. 366, col. De la derecha, segundo párr.), teniendo en cuenta ésto, la persona de nivel medio versada en la materia no ajustaría el pH de la composición liposomal a un pH entre 1 y 5 porque según el documento D1 la composición sería irritante. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el 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 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. Así mismo, 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 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 oral. De esta manera, para lograr su absorción por vía transmucosa oral 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 una proporción entre 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 entre 1.56 y 2.03 para las concentraciones de 3 y 1% respectivamente. **El documento D5 no hace referencia alguna al pH que se debe usar para obtener una formulación liposomal de sildenafil adecuada para su administración en la mucosa oral o nasal, y que a su vez permita obtener un medicamento estable (pH entre 1 y 5).**

Debido a lo anterior, las enseñanzas del documento D5 de ninguna manera conducirían a una persona normalmente versada en la materia a obtener una composición como la reclamada en la presente solicitud y mucho menos constituye una formulación alternativa obvia ya que son composiciones completamente diferentes.

5.2 Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D4.

El documento D4 enseña que es posible obtener liposomas estables por medio del uso de lípidos pegilados tales como el PEG-12 GDO y el PEG-12 GDM. Sin embargo, cabe decir que el documento D4 **no enseña la forma de preparar una composición farmacéutica estable de sildenafil adecuada para administración intramucosal usando los lípidos pegilados divulgados allí.** El documento D4 enseña que es posible generar formulaciones liposomales de compuestos hidrofílicos o lipofílicos por medio del uso de lípidos pegilados, pero no específicamente como obtener una composición de absorción intramucosal de sildenafil. Por lo tanto, ¿cómo podría la persona normalmente versada en la

materia llegar a la composición reclamada tan sólo a partir de la información divulgada en D4, sin llevar a cabo ningún tipo de experimentación?

Como comprenderá el señor examinador, durante el desarrollo de una forma farmacéutica se deben tener en cuenta diferentes factores entre los que se encuentra el área de aplicación y absorción, y las características específicas del ingrediente activo, características que no son divulgadas en el documento D4 el cual se limita a establecer que es posible obtener liposomas estables mediante el uso de lípidos pegilados (si no se pudieran usar auxiliares conocidos para desarrollar una formulación, ninguna resultaría inventiva). Sin embargo, la formulación de la presente solicitud no se obtuvo únicamente a partir del conocimiento de que con el uso de un lípido pegilado es posible obtener liposomas estables. Tal como se mencionó en el recurso de reposición presentado, durante el desarrollo de la presente solicitud fue necesario encontrar un vehículo adecuado para la entrega del fármaco porque muchos resultaron en composiciones inestables. Por lo tanto, no es posible establecer que por el simple hecho de que se conociera la capacidad del PEG-12 GDM de formar liposomas entonces cualquier composición liposomal que lo comprenda no puede resultar inventiva, máxime cuando como se demuestra en el anexo 3 del recurso presentado una gran cantidad de composiciones resultaron inestables e inaceptables farmacéuticamente.

Adicionalmente, el documento D4 no hace referencia alguna al pH que se debe usar para obtener una formulación de sildenafil adecuada para su administración transmucosa y que a su vez permita obtener un medicamento estable. Esta característica de la formulación es clave para lograr una absorción adecuada del fármaco en la vía de aplicación, ya que 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 (pK_a) 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 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 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 una proporción entre 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 entre 1.56 y 2.03 para las concentraciones de 3 y 1% respectivamente. Sin embargo, el documento D4 no enseña como formular el principio activo sildenafil citrato para lograr una composición que se absorba adecuadamente por la vía transmucosa.

Por otro lado, nada en la anterioridad D4 le permite a la persona normalmente versada en la materia seleccionar una combinación de excipientes como la reclamada, para obtener una composición que presente las excelentes características de absorción (la cual no se ve afectada por los alimentos) y estabilidad de la presente solicitud y que adicionalmente permita su administración a personas con dificultades para tragar.

