

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048164- -00010-0000

Fecha: 2010-04-07 16:13:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Folios: 5

Re: P1.-SANOFI-AVENTIS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE DRONEDARONA PARA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL".-Clase A61K 9/08.-Expediente número 03-048.164.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Noviembre de 2009 y a mi memorial de plazo de 19 de Febrero de 2010.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3933** con relación al Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, se ha realizado un análisis más detallado del objeto reivindicado en la presente solicitud, así como también de las enseñanzas de los documentos citados como arte previo. En este sentido me permito dirigir su atención a los siguientes hechos y argumentos que demuestran el nivel inventivo que reviste la formulación de dronedarona objeto de la presente solicitud.

3. **NIVEL INVENTIVO.**

En el citado Concepto Técnico, el Señor Examinador objeta la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas de los documentos **US5985915 (D1)** y **US4727064 (D4)**.

En relación con estos documentos el Señor Examinador indica que *"la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "cómo obtener composiciones alternativas, de dronedarona clorhidrato más solubles", incluiría el derivado de β -ciclodextrina que se revela en D4, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, que sugieren el uso de estos derivados (análogos de Dronedarona, folio 121, columna 5, línea 11) para lograr de esta forma la composición que es objeto de esta solicitud"*.

Sobre este particular, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos citados no podrían conducir de ninguna forma a la formulación reivindicada y mucho menos llevar a predecir que dicha formulación poseería una alta tolerancia local en la aplicación, tal como se expone a continuación:

3.1. **El documento D1 es el estado del arte más próximo pero no conduce de forma obvia a la presente invención.**

Tal como se discutió en mi memorial de Octubre 2 de 2008, el documento D1 está dirigido a un método para reducir la mortalidad de origen cardiaco en pacientes que tienen una función ventricular izquierda reducida después de un infarto del miocardio, dicho método consiste en administrar al paciente uno o más agentes seleccionados de derivados de benzofurano con actividad antiarrítmica.

Para este fin el documento D1 revela composiciones preferiblemente de amiodarona o clorhidrato de dronedarona, para administración oral o parenteral.

Si bien el citado documento D1 enseña composiciones parenterales en las cuales se emplea clorhidrato de dronedarona y fosfato monosódico, **dicho documento no sugiere de ninguna manera una composición que comprenda dicho principio activo en conjunto con un derivado de ciclodextrina y un buffer fosfato que mantenga el pH de la solución entre 3 y 5 como la que es objeto de la presente invención.**

En este sentido el Señor Examinador señala que el documento D1 hace referencia a un complejo de un derivado de β -ciclodextrina con amiodarona (el cual es un análogo de dronedarona) por lo cual el complejo de β -ciclodextrina con dronedarona estaría sugerido por las enseñanzas de D1. Adicionalmente, el Señor Examinador afirma que el documento D1 muestra una composición inyectable de clorhidrato de dronedarona que posee fosfato monosódico.

En relación con lo anterior me permito resaltar que estas revelaciones de D1 no serían suficientes para conducir a la persona versada en la materia a obtener específicamente la composición que es objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, aún cuando D1 muestra una composición inyectable de clorhidrato de dronedarona que emplea fosfato monosódico, dicho documento no señala específicamente la importancia de esta sustancia dentro de la formulación, no indica en qué concentración tiene que estar dicho fosfato (la composición ejemplificada en la columna 7, líneas 56 a 62, de D1 no presenta el volumen final al que se lleva la mezcla), ni resalta que dicho fosfato mejore la solubilidad de la dronedarona y mucho menos que este pueda ser reemplazado por otro tipo de sustancias que estabilicen el pH en un valor particular.

En este sentido el solicitante encontró que el pH es un factor determinante en la solubilidad del clorhidrato de dronedarona aumentando en el rango de pH de 1,5 a 5 mientras que disminuye significativamente para casi ser nula a pH = 5,5 (página 3, primer párrafo, descripción de la solicitud en estudio). Consecuentemente, la presente invención no sólo emplea un buffer fosfato, sino que este puede ser reemplazado por cualquier otro

sistema amortiguador fisiológicamente aceptable como los descritos en la reivindicación 4 de la presente solicitud (por ejemplo ácido acético/acetato, ácido cítrico/citrato entre otros).

