

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE.

REFERENCIA:	Radicación No.	03 048164.
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	016

TÍTULO "COMPOSICION FARMACEUTICA DE DRONEDARONA PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 67 a 85, el capítulo reivindicatorio original de los folios 86 a 89, el primer examen de fondo de los folios 123 a 125, la primera respuesta del solicitante de los folios 126 a 131, el segundo examen de fondo de los folios 134 a 136, la segunda respuesta del solicitante de los folios 137 a 146, el tercer examen de fondo de los folios 152 a 155, la tercera respuesta del solicitante de los folios 158 a 166, la resolución 48671 de los folios 174 a 183 y el recurso interpuesto por el solicitante de los folios 184 a 192.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Una composición farmacéutica de dronedarona para administración parenteral.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación inyectable de dronedarona, de preferencia bajo forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como su clorhidrato, que sea a la vez suficientemente concentrada para una utilización terapéutica y desprovista de las desventajas como la intolerancia local.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende dronedarona, una solución tampón fisiológicamente aceptable, que mantenga el pH entre 3 y 5 y un

derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K9/08; A61K47/12; A61K47/40.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

II FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que la expedición y el contenido de la Resolución Número 48671 se constituye en una clara violación del artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que desconoce el efectivo cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo para la invención contenida en el expediente de la referencia, cuya protección se pretende en los términos de la mencionada Decisión 486 de 2000, tal y como se demostrará a continuación.

Desconocimiento del Nivel Inventivo del objeto reclamado en las reivindicaciones 1 a 19 de la solicitud y violación del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

A partir de la lectura de las afirmaciones proporcionada en la Resolución impugnada Número 48671 como fundamento para sustentar la alegada falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 19 de la solicitud estudiada, dirigida a proteger una novedosa composición farmacéutica para administración parenteral que comprende dronedarona o una sal farmaceuticamente aceptable de la misma como principio activo, una solución tampón fisiológicamente aceptable para mantener el pH de la composición entre 3 y 5, y un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina, me permito manifestar a ese Despacho que es claro que el Examinador Técnico de Patentes no consideró en forma objetiva los argumentos proporcionados por el solicitante en sus memoriales de 28 de Enero de 2008, 2 de octubre de 2008 y 7 de Abril de 2010, mediante los cuales se demostró en forma contundente a través de un juicioso análisis que las características técnicas de la composición en mención permite solucionar un problema técnico que no había resuelto previamente en los documentos citados y, por lo tanto, que el objeto de la invención rechazada si cumple con el requisito de Nivel Inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica más cercano a la materia allí reivindicada.

Con el fin de demostrar lo anterior, me permito transcribir el contenido del artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, el cual establece al pie de la letra lo siguiente:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”

Ahora bien, de conformidad con lo consignado en la Resolución que ahora se impugna, esa Oficina reitera su posición en cuanto a que el objeto de la presente invención no cumple con el requisito de Nivel inventivo dada la existencia de los documentos US 5.985.915 (D1) y US 4.727.064 (D2 antes de D4), argumentando para ello lo siguiente:

(i) “ El compuesto más cercano del estado de la técnica es D1, el cual de a conocer una composición con actividad antiarrítmica que contiene como principio activo la dronedarona clorhidrato (puede estar formando complejo con una ciclodextrina) y como excipientes NaH_2PO_4 , manitol y agua (Fl.42, ejemplo 5, columna 7).

Es decir la diferencia, entre la composición reivindicada y D1 es que la primera contiene un derivado de β -ciclodextrina.

(ii) “ Ahora bien, el hecho de incluir un derivado de β -ciclodextrina, como el hidroxipropil- β -ciclodextrina en las composiciones divulgadas en D1, tan solo produce un aumento de la solubilidad (Fl.67,pág 2, Descripción).

Así las cosas, la solución al problema técnico objetivo consistente en la obtención de composiciones alternativas de dronedarona más solubles, resulta evidente a la luz de lo divulgado en D1.

(iii). De otra parte, D2 describe una manera de solucionar el problema técnico planteado en la solicitud mediante el uso de derivados de ciclodextrinas, como la β -ciclodextrina (Fl 149, columna 3, línea 55), formando complejos con la β -ciclodextrina y los principios activos de poca solubilidad, para aumentar la solubilidad de dichas preparaciones farmacéuticas (Fl. 148, abstract, columna 1, líneas 8-11 y 15, columna 2, líneas 52-54). Las soluciones de estas mezclas de ciclodextrinas no son irritantes tópicamente y presentan muy baja toxicidad cuando se aplican parenteralmente (Fl.148,columna 2, líneas 52-53), argumentos que el permiten concluir a ese Despacho que

(iv) De acuerdo con lo expuesto, la presente solicitud resulta obvia para un experto medianamente versado en la materia, el cual a partir de sus conocimientos y la información divulgada en D1 y D2 hubiera incluido sin mayor esfuerzo de su parte el derivado de la β -ciclodextrina revelado en D2, en las composiciones de D1, pues allí se sugiere el uso de estos derivados (análogos de dronedarona, Fl.121, columna 5, línea 11) para obtener de esta forma la composición objeto de la solicitud.