A continuación se presenta una tabla comparativa en la cual se demuestra que la anterioridad D4 no sugiere todas las características técnicas de las composiciones de la presente solicitud y por lo tanto a partir de la información divulgada en dicho documento no es posible obtener una composición con todas las características de las composiciones reclamadas:

Composición reclamada	Documento D4
Composición farmacéutica para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:	Una composición farmacéutica en forma de liposoma que comprende:
Sildenafil citrato en un rango entre 1 y 40% p/p;	No lo menciona (Los compuestos activos pueden ser seleccionados de agentes cardiovasculares entre otros (no se menciona específicamente un inhibidor de fosfodiesterasa V y es claro que las propiedades fisicoquímicas de todos los agentes cardiovasculares son diferentes)).
PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 0.5-5% p/p;	Uno o más lípidos pegilados, menciona el PEG-12 gliceril dimiristato pero no menciona las proporciones en las que se debe usar
Povidona en un rango entre 1 y 2% p/p;	No lo menciona
HCl como agente de ajuste de pH en un rango entre 1 y 3% p/p	No lo menciona
un surfactante no iónico derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico en un rango entre 0.1 y 1.5% p/p	No lo menciona
un solvente que comprende agua, etanol, y propilenglicol	Agua
El pH de la formulación está en el	No lo menciona

Composición reclamada	Documento D4
rango de 1 a 5.	

Como podrá observar el señor examinador, el documento D4 no menciona la mayoría de las características de la composición de mi representada, y en consecuencia usarlo para anular el nivel inventivo de la solicitud es simplemente parte de su análisis restrospectivo.

En la publicación D4 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 la fosfodiesterasa V como en el caso de sildenafil citrato para administración transmucosa. Por las razones indicadas, respetuosamente consideramos que las objeciones en cuanto a nivel inventivo de la composición reclamada frente a la publicación D4 se encuentran superadas en el sentido que **se trata de una divulgación general frente a un capítulo reivindicatorio específico.**

5.3 Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D4 y D5

El señor examinador asegura que la persona de oficio normalmente versada en la materia, utilizaría las formulaciones liposomales para administración transmucosal oral del documento D4 con la finalidad de desarrollar formulaciones de sildenafil alternativas a las divulgadas en D5 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud y que por lo tanto se considera obvia.

Respetuosamente disentimos de las afirmaciones del señor examinador, teniendo en cuenta que ninguno de los documentos citados, ni solos, ni en combinación, revelan todas las características técnicas de la composición de la presente solicitud.

El señor examinador señala que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D5 consiste en que la anterioridad no especifica algunos de los excipientes establecidos en la presente solicitud tal como que el agente oleoso corresponda a un aceite pegilado. Pero que la presencia de dichos excipientes no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja a la formulación reivindicada, y que por lo tanto, el problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una formulación liposomal para administración transmucosal alternativa a las previamente conocidas en el estado de la técnica.

Frente a este particular me permito señalar que la única diferencia entre la composición de la solicitud y las composiciones de la anterioridad D5 no es la presencia de un lípido pegilado, sino que adicionalmente, la composición reclamada comprende un vehículo que no fue sugerido en la composición de la anterioridad y el cual permite solubilizar una mayor cantidad de sildenafil citrato,

además de proporcionar una composición viable al no contener un agente como el transcutol (presente en todas las composiciones (ME1-ME7) del documento D5 en una proporción que no permite obtener una composición organolépticamente aceptable).

En la publicación D4 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 la fosfodiesterasa V como en el caso de sildenafil citrato para administración transmucosa.

En consecuencia, una persona de nivel medio versada en la materia al combinar las enseñanzas de los documentos D4 y D5 llegaría a una composición que comprende lípidos pegilados, un sistema solvente comprendiendo grandes cantidades de transcutol y un pH de 6.0 ± 0.5 .

En su tabla comparativa, el señor examinador señala que la anterioridad ya sugería el uso de solventes tales como HCl 0.1N, solución de ácido cítrico, propilenglicol, PEG400, DMI y agua destilada. Sin embargo, vale la pena aclarar que la anterioridad especifica claramente que solo el sistema M6 fue viable, ya que todos los demás son tóxicos. En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia solo tendría en cuenta la composición M6 a la hora de desarrollar una formulación para administración transmucosa de citrato de sildenafil, y no todos los otros ensayos realizados y que resultaron no viables debido a su toxicidad y por tanto no haría usos de ninguno de los otros sistemas solventes propuestos en la anterioridad.