De esta forma, **la alusión general que hace D1 con respecto a una formulación que posee clorhidrato de dronedarona y fosfato monosódico no es suficiente para que la persona versada en la materia emplee una formulación en la cual dicho fosfato sirva como solución buffer y fije específicamente el pH en un rango de 3 a 5, máxime cuando D1 no revela el pH de la solución allí enseñada, ni indica la concentración del fosfato dentro de la solución.**

En este punto vale la pena resaltar que la concentración del fosfato monosódico es fundamental para determinar el pH de la solución final, toda vez que el pH de un sistema amortiguador está directamente relacionado con la concentración tanto de la especie aceptora de protones como de la especie donora de protones, como lo señala la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{proton acceptor}]}{[\text{proton donor}]}$$

Por ejemplo, una solución muy diluida de fosfato monobásico de sodio de $1,0 \times 10^{-4}$ M (12 mg/L) tendría un pH de 5.6, el cual sería superior al valor deseado para obtener una alta solubilidad del clorhidrato de dronedarona (pK_a de la segunda disociación del ácido fosfórico = 7.199¹).

Adicionalmente, **me permito reiterar que dentro de la formulación objeto de la presente invención no es una característica fundamental el uso del fosfato monosódico, sino ^{que} puede emplearse cualquier sistema amortiguador que mantenga el pH de la solución entre 3 y 5, tal como se indica dentro de la reivindicación 1 de la presente solicitud.**

Por lo tanto, que el documento D1 emplee dicho fosfato en la formulación de la dronedarona no es suficiente para que la persona versada en la materia busque específicamente un sistema amortiguador que fije el pH en este rango determinado, máxime cuando D1 no indica el pH de la solución ni la concentración empleada de fosfato.

De otra parte, en relación con el empleo de β -ciclodextrina, aún cuando el documento D1 podría sugerir la posibilidad de existencia de un complejo de dronedarona y β -ciclodextrina, esta alusión no sería suficiente para que la persona versada en la materia pensara que este complejo mejoraría la solubilidad de la dronedarona, especialmente dado que D1 no hace referencia alguna a la utilidad de dichos complejos en la solubilidad de los principios activos allí empleados, y mucho menos incluye dicho complejo dentro de la

¹ David Harvey, "Modern Analytical Chemistry" McGraw-Hill, USA, 2000, página 737.

formulación inyectable. Es decir, la persona versada en la materia a partir de D1 no identificaría la utilidad de dicho complejo de dronedarona con β -ciclodextrina toda vez que este documento muestra una solución inyectable que contiene únicamente el principio activo y no se refiere de ninguna manera a que exista un problema de solubilidad en esta formulación.

Sumado a todo lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la presente solicitud no sólo soluciona el problema de mejorar la solubilidad de la dronedarona, sino que además evita la baja tolerancia local en la aplicación de composiciones de dronedarona que se presenta en el arte previo:

*"Por otra parte, la dronedarona está dotada de propiedades tensoactivas iónicas potentes que provocan, en solución acuosa, una marcada disminución de la tensión superficial. Este carácter tensoactivo se revela en primer lugar tan potente en presencia como en ausencia de un tampón fosfato y puede tenerse como parcialmente responsable de una auto-agregación 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 el lugar de la inyección**".* (Página 3 de la descripción de la solicitud, resaltado fuera de texto)

Tomando en consideración lo anterior, la presente solicitud no sólo provee una composición en la cual se 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.

Solución
De dichos ensayos es también claro que no es suficiente tener dentro de la formulación independientemente un pH adecuado o un complejo con 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 composiciones corresponden a C: principio activo + β -ciclodextrina y D: principio activo + fosfato monosódico; es decir, la composición C sólo incluye un complejo de dronedarona con una ciclodextrina sin incluir un buffer 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 como 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 manera 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.

De esta forma, **el solicitante ha encontrado de forma sorprendente que la composición de dronedarona que posee simultáneamente un sistema regulador del pH y un derivado de ciclodextrina presenta una alta tolerancia local en la administración.**

En conexión con lo anterior, **me permito resaltar que este hecho no podría ser de ninguna manera previsto por la persona versada en la materia** a partir de las enseñanzas de D1, máxime cuando dicho documento es totalmente silencioso con respecto a una posible reacción local adversa de las composiciones inyectables de dronedarona y mucho menos se refiere a cómo podrían ser evitadas dichas reacciones adversas.

Dentro de este marco de ideas, me permito referirme al señalamiento que con respecto a la evaluación del 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".² (Resaltado fuera de texto).*

Consecuentemente, dado que la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 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 dicho documento no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

² Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 76.

3.2. **El documento D4 revela elementos incluidos en la composición objeto de la solicitud en estudio pero no subsana las deficiencias de D1 para obtener la presente invención.**

Por su parte, el documento D4 se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden una mezcla de un medicamento con baja solubilidad acuosa y una ciclodextrina amorfa soluble en agua, la cual aumenta la solubilidad del principio activo.