De manera respetuosa, me permito manifestar a ese Despacho que el solicitante no está de acuerdo con el análisis realizado por parte del Examinador Técnico a cargo del presente caso en relación con la evaluación del requisito de Nivel Inventivo para las novedosas composiciones farmacéuticas comprendidas en las reivindicaciones rechazadas, toda vez que tal como se demostró en las respuestas arriba señaladas, no existen enseñanzas suficientes dentro de las referencias citadas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a llegar en forma obvia al objeto reclamado por el solicitante, puesto que dichas referencias se encuentran dirigidas a solucionar un

problemas técnicos diferentes al abordado y solucionado por mi representado en la solicitud ahora denegada, por lo que adolecen de la información técnica suficiente para sugerir a la persona versada en la materia la respuesta planteada en la invención, tal como me permito demostrar a continuación.

A. LA FALTA DE COMPRENSIÓN DEL PROBLEMA TÉCNICO.

Como uno de los elementos esenciales principales que permiten demostrar el fundamento erróneo que condujo al Examinador a cargo del presente caso a la decisión de rechazar la solicitud de patente requerida, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho de que el problema planteado en la invención y resuelto por el solicitante no corresponde simplemente a lograr un aumento en la solubilidad de las composiciones de dronedarona, tal como has sido argumentado por el Examinador.

Sobre este particular, me permito señalar que en los antecedentes de la invención se ha mencionado en forma clara la situación conocida para las composiciones que contenían droneradona, de acuerdo con las cuales se tiene que:

a) Problemas de solubilidad: La dronedarona, bajo su forma clorhidrato, presenta una solubilidad limitada en medios acuosos: a temperatura ambiente, es de 0.5 mg/nl con un pH= 4.85. Dentro de la gama de pH que va desde 1.5 a 5, esta solubilidad es prácticamente constante pues se vuelve casi despreciable con pH superiores a 5.5 (página 2, líneas 19 a 24 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada);

b) Solución al problema de solubilidad: Sin embargo la solubilidad del clorhidrato de dronedarona aumenta en presencia de un tampón de fosfato monosódico (NaH_2PO_4): a temperatura ambiente varía de 2mg/ml a 2.25 mg/ml en la gama de pH que va de 1.5 a 5, mientras que disminuye brutalmente para volverse casi nula con pH= 5,5 (página 2, líneas 25 a página 3, línea 2 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada).

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que en la descripción claramente se establece, los factores que afectan la solubilidad del compuesto dronedarona y que estos factores habían sido solucionados por la adición de soluciones tampón como el fosfato monosódico (NaH_2PO_4). (Ver Folios 67y 68, páginas 2 y 3, respectivamente)

De lo anterior, esa Oficina podrá apreciar que los problemas de baja solubilidad del principio dronedarona, ya había sido solucionados mediante la presencia de un tampón de fosfato monosódico, tal como ha sido reconocido por el solicitante dentro de los antecedentes técnicos de la solicitud, por lo que la interpretación realizada por el Examinador acerca del problema técnico resuelto en la solicitud ahora rechazada, esto es la obtención de composiciones alternativas de dronedarona, más solubles, no resulta acertada ni acorde con el contexto proporcionado en la solicitud, toda vez que en la descripción se ha señalado a reglón seguido que:

c) Problema de tolerancia local: Test efectuados sobre rata durante varios años días con una formulación acuosa conteniendo 1,065 mg/ml de clorhidrato de dronedarona en presencia de un tampón fosfato han mostrado sin embargo una mala tolerancia local de esta composición en contraposición con una formulación idéntica exenta de ese clorhidrato.

Por otra parte, la dronedarona está dotada de propiedades tensioactivas iónicas potentes que provocan, en solución acuosa, una marcada disminución de la tensión superficial. Este carácter tensioactivo se revela en primer lugar tan potente en presencia como en ausencia de un tampón de fosfato y puede tenerse como parcialmente responsable de una auto-degradación de las moléculas de dronedarona en solución acuosa. En realidad esta organización supra-molecular en solución se debe a la formación de dímeros dispuestos pies contra cabeza y apilados en capas superpuestas. Estos dímeros, en el momento de su administración por inyección, provocan la ruptura de la membrana celular y, como consecuencia, la aparición de inflamaciones en lugar de la inyección. De modo general, las propiedades tensioactivas de la dronedarona pueden considerarse como responsables de una mala tolerancia de la composición que la contiene (página 3, líneas 3 a 24 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada).