En consecuencia, no es claro por qué el señor examinador considera, **a partir de dos documentos que no revelan todas las características técnicas de la invención**, ni siquiera la mayoría de ellas, que la composición reclamada es obvia. A partir del análisis realizado, la formulación reclamada sería obvia o evidente a partir de un documento que divulga una microemulsión que solo coincide en el principio activo y el uso de agua, y otro documento que revela el uso general de lípidos pegilados para obtener formulaciones liposomales, pero que en ningún momento sugiere el sistema solvente usado, las proporciones usadas, el pH de la formulación, el uso de povidona, y un tensioactivo con las características del tensioactivo usado en la formulación de mi mandante. En consecuencia, el señor examinador prácticamente señala que por el hecho de que previamente se conocía el uso de lípidos pegilados para formar liposomas, cualquier composición liposomal que use dichos lípidos será evidente para una persona de nivel medio versada en la materia (independientemente de los demás excipientes que contenga, del principio activo y de la zona de aplicación).

De acuerdo al análisis efectuado a la presente solicitud, la formulación reclamada sería obvia a partir de un documento que señala las ventajas de la administración intranasal del sildenafil y de un documento que de forma general revela que usando lípidos pegilados es posible obtener formulaciones

liposomales. Es decir, que todo el trabajo investigativo efectuado por los inventores, en el cual fue necesario hallar un sistema solvente adecuado, determinar el pH adecuado y encontrar una formulación estable, farmacéutica y organolépticamente aceptable, era innecesario porque todas las características técnicas de la invención son obvias a partir de dos documentos que no enseñan más que generalidades.

5.6 Consideraciones acerca del documento D6.

El documento D6 está dirigido a una composición farmacéutica comprendiendo un ingrediente activo incluido en liposomas, caracterizado en que los liposomas tienen en su interior un medio acuoso teniendo un pH en el rango de 2.5-5.5 y conteniendo al menos un ingrediente activo protonado el cual tiene un efecto, directo o indirecto, relajante de la musculatura suave y un medio acuoso teniendo un pH neutral o alcalino afuera de los liposomas, con el resultado que un gradiente H^+ está presente entre el interior y el exterior de los liposomas.

El objeto de la anterioridad D6 es proveer una composición para uso tópico principalmente de sildenafil, preferiblemente directamente en el área genital. En particular, una formulación que permite una dosis local alta del ingrediente activo en el área de los órganos sexuales femeninos o masculinos.

El documento D6 no puede afectar el nivel inventivo de la presente solicitud debido a que revela composiciones completamente diferentes a las composiciones de la presente solicitud. En primer lugar, dicho documento está dirigido a composiciones de aplicación tópica en el órgano genital masculino y a composiciones para aplicación en el órgano sexual de la mujer. Teniendo en cuenta lo anterior, será claro para el señor examinador, que las condiciones de dichas áreas de aplicación son completamente diferentes a las de la mucosa oral, por lo cual, las formulaciones reveladas en la anterioridad no presentarían las mismas propiedades de la composición de mi mandante puesto que debido al pH de las mismas, no se absorberían adecuadamente al ser aplicadas en la mucosa oral o en la mucosa nasal. El documento D6 no sugeriría a la persona de nivel medio versada en la materia la forma de obtener composiciones para aplicación en las mucosas nasal u oral simplemente porque **su objetivo es completamente diferente.**

Adicionalmente, la anterioridad citada por el señor examinador se refiere a liposomas formados por medio de fosfolípidos y se puede asegurar con toda certeza que no existe sugerencia o motivación en el documento D6 que permita concluir que cualquier fosfolípido y alcohol, permite obtener vesículas de un inhibidor de fosfodiesterasa que alcance los niveles plasmáticos como los que permite llegar a obtener la combinación de ingredientes de la formulación reclamada de manera específica en la solicitud. Entre otras cosas porque el objetivo de la anterioridad es alcanzar una alta concentración local y una muy baja concentración sistémica. Tampoco se puede concluir que existe similitud o cercanía entre las

vesículas formadas con fosfolípidos naturales y aquellas obtenidas a partir de lípidos sintéticos como el polietilenglicol 12 gliceril dimiristato.

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.