Con respecto a este documento el Señor Examinador indica que sus enseñanzas llevarían a la persona versada en la materia a emplear dichos derivados de ciclodextrinas con dronedarona y obtener la presente solicitud.

En relación con lo anterior, me permito señalar que aún cuando el documento D4 muestra que es posible aumentar la solubilidad en agua de principios activos insolubles empleando derivados de ciclodextrinas, **dicho documento no hace referencia alguna a la dronedarona o a compuestos similares a esta, por lo que la persona versada en la materia no tendría certeza sobre la utilidad de emplear ciclodextrinas dentro de formulaciones con dicho principio activo.**

De esta forma, las revelaciones de D4 son tan generales que el mismo solicitante hace referencia a ellas dentro de la descripción de la solicitud (página 3, último párrafo), como parte del arte previo relacionado con la invención, pero que no muestra una solución al problema planteado por la solicitud en estudio.

Ahora bien, **aún cuando la persona versada en la materia tomando como punto de partida D4 y la sugerencia de D1 de la existencia de un complejo de β -ciclodextrina con amiodarona buscara formular la dronedarona con un derivado de ciclodextrina, esto no la conduciría de forma evidente a la presente invención.**

Como se discutió en el numeral anterior de este mismo escrito, el problema resuelto por la solicitud en estudio no es únicamente el mejorar la solubilidad 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 D4 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 conexión con lo anterior, me permito resaltar que, tal como se discutió en el numeral anterior de este mismo memorial, el documento D1 no se refiere de ninguna manera a la utilidad del fosfato monosódico dentro de la formulación inyectable allí revelada, por lo que al realizar la mencionada combinación de enseñanzas de D1 y D4 la

persona versada en la materia no vería la utilidad de emplear dicho componente dentro de la formulación.

En este punto vale la pena señalar una vez más dos hechos importantes que fueron ya discutidos en este escrito, **el primero que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, el documento D1 no indica que la presencia del fosfato mejore la solubilidad del principio activo, y el segundo, que la composición objeto de la presente solicitud no requiere como componente indispensable el fosfato monosódico, sino cualquier sistema fisiológicamente aceptable que regule el pH en un valor entre 3 y 5.**

De esta forma, dado que D1 es totalmente silencioso con respecto al papel que desempeña el fosfato monosódico dentro de la formulación inyectable de dronedarona allí enseñada, ni indica el pH de la formulación o sugiere de algún modo que este sea un factor importante para ser tenido en cuenta en este tipo de formulaciones, la persona versada en la materia no encontraría motivación al combinar las revelaciones de D1 y D4 para emplear dicho componente o sustituirlo por cualquier otro sistema fisiológicamente aceptable que mantenga el pH de la solución en un valor en el rango de 3 a 5.

En vista de todo lo anterior es evidente que para obtener la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y D4 **no bastaría con que la persona versada en la materia combinara dichas enseñanzas** sino que además debería reconocer que el pH desempeña un papel importante no sólo para la solubilidad de la dronedarona sino también para el aumento de la tolerancia local de la formulación, fijando dicho pH en un valor entre 3 y 5 mediante una solución buffer, por ejemplo de fosfato monosódico. Este reconocimiento no podría ser de ninguna manera obvio a partir de dichos documentos máxime cuando ambos son totalmente silenciosos con respecto al pH de las formulaciones allí reveladas o a la importancia que pudiera tener este factor en la composición.

Adicionalmente, **me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que ninguno de los documentos citados brindaría certeza a la persona versada en la materia con respecto a la tolerancia de una formulación de dronedarona con un derivado de β -ciclodextrina.**

En este sentido, y contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, **los estudios presentados en D4 con respecto a la tolerancia local de la administración no hacen referencia a los complejos con los medicamentos, sino únicamente a los derivados de ciclodextrinas solos tal como se muestra en la columna 4, líneas 45 hasta la columna 5, línea 16 de dicho documento:**

"Toxicidad sistémica y local de derivados de ciclodextrina

La ausencia de irritación tópica de los derivados de ciclodextrina anteriores fue evaluada por la humectación de bandas con sus soluciones isotónicas y por la aplicación de dichas bandas en el antebrazo por cerca de 18 horas. Los resultados representativos pueden verse en la FIG. 1.