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que estos, corresponden al problema técnico que se plantea en la invención (la mala tolerancia local de la composición conocida en el estado de la técnica), y no la solubilidad problema que ya había sido resuelto con la adición del tampón fosfato.

d) Primera aproximación al problema de tolerancia local: Dentro del marco de la invención, se ha emitido la hipótesis que derivados de ciclodextrina presentes en la formulación, podrían mejorar la tolerancia de este principio activo durante una administración parenteral.

Dentro de esta óptica, se han efectuado test sobre rata durante varios días con una formulación acuosa que contenía 1,065 mg/ml de clorhidrato de dronedarona en presencia de un derivado de ciclodextrina, en este caso la hidroxipropil- β -ciclodextrina. Sin embargo, la administración de una composición semejante ha mostrado una marcada intolerancia en el lugar de la inyección en tanto que una formulación idéntica, no obstante exenta de clorhidrato de dronedarona, se ha revelado bien tolerada (página 4, líneas 9 a 22 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada).

Como lo podrá apreciar sin dificultad esa Oficina, hasta este punto el solicitante ha demostrado que (i) existe un problema de mala tolerancia local relacionado con la administración parenteral de dronedarona con y sin tampón fosfato y (ii) que dicho problema de mala tolerancia local no se soluciona satisfactoriamente con la inclusión de una ciclodextrina en la formulación de clorhidrato de dronedarona.

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que en la descripción claramente se establece, que la combinación del compuesto dronedarona al

1,065 mg/ml en presencia de un derivado de ciclodextrina como es la hidroxipropil- β -ciclodextrina, presenta una marcada intolerancia en el lugar de la inyección (corroborado, en la tabla del folio 76, composición C y folio 77), mientras que una composición similar exenta del ingrediente activo presentó una buena tolerancia (corroborado, en la tabla del folio 76, composición B). Por lo tanto tal como la afirma el solicitante, el problema de intolerancia no se mejora únicamente por la combinación del clorhidrato de dronedarona con ciclodextrina en la formulación.

e) Definición del problema técnico a solucionar: La búsqueda de una formulación inyectable de dronedarona, de preferencia bajo de una de sus sales farmacéuticamente aceptable tal como su clorhidrato, que sea a la vez suficientemente concentrada para una utilización farmacéutica y desprovista de las desventajas informadas precedentemente tiene por consiguiente un interés indiscutible (página 4, línea 23 a página 5, línea 4 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada).

En otras palabras, la invención persigue el objetivo de proporcionar composiciones farmacéuticas parenterales de dronedarona que no presenten problemas de mala tolerancia local sin tener que disminuir la cantidad de principio activo en dichas composiciones, como sería evidente pensar dado que el hecho de que la mala tolerancia local es debida a las propiedades tensioactivas de la dronedarona, con el fin de que sean suficientemente concentradas para uso farmacéutico, por lo que resulta indispensable mantener la solubilidad incrementada de dicho compuesto activo.

Se acepta los argumentos del solicitante, ya que claramente en la descripción de la solicitud en estudio, se observa que el problema técnico esta basado, en mejorar la tolerancia local de la formulación conocida en el estado de la técnica, sin la necesidad de disminuir la cantidad del ingrediente activo, manteniendo su solubilidad.

f) Solución al problema técnico planteado: Ahora se ha descubierto, de manera sorprendente de acuerdo con la invención, que es posible disponer de soluciones acuosas de dronedarona, en particular bajo su forma clorhidrato, a la vez concentradas y provistas de una tolerancia aceptable en el momento de su administración.

De hecho, se ha podido evidenciar que los derivados de β -ciclodextrina, cuando están asociados a un medio tampón apropiado, son capaces de aumentar la solubilidad de la dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de prevenir su auto-agregación.

En consecuencia, la invención se refiere a una composición farmacéutica para administración parenteral que comprende:

- *La dronedarona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo.*
- *Una solución tampón fisiológicamente aceptable capaz de mantener el pH de la composición entre 3 y 5.*

- *Un derivado hidrosoluble β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable (página 5, líneas 5 a 23 de la memoria descriptiva de la solicitud rechazada).*

De acuerdo con lo anterior, es complemente claro que el problema planteado en la solicitud se supera de manera sorprendente e inesperada mediante la presencia conjunta de un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina y una solución tampón fisiológicamente aceptables dentro de una formulación de dronedarona, que es suficientemente concentrada para su uso farmacéutico y que no presenta las desventajas de la mala tolerancia local en el lugar de la administración por inyección.

Por lo tanto, esta Oficina podrá apreciar sin dificultad que de acuerdo con los antecedentes proporcionados por el solicitante, la invención se encuentra dirigida a solucionar el problema de la mala tolerancia local que presentan las composiciones parenterales de dronedarona en el sitio de la inyección sin afectar los avances logrados en términos de la solubilidad de dicho principio activo, objetivo que se alcanza gracias a la presencia simultánea de un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina y una solución tampón fisiológicamente fisiológicamente aceptables, toda vez que la mediante su efecto combinado se disminuyen ostensiblemente las reacciones locales adversas y se mantiene una buena solubilidad de la dronedarona, lo que permite a su vez que dicha composición sea lo suficientemente concentrada como para ser adecuada para uso farmacéutico.