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

En conclusión, al comparar los elementos de la composición reclamada y modificada en la presente respuesta, el señor examinador podrá observar que se presentan diferencias importantes entre las enseñanzas de la publicación D6 y las composiciones de la invención, lo que permitirá llegar al convencimiento de que la publicación D6 no puede considerarse dentro de estado de la técnica relacionado a la invención, ya que a partir del mismo no se pueden derivar ni de forma obvia, ni evidente los elementos técnicos de la composición reivindicada:

Composición reclamada	Documento D6
Composición farmacéutica para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende:	Una composición farmacéutica en forma de liposoma para aplicación tópica en el área genital que comprende:
Sildenafil citrato en un rango entre 1 y 40% p/p;	Un inhibidor de fosfodiesterasa V
PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 0.5-5% p/p;	No lo menciona
Povidona en un rango entre 1 y 2% p/p;	No lo menciona
HCl como agente de ajuste de pH en un rango entre 1 y 3% p/p	No lo menciona (Menciona un buffer de sulfato de amonio (Párrs. [0033] y [0034])) cuyo objetivo es lograr la carga del agente activo dentro del liposoma y no absorción a través de mucosa oral o nasal para lograr niveles plasmáticos adecuados.
un surfactante no iónico derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico	No lo menciona

15

Composición reclamada	Documento D6
en un rango entre 0.1 y 1.5% p/p	
un solvente que comprende agua, etanol, y propilenglicol	Agua, etanol
El pH de la formulación está en el rango de 1 a 5.	El pH al interior de los liposomas es de 2.5 a 5.5 y en el exterior el pH de la formulación es alcalino , esto con el fin de lograr un gradiente de iones H^+ .

Como se puede observar en la tabla anterior, la composición del documento D6 presenta un pH diferente en el interior de los liposomas y fuera de los liposomas, para lo cual se usa un buffer de sulfato de amonio, mientras que en la composición de mi representada, no se encuentra ningún buffer, sino que por el contrario se incluye una pequeña cantidad de HCl con el fin de ajustar el pH de la composición y lograr que ésta se absorba apropiadamente en la mucosa oral o nasal.

Como se mencionó ya en varias oportunidades, el pH de la formulación reclamada es clave para lograr una absorción adecuada del fármaco en la vía de aplicación, ya que 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 (pK_a) 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 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 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 una proporción entre 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 entre 1.56 y 2.03 para las concentraciones de 3 y 1% respectivamente. Sin embargo, el documento D6 no enseña como formular el principio activo sildenafil citrato para lograr una composición que se absorba adecuadamente en la mucosa oral o nasal.

La composición reclamada es completamente diferente a la sugerida en D6, y la única característica que comparten es el principio activo, por lo demás, las composiciones de la anterioridad están

destinadas a una vía de aplicación diferente, comprende liposomas menos estables y presentan un pH diferente en el interior y en el exterior de los liposomas. Debido a esto, no es claro por qué el señor examinador presenta el documento D6 como una anterioridad capaz de anular el nivel inventivo de la solicitud y más aún señalar que la composición de mi mandante es tan solo de una alternativa de dichas composiciones, cuando ésta tiene un objetivo diferente, una estabilidad mayor y una composición totalmente distinta.

El señor examinador señala que el documento D6 enseña que el activo se encuentra comprendido en un sistema lipídico y comprende un agente estabilizador de pH tal como un buffer de ácido cítrico intraliposomal. Vale la pena señalar que el documento D6 comprende un buffer con el fin de lograr la carga del agente activo dentro del liposoma y no con el mismo fin de la composición de mi representada. El buffer que se usa para lograr dicha carga **no es** un buffer de ácido cítrico como menciona el examinador, sino que se trata de un buffer de sulfato de amonio. Cuando la anterioridad menciona el buffer de ácido cítrico lo hace para señalar que su uso es desventajoso.

El señor examinador señala que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación de D6 consiste en que la anterioridad no especifica algunos de los excipientes establecidos en la presente solicitud y de manera particular no establece que el agente oleoso corresponda a un aceite pegilado.

Ante dicha afirmación mi representada señala que no está de acuerdo con el análisis simplificado que hace el señor examinador, al señalar que la diferencia se limita a que la anterioridad no comprende algunos excipientes y en particular el agente pegilado, principalmente, porque como se mostró en la tabla comparativa, las composiciones sólo coinciden en el principio activo y por lo demás son composiciones con finalidades y formulaciones diferentes.