La ausencia de toxicidad parenteral de los derivados de ciclodextrina anteriores fue evaluada por una inyección peritoneal en ratones obteniendo los siguientes resultados:

(a) **Se evaluaron dos preparaciones diferentes de hidroxipropil- β -ciclodextrina.** La primera preparación (grado de sustitución 6), en dosis de 10g/Kg no presentó efectos letales (4 animales). La segunda preparación (grado de sustitución 8) a 6.3 g/Kg resultó en 2 muertes (después de 4 días) y un animal sobreviviente; a 3.2 g/Kg todos los animales sobrevivieron. (...)” (Resaltado fuera de texto).

Consecuentemente, la persona versada en la materia a partir de las revelaciones de D1 y D4 sólo tendría información con relación a la seguridad del empleo de ciclodextrinas, pero no estaría en capacidad de asegurar que dicha seguridad se mantendría una vez la ciclodextrina estuviera en combinación con un principio activo, y mucho menos un principio activo como la dronedarona.

Como se discutió anteriormente en este mismo memorial, la combinación de dicha dronedarona con un derivado de β -ciclodextrina produce reacciones adversas locales tal como fue demostrado por el solicitante en las páginas 10 a 14 de la descripción de la solicitud, y es sólo cuando dicha combinación se encuentra junto con una solución buffer que regula pH entre 3 y 5 que se obtiene una composición con alta tolerancia local (solución A).

Dentro de este marco de ideas, nuevamente me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de “obvio” y “evidente” en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente³:

“Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Mientras que lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda”. De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

³ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

De esta forma, para el caso que nos compete los argumentos anteriores demostraron que no "salta a la vista de manera clara y directa" a partir de D1 y D4 una composición de dronedarona que incluya simultáneamente un derivado de β -ciclodextrina y una solución que regule el pH entre 3 y 5, y que no se tiene "certeza clara y manifiesta" de que esta composición no sólo brindaría una solubilidad mejorada de la dronedarona sino que además no produciría efectos locales adversos en la aplicación.

4. **CONCLUSIÓN.**

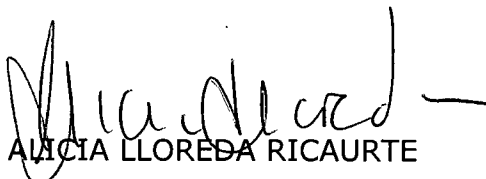
Para finalizar me permito resaltar que los argumentos discutidos anteriormente demostraron de forma incontrovertible que las enseñanzas de D1 y D4 no podrían conducir a la persona versada en la materia a obtener específicamente una composición de dronedarona con una solución buffer que regule el pH entre 3 y 5 y un derivado de β -ciclodextrina como la de la presente invención, máxime cuando dichos documentos no indican el pH de estas formulaciones, ni sugieren de ninguna manera la posible importancia de este factor dentro de una composición de dronedarona.

Así mismo, los citados documentos D1 y D4 no permitirían a la persona versada en la materia prever que la mencionada composición específica de dronedarona tendría una alta tolerancia local, evitando completamente los efectos adversos producidos por el principio activo, en particular porque dichos documentos son totalmente silenciosos con respecto a dichos efectos.

Como consecuencia de todo lo anterior, ese claro que la solicitud en estudio conlleva Nivel Inventivo frente al estado del arte más próximo.

5. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén
T.P. 53.215

D₁ 167

Lactose	201.75mg
	500mg

5 Pour une administration parentérale, on peut préparer également des compositions pharmaceutiques dosées à 150mg de chlorhydrate d'amiodarone ou 10,6mg de chlorhydrate de dronédarone, par exemple sous la forme d'une solution injectable de formulation :

10 Exemple 4

Chlorhydrate d'amiodarone	150mg
Polysorbate 80	300mg
Alcool benzylique	60mg
Eau pour préparation injectable Q.S.*	3ml

20 Exemple 5

Chlorhydrate de dronédarone	10,6mg
(soit 10mg de dronédarone base)	
Mannitol	200mg
Dihydrogénophosphate sodique anhydre	120mg
Eau pour préparation injectable Q.S.*	10ml

30 * Q.S. : quantité suffisante pour

Lors de la recherche d'un effet prophylactique sur la mortalité post infarctus, en accord avec l'invention, le principe actif, plus spécialement l'amiodarone ou ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut être administré à des doses journalières
35 variant de 100 à 800mg par voie orale, de préférence de 200 à 400mg.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 03-48164
Clasificación Internacional (IPC): A61K9/08, 47/12, 47/40.
Concepto Técnico No. 1973

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/FR01/03903
Fecha de Presentación Internal. 10/12/2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 66 a 85 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 86 a 89 como se radicó inicialmente
- 1.3 Rta. del Solicitante: Folios:158 a 166
- 1.4 Prioridad: 11/12/2000, FR, 0016071.