Se le aclara al solicitante, que este Despacho está de acuerdo con sus argumentos ya que en la descripción en la tabla del folio 76, se demuestra que la composición A, la cual es la composición del objeto de la solicitud presenta ventajas en cuanto a la mejora de la tolerancia local, frente a las formulaciones del estado de la técnica (formulación E) , la cual esta dada por la combinación específica de la solución tampón que regula el pH entre 3 y 5, y el derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina.

En consecuencia, es evidente que el examen de patentabilidad realizado por el Examinador a cargo del presente caso se encuentra fundamentado en una errónea interpretación del problema enfrentado y la solución aportada por la solicitud bajo discusión, toda vez que a partir de los argumentos técnicos proporcionados en la Resolución No 48671 impugnada se puede observar sin dificultad que para el Examinador el problema a solucionar corresponde simplemente a la intención de mejorar la solubilidad del principio activo dronedarona, tal como se ha manifestado en la página 5 de la Resolución ahora impugnada en donde se establece claramente, que "Así las cosas, la solución al problema técnico objetivo consistente en la obtención de composiciones alternativas de dronedarona, más solubles, resulta evidente a la luz de lo divulgado en D1" y "De otra parte, D2 describe una manera de solucionar el problema técnico planteado en la solicitud mediante el uso de derivados de ciclodextrinas, como la β -ciclodextrina(Fl.149,columna 3, línea 55), formando complejos con la β -ciclodextrina y los principios activos de poca solubilidad, para aumentar la solubilidad de dichas preparaciones farmacéuticas", lo cual corresponde, a todas luces, a una definición equivocada del

objeto de la invención, de forma tal que las enseñanzas de los documentos citados han sido consideradas como relevantes frente a un problema técnico distinto al realmente afrontado por el solicitante y, por lo tanto, tanto la validez de D1 y D2 como la decisión de negar el privilegio de patente solicitado se ha fundamentado en una errada lectura de la invención.

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que los documentos D1 y D2, no sugieren que la combinación específica del derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina, con una solución tampón que regula el pH entre 3 y 5 (tal como Na_2HPO_4), mejorarían la tolerancia local en la administración parenteral de la dronedarona o una de sus sales, manteniendo su solubilidad.

B. LAS SUPOSICIONES DEL EXAMINADOR TÉCNICO.

Ahora bien, con el fin de confirmar la errada evaluación realizada por el Examinador técnico respecto de la relevancia y verdadero valor de los documentos citados como estado de la técnica capaz de desvirtuar el nivel inventivo de la solicitud, me permito dirigir la atención de esa Oficina a los siguientes aspectos, por medio de los cuales se demuestra que el Examinador fundamentó su análisis en una serie de suposiciones sin fundamento técnico ni en las referencias citadas, ni en los conocimientos de una persona normalmente versada en la materia, tales como:

- 1) *Que las formulaciones de D1 tienen el mismo pH de la formulación revelada por el solicitante:*

En la página 7 de la Resolución No 48671, se ha manifestado que "aunque en D1 no se indique el pH de la composición del ejemplo 5, si se midiera este parámetro, es claro que estaría en el mismo rango de pH 3-5, es decir igual al de la composición reclamada", afirmación que ha sido corroborada en la página 8 de la mencionada Resolución, en donde se establece que "Además, la dronedarona y el NaH_2PO_4 se encuentran en la misma concentración en las dos composiciones, por lo mismo tienen el mismo pH entre 3 y 5".

Sobre este particular, me permito señalar ante esa Oficina en primer lugar que tal como lo ha reconocido el Examinador técnico, existe una diferencia clara entre las formulaciones de D1 y de la invención rechazada, como lo es la presencia de un ingrediente adicional correspondiente al derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina.

Con lo anterior en mente, y tal como lo sabe una persona medianamente versada en la materia, cuando se introduce un ingrediente hidrosoluble dentro de una formulación en solución acuosa, el pH de la solución puede verse afectada y en consecuencia, no resulta técnicamente correcto alegar a priori que la presencia del derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina no cambiaría el pH de la solución.

En este sentido, es claro que resulta temerario afirmar que el pH de una formulación resultaría igual al de otra que contiene componentes adicionales que pueden afectar el equilibrio ácido-base de soluciones acuosas, máxime cuando no se ha proporcionado ninguna medida de pH del ejemplo 5 de D1, como el Examinador también ha reconocido, por lo que las afirmaciones acerca de la equivalencia en el pH de las formulaciones de D1 y la composición de la invención denegada se fundamentan en una clara y absoluta suposición acerca del comportamiento de las enseñanzas de D1, y lo que es peor, asumiendo condiciones iguales entre el ejemplo 5 de esa referencia y la composición de la solicitud en estudio, cuando el mismo Examinador ha señalado claramente que existen diferencias fundamentales entre las dos formulaciones, a partir de lo cual es claro que el Examinador solamente toma lo que le conviene de las enseñanzas de D1 y deja de lado, premeditadamente, aspectos esenciales de la información técnica a comparar.