Adicionalmente, el señor examinador señala que las diferencias entre las composiciones de la anterioridad y la de la invención no parecen conceder un efecto técnico inesperado. Sin embargo, nos permitimos refutar dicha afirmación ya que el efecto técnico de las composiciones de la anterioridad es claramente diferente al de las composiciones reclamadas. Lo anterior, por el simple hecho de que dichas composiciones son diseñadas para su aplicación tópica con el fin de lograr un efecto localizado alcanzando unos altos niveles de fármaco en el sitio de aplicación y bajos niveles sistémicos, mientras que la composición de la presente solicitud busca lograr unos niveles adecuados del fármaco en la sangre al evitar el paso a través del estómago.

5.7 Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D4 y D6

Los documentos D4 y D6 no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud ni de forma independiente, ni de manera conjunta porque ninguno de los dos revela las características técnicas esenciales de la composición de mi representada.

El documento D4 se limita a enseñar como obtener liposomas a partir de lípidos pegilados, pero el único componente que menciona es el lípido pegilado, por lo demás no enseña ninguna de las características técnicas de la invención de mi mandante. Por su parte, el documento D6 enseña como obtener liposomas de fosfolípidos para aplicación de sildenafil tanto en los genitales femeninos como en los masculinos con el fin de lograr unos altos niveles de principio activo en la zona de aplicación. Ninguno de dichos documentos ilustra a la persona de nivel medio sobre la forma de obtener una composición liposomal de citrato de sildenafil como la reclamada, para aplicación en la mucosa oral o en la mucosa nasal, que logre unos niveles adecuados del fármaco en sangre y que permitan evitar el efecto de los alimentos sobre la absorción del fármaco.

En consecuencia se solicita de forma respetuosa al señor examinador reconsiderar su análisis de acuerdo a los argumentos presentados en la presente respuesta y proceder a conceder el privilegio solicitado.

6. Anexos

- Modificaciones realizadas al capítulo "Modos de realización de la invención" de la descripción.
- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por una (1) reivindicación que reemplaza en su totalidad al anteriormente presentado.

7. PETICIÓN

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

Atentamente,



MARIA CAROLINA MOISÉS MORA

C.C. No. 60376736 de Cúcuta

Tarjeta Profesional número 113920 del Consejo Superior

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION.

Debe entenderse que la formulación descrita en este documento es con el propósito de referir realizaciones particulares solamente, y no está destinada a ser una limitación.

Descripción	Cantidad % p/p
Principio activo	
SILDENAFIL CITRATO	1-4
Excipientes	
AGUA PURIFICADA	15-20
ALCOHOL ETÍLICO	1-2
POVIDONA	1-2
PROPILENGLICOL	2-4
POLISORBATO 80	0.1-1.5
PEG-12 GLYCERYL DISTEARATE	2-99
MENTOL	0.05-0.1
SUCRALOSA	0.1-0.3
ÁCIDO CLORHÍDRICO 1N	1-3
SABOR MENTA 93.130/C	0.1-0.2
BENZOATO DE SODIO	0.01-0.03
SABOR CEREZA 93139/C	0.1-0.2
EDTA DISODICO	0.02-0.04

Donde el pH de la formulación se encuentra en un rango entre 1 y 5.

Los estudios realizados han permitido determinar que las realizaciones particulares comprendidas en la tabla anterior permiten obtener composiciones farmacéuticas que potencian la absorción del inhibidor de la fosfodiesterasa y que además presentan características organolépticas mejoradas.

19

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Composición para administración transmucosa por atomización caracterizada porque comprende: Sildenafil citrato en un rango entre 1 y 40% p/p; polietilenglicol 12 gliceril dimiristato en un rango entre 2-5% p/p; povidona en un rango entre 1 y 2% p/p; un surfactante no iónico derivado de sorbitán polietoxilado y ácido oléico en un rango entre 0.1 y 1.5% p/p; ácido clorhídrico como agente de ajuste de pH en un rango entre 1 y 3% p/p; y un solvente que comprende agua, etanol, y propilenglicol, donde el pH de la formulación está entre 1 y 5.