Este Despacho está de acuerdo con los argumentos del solicitante, ya que la adición de componentes adicionales a una formulación puede afectar el equilibrio ácido-base; sin embargo, tal como el mismo solicitante lo manifiesta en la descripción de la solicitud, el pH de las composiciones A-F y más particularmente, la composición A (composición reclamada) en comparación con la composición E (composición del estado de la técnica, D1), se mantienen en el mismo rango (pH de 4.5). Por lo tanto el problema de la intolerancia local no está dado por el pH.

2) Que al tener el mismo pH las formulaciones de D1 no presentan problemas de tolerancia local:

Partiendo de la suposición anterior, el Examinador ha asumido como cierto que al tener el mismo pH (hecho no probado), las formulaciones de D1 no presentarían problemas de tolerancia local, argumentando para ello "aunque en D1 no se indique el pH de la composición del ejemplo 5, si se midiera este parámetro, es claro que estaría en el mismo rango de pH 3-5, es decir igual al de la composición reclamada, lo cual demuestra que la composición divulgada en D1 presenta una buena tolerancia, o lo que es igual, que era administrada por vía parenteral sin presentar problemas de solubilidad ni de tolerancia.

De manera aún más sorprendente, el Examinador ha señalado que "Además, la dronedarona y el NaH_2PO_4 , se encuentran en la misma concentración en las dos composiciones, por lo mismo tienen el mismo pH entre 3-5, de lo cual se deriva que las dos composiciones no presentan problemas de tolerancia al aplicarse parenteralmente".

Frente a las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho de que solamente se ha probado y demostrado la disminución de los problemas de tolerancia para las composiciones de la invención, toda vez que el documento D1 es completamente silencioso acerca de los efectos de tolerancia para cualquiera de las formulaciones allí descritas, tal como fue oportuna y claramente señalado por el solicitante en sus diversas respuestas a las objeciones presentadas a lo largo del trámite surtido.

En este sentido, ese Despacho podrá darse cuenta de que el Examinador afirma que las composiciones de D1 no presentan problemas de tolerancia a pesar de que en D1 ni siquiera se establecen consideraciones en este aspecto, e ignorando la información proporcionada por el solicitante en la parte descriptiva de la invención, en donde se señaló en forma clara que: "Test efectuados sobre rata durante varios días con una formulación acuosa conteniendo 1,065 mg/ml de clorhidrato de dronedarona en presencia de un tampón fosfato han mostrado sin embargo una mala tolerancia local de esta composición en contraposición con una formulación idéntica exenta de ese clorhidrato" (ver literal c) del punto anterior).

En relación con lo anterior, considero importante resaltar que el contenido de la dronedarona señalado en las pruebas realizadas por el solicitante y el tampón utilizado corresponden a las mismas enseñadas del ejemplo 5 de D1, con lo cual esa oficina podrá apreciar que, a diferencia de las suposiciones del Examinador, el solicitante si demostró los problemas de tolerancia de composiciones con dronedarona y tampón de fosfato, con lo cual se confirma que las afirmaciones del Examinador se basan en un análisis a posteriori o en retrospectiva de la invención, lo cual no es permitido a la hora de evaluar correctamente la patentabilidad de una solicitud, como bien lo saben las personas que se desempeñan en el campo de Propiedad Industrial, particularmente, en el derecho de patentes.

Nuevamente este Despacho, ratifica la aceptación de estos argumentos, ya que como fue explicado anteriormente, en la descripción en la tabla del folio 76, se demuestra que tanto la formulación reivindicada (A) como la formulación del estado de la técnica (composición E, la cual es la misma del ejemplo 5 de D1), presentan el mismo pH de 4.5, y por lo tanto la intolerancia presentada durante la administración no esta dada por el pH.

Un ejemplo más de esta errónea posición del Examinador respecto de la validez de la información proporcionada por un documento como D1 y de la correcta aplicación de la misma respecto de la solicitud rechazada, se encuentra en la selección del ejemplo 5 de D1 como parte fundamental de su discusión, toda vez que a posteriori el Examinador sabe que dicho ejemplo contiene una parte de los componentes que conforman la solución al problema técnico resuelto mediante la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que nada en D1 menciona o sugiere que el ejemplo 5 debería ser considerado como una realización preferida de la invención allí contenida. De manera especial, me permito señalar que el ejemplo 3 de D1 también se encuentra relacionado con el clorhidrato de dronedarona como principio activo, pero sin el componente correspondiente a un tampón de dihidrógeno fosfato de sodio anhidro.

En este sentido, es claro que una persona versada en la materia enfrentada al problema descrito en la presente invención pero correctamente ubicada en el momento en el que la solución no ha sido proporcionada, carecería de cualquier motivación o sugerencia para

escoger particularmente el ejemplo 5 entre los ejemplo 3 y 5 allí revelados.

Esta apreciación del solicitante es errada, ya que al hacer el análisis de nivel inventivo, se debe buscar el estado de la técnica que comparta, la mayoría de características técnicas esenciales; en este caso el ejemplo 5 de D1, comparte la mayoría de los elementos técnicos esenciales con la formulación actualmente reclamada (a excepción del derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina) y tan es así que el mismo solicitante realiza su comparación técnica, para demostrar la solución al problema planteado contra la formulación del ejemplo 5 de D1 (composición E, tabla del folio 76) y no contra la formulación del ejemplo 3 de D1 (ver folio 147), la cual corresponde a una formulación para administración oral en forma de cápsulas. Por lo tanto el experto en la materia, no tendría en cuenta la formulación del ejemplo 3 de D1 para realizar dicha comparación.

En consecuencia, esa Oficina podrá apreciar que el Examinador efectivamente ha fundamentado su argumentación en suposiciones no probadas acerca del comportamiento de las enseñanzas de D1, como lo es que dichas composiciones no presenten problemas de tolerancia local, cuando la misma referencia no hace ninguna mención al respecto y a pesar de que el solicitante sí ha demostrado a través de pruebas experimentales que formulaciones como las de D1 efectivamente presentan problemas de mala tolerancia local cuando se administran parenteralmente.

Por lo tanto, el solicitante se permite reafirmar que la diferencia entre la invención reivindicada y las composiciones de D1 radica en (i) el pH de la composición el cual mantiene entre 3 y 5 independientemente del sistema tampón empleado y (ii) la presencia de un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina fisiológicamente aceptable, características que de ninguna forma pueden desprenderse de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1.

Se aceptan los argumentos del solicitante, que de acuerdo sus pruebas experimentales (folios 75 a 82), el efecto técnico logrado por la actual solicitud que corresponde, a mejorar la tolerancia local en la administración parenteral de la dronedarona por la adición de un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina a la formulación del ejemplo 5 de D1, no era sugerido ni esperado por el experto en la materia.

- 3) *Que las formulaciones de D2 enseñan complejos de principio activo-ciclodextrinas que no son irritantes tópicamente.*

Finalmente, el Examinador ha señalado que el documento D2 “enseña complejos formados entre β -ciclodextrina y los principios activos de poca solubilidad para aumentar la solubilidad de dichas preparaciones farmacéuticas (Fl. 148, abstract, column 1, líneas 8-11 y 15, column 2, líneas 52-54), que las soluciones de estas mezclas de β -ciclodextrina no son irritantes tópicamente y tienen muy baja toxicidad cuando se aplican parenteralmente”.

En relación con lo anterior, me permito manifestar que si bien esa referencia se relaciona con composiciones farmacéuticas que pueden

ser aplicadas parenteralmente que comprenden un fármaco de baja solubilidad y un derivado de ciclodextrina, nada en ese documento menciona o sugiere el problema resuelto por la presente invención y mucho menos, que la tolerancia local de la dronedarona (compuesto activo que no es señalado en la tabla 1 de D2) se podría mejorar al introducir un derivado de ciclodextrina en una solución de dicho fármaco.

Nuevamente, las enseñanzas de D2 están dirigidas al mejoramiento de la solubilidad de fármacos pobremente solubles, pero no existe ninguna revelación o comentario en D2 acerca de problemas de tolerancia local de formulaciones parenterales y mucho menos, de formulaciones parenterales de dronedarona.

En este sentido, vale la pena aclarar que cuando el Examinador resalta de que de acuerdo con D2 "las soluciones de estas mezclas de β -ciclodextrina no son irritantes tópicamente y tienen muy baja toxicidad cuando se aplican parenteralmente", en ese documento realmente se está haciendo referencia a las mezclas de ciclodextrinas, no a las mezclas de una ciclodextrina con un principio activo, tal como se puede apreciar de la simple lectura de la columna 2 de D2, en donde se establece claramente que "Las soluciones de estas mezclas de ciclodextrinas no son tópicamente irritantes" (líneas 45 y 46 de la columna 2) y "Las soluciones de las mezclas de ciclodextrina anteriores tienen adicionalmente muy baja toxicidad, tanto sistémica y local, cuando se aplican parenteralmente"(líneas 50 a 53 de la columna 2 de D2).

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que D2 hace referencia a la adición de las ciclodextrinas con el fin de mejorar la solubilidad de compuestos pobremente solubles y que las soluciones de ciclodextrinas por si solas presentan una baja toxicidad, tanto sistémica y local, cuando se aplican parenteralmente; pero no enseña que por la combinación de estas con un sistema tampón, pueda mejorar la tolerancia del ingrediente activo.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho de que contrario a las afirmaciones sin sustento del Examinador, el solicitante ha demostrado experimentalmente: (i) que la presencia de derivados de ciclodextrina presentes en una formulación acuosa de dronedarona no soluciona el problema de mala tolerancia local (ver literal d) del punto anterior, así como la página 4 de la solicitud denegada), y (ii) que las pruebas comparativas de las páginas 10 a 14 de la memoria descriptiva confirman que una composición de acuerdo con la invención (Composición A) exhibe una tolerancia local mejorada frente a la composición C (sin NaH_2PO_4 , es decir sin tampón) y también frente a la composición E (sin derivado de β -ciclodextrina).

Como se discutió en el numeral anterior de este mismo escrito, el problema resuelto por la solicitud en estudio no es únicamente mantener la solubilidad mejorada de la dronedarona en soluciones acuosas inyectables, sino hacer que dichas composiciones no produzcan efectos colaterales locales en el punto de administración.

En este sentido, la combinación de D1 y D2 podría llegar a conducir a la persona versada en la materia a una composición de dronedarona con ciclodextrina, pero dicha composición tendría una tolerancia local baja como se demuestra en el mencionado ensayo de las páginas 10 a 14 de la descripción de la solicitud en estudio (composición C).

En relación con la incorrecta evaluación de nivel inventivo de la solicitud ahora denegada, y particularmente respecto al punto de arriba señalado, me permito dirigir la atención de esa Oficina a algunos de los apartes del Manual Andino de Patentes, publicación que ha sido preparada por la Secretaria General de la Comunidad Andina en donde se establecen bajo su acápite "Nivel Inventivo" varios aspectos que pueden ser aplicados en el presente caso. De acuerdo con el Manual Andino anteriormente mencionado, y con base en el enfoque conocido en el campo de la Propiedad Industrial como Análisis Problema-Solución, se ha establecido que:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es).

Una información técnica tiene siempre ser considerada en su contexto, no debe extraerse ni interpretarse fuera de éste. Es decir, que la característica técnica que se está analizando debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en la materia en el oficio consideraría de todos modos"

De acuerdo con lo anterior, y dada la gran responsabilidad que en sus manos tiene el Examinador a la hora de evaluar correctamente el requisito de Nivel Inventivo, el solicitante se permite cuestionar una vez más la Idoneidad de los documentos D1 y D2 dentro del presente examen para afectar la altura inventiva de la solicitud, toda vez que tal como ha sido demostrado, la persona normalmente versada en la materia interesada en resolver el problema abordado por la invención en estudio, no se dirigiría de todos modos a dichos documentos, dado que los mismos se desarrollan en un contexto técnico diferente y no abordan desde ningún punto de vista la necesidad técnica efectivamente resuelta por el solicitante.

En consecuencia, y contrario a las afirmaciones expuestas por esa Oficina en la Resolución Número 48671 aquí impugnada, debe concluirse que dado que las composiciones de D1 y D2 no comparten la combinación de características técnicas que sí presentan las formulaciones de la presente invención, ni sus enseñanzas se encuentran dirigidas a resolver el mismo problema técnico, o al menos uno similar o cercano, es claro que el objeto de la presente invención si posee el Nivel Inventivo requerido frente a la información técnica contenida en el estado de la técnica citado.

Se aceptan los argumentos del solicitante, en el sentido que ni D1 ni D2, solucionan al problema técnico planteado en la solicitud, ya que ninguno de

ellos permite establecer que por la combinación específica de un sistema tampón, con derivados β ciclodextrinas de pueda disminuir la tolerancia local de ingredientes activos como la dronedarona, manteniendo la solubilidad del compuestos y el pH de la formulación.

C. EFECTO TÉCNICO DE LA INVENCION DENEGADA.

Finalmente, y en conexión con la discusión precedente, me permito resaltar que mediante el objeto de la solicitud denegada no sólo provee una composición en la que tiene una alta solubilidad de dronedarona, sino que también dicha composición posee una alta tolerancia local como es demostrado en los ensayos que son presentados en las páginas 10 a 17 de la descripción de la solicitud en estudio.

De dichos ensayos es también claro que no es suficiente tener dentro de la formulación independientemente un pH adecuado o un complejo de β -ciclodextrina con el principio activo, sino que se necesita tener ambos simultáneamente para que la solución brinde una alta solubilidad del principio activo al mismo tiempo que una alta tolerancia local.

En relación con lo anterior, me permito resaltar las composiciones C y E mostradas en la tabla de la página 11 de la descripción de la solicitud en estudio. Dichas corresponden a C: principio activo+ β -ciclodextrina y D: principio activo+ fosfato monosódico; es decir, la composición C solo incluye un complejo de dronedarona con una ciclodextrina, sin incluir que regule el pH, mientras que la composición E posee un sistema de regulación de pH sin incluir el complejo con ciclodextrina.

Como se muestra en la página 12 de la mencionada descripción de la solicitud, ambas composiciones mostraron efectos adversos en el sitio de aplicación con manchas rojas de consistencia dura y ennegrecimiento del sitio de administración con probabilidad de necrosis, siendo en ambos casos la intolerancia local severa o acentuada.

Así mismo, la composición A probada en este ensayo, la cual corresponde a la presente invención, es decir que posee tanto el derivado de β -ciclodextrina como el fosfato monosódico, no presentó de ninguna reacciones adversas locales en los ratones del estudio. Vale la pena resaltar que las composiciones sin dronedarona (B, D y F) tampoco produjeron ningún efecto secundario local, por lo que es claro que el principio activo es el responsable de las respuestas locales adversas.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que con respecto a la evaluación de nivel inventivo de una solicitud hace el Manual Andino para el Examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

“Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida”.

Consecuentemente, dado que la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 y D2 no podría de ninguna forma deducir que una composición de dronedarona que incluyera simultáneamente un buffer que regule el pH entre 3 y 5 y un derivado de ciclodextrina presentaría una mejorada solubilidad del principio activo con una alta tolerancia local, es claro que dichos documentos no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

De esta forma, mediante los argumentos anteriores se ha demostrado que a partir de las enseñanzas de D1 y D2 una persona versada en la materia no podría desarrollar u obtener una composición de dronedarona que incluya simultáneamente un derivado de β -ciclodextrina y una solución que regule el pH entre 3 y 5, ya que no existe ninguna sugerencia o motivación en estas referencias para llegar a una composición no sólo no afecte la solubilidad mejorada de la dronedarona sino que además no produzca efectos locales adversos en la aplicación.

Se aceptan los argumentos del solicitante, ya que la presente solicitud de invención demuestra a lo largo de la descripción (folios 76 a 82, páginas 11 a 17), que el efecto técnico obtenido en la presente composición (mejorar la tolerancia local en la administración parenteral de dronedarona), manteniendo su solubilidad, por la combinación obligatoria de un sistema tampón (pH 3-5) con una β -ciclodextrina hidrosoluble , no era sugerido , ni tampoco era derivable a partir del estado de la técnica (D1 y D2)

III. CONCLUSIONES.

1. La expedición y en si mismo el contenido de la Resolución Número 8671, dictada por el Señor Superintendente de Industria y Comercio, el 15 de Septiembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 24 de Septiembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para el objeto de la invención de la referencia, se erigen como una clara e indiscutible violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la materia objeto de la invención rechazada cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, tal como se ha demostrado a través de los argumentos anteriormente presentados.

2. En efecto, en atención a los argumentos tanto jurídicos como técnicos presentes en este escrito, es completamente claro que el objeto de la solicitud si cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que los documentos citados como estado de la técnica más cercano son completamente silenciosos respecto a la necesidad de contar con formulaciones mejoradas de dronedarona respecto de la tolerancia local en la administración de dicho principio activo y no contienen enseñanzas que pudieran sugerir o motivar a la persona versada en la materia a considerar las características técnicas específicas de las composiciones reivindicadas, por lo que no

pueden afectar la altura inventiva de un objeto como el reclamado en la invención denegada.

3. En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar una formulación de dronedarona con buena solubilidad y respuesta mejorada en cuanto a la tolerancia local en el sitio de administración, no encontraría en los documentos citados sugerencia alguna que le permitiera llegar a dicho resultado, toda vez que estas referencias se encuentran dirigidas a la resolución de problemas técnicos diferentes. Más aún, precisamente el hecho de que los problemas técnicos de D1 y D2 y de la invención son tan diferentes, demuestra que efectivamente son tales diferencias las que conducen a un efecto que sin lugar a dudas resulta sorprendente y completamente inesperado para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de tales referencias.

En consecuencia y en aras de restablecer los derechos vulnerados al solicitante, tal y como fue explicado a lo largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la Resolución Número 48671.

Finalmente me permito recordarle a ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de representante legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad con mi memorial de 14 de Febrero de 2005.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos expuestos por el solicitante, se recomienda revocar la Resolución de Negación 48671 de la actual solicitud, ya que cómo quiera cumple con los requisitos de patentabilidad en cuanto a su nivel inventivo, y se recomienda Conceder el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 19, de los folios 86 a 89.

Con base en las reivindicaciones 1-19 de los folios 86 a 89, este Despacho expresa el título de la solicitud en los siguientes términos: “Composición farmacéutica de Dronedarona, que comprende una solución tampón y un derivado hidrosoluble de β -ciclodextrina, con una mejorada tolerancia local, para administración parenteral”.

CONCEPTO TÉCNICO 897	DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C).	EXAMINADOR TÉCNICO 202075
----------------------------	--	---------------------------------