2 Objeto de la invención

Título de la solicitud: 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 par una utilización terapéutica y desprovista de las desventajas como la intolerancia (folios 69-70, pg 4 y 5).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1. (folio 86, pg 21)

IPC: A61K9/08, 47/12, 47/40.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 11/12/2000.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	US5985915	Use the antiarrhythmic compounds in the prevention of post-infarction mortality	Noviembre 16 de 1999
D4	US4727064	Pharmaceutical preparations containing cyclodextrin derivatives	Febrero 23 de 1988

D1 Folios (120-121,147 y 167), D4 (folios: 148-151)

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

-El solicitante afirma “que D1 enseña composiciones parenterales en las cuales se emplea clorhidrato de dronedarona y fosfato monobásico, dicho documento no sugiere de ninguna manera una composición que comprenda dicho principio activo en conjunto con un derivado de ciclodextrina un buffer que mantenga el pH de la solución entre 3 y 5 como la que es objeto de la presente invención... En primer lugar, aún cuando D1 muestra una composición inyectable ... no indica en que concentración tiene que estar dicho fosfato ...ni mucho menos que este pueda ser reemplazado por otro tipo de sustancias qu estabilicen el pH en un valor particular. En este sentido el solicitante encontró que el pH es un factor determinante en la solubilidad ... consecuentemente, dado quela persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 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 dicho documento no puede afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio (folios 159-162, pgs 2-5 de la respuesta 2010-04-07).

Se aclara que D1 no enseña exactamente lo mencionado arriba por el solicitante (*dicho documento no sugiere de ninguna manera una composición que comprenda dicho principio activo en conjunto con un derivado de ciclodextrina un buffer que mantenga el pH de la solución entre 3 y 5 como la que es objeto de la presente invención*), porque en ese caso este documento afectaría la novedad de la composición reclamada; pero se observa que el ejemplo 5 de D1 (en su WO97/34597, folio 167), sí muestra el volumen final de la mezcla 10mL en donde se utilizaron 120 mg del fosfato monosódico anhidro que al ser comparados con la composición A del folio 76 pg 11, se evidencia que estos dos componentes que son elementos característicos de la composición reclamada y también presentes en D1, se encuentran en la misma proporción en ambas composiciones (A y ej 5)

	Composición A	ejemplo 5
clorhidrato de dronedarona (mg)	1,065	10,6
fosfato monosódico anhidro (mg)	12 (1.2%)	120 (1.2%)
Agua c.s.p	1mL	10mL

Por lo tanto aunque en D1 no se muestre el pH de la composición del ejemplo 5, si se midiera este parámetro, estaría en el mismo rango de pH 3-5, igual que el de la composición reclamada, mostrando, la composición divulgada una buena tolerancia, además que esta composición se administraba por vía parenteral sin presentar problemas de solubilidad ni de tolerancia.

-El solicitante afirma que D4 no afecta el nivel inventivo porque no hace referencia alguna a la dronedarona ó a compuestos similares a estas, por lo que la persona versada en la materia no tendría certeza sobre la utilidad de emplear ciclodextrinas dentro de formulaciones con dicho principio activo... En este sentido la combinación de D1 y D4 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 10-14 de la descripción de la solicitud en estudio (composición C) (folio 163, pg 6).

Se aclara que este documento enseña complejos formados entre β - ciclodextrina y los principios activos de poca solubilidad, para aumentar la solubilidad de dichas preparaciones farmacéuticas (abstract folio 148, columna 1, líneas 8-11 y 15, columna 2, líneas 52-54) y que las soluciones de estas mezclas de β -ciclodextrina no son irritantes tópicamente, además tienen muy baja toxicidad cuando se aplican parenteralmente. Además estas ciclodextrinas pueden ser utilizadas entre 5 y 95% del peso de la composición (folio 149, columna 2, líneas 64-65) que comparado con el % de ciclodextrina en la composición A se evidencia que es de un 70.4%, porcentaje que esta sugerido en el rango divulgado por D4..

-Nuevamente el solicitante afirma que "D1 es totalmente silencioso con respecto al papel que desempeña el fosfato...en el rango de 3 a 5. En vista de todo lo anterior es evidente que para obtener la presente invención a partir de las enseñanzas de D1 y DF4 no bastaría con que la persona versada en la materia combinara dichas enseñanzas ...ambos son totalmente silenciosos con respecto al pH de las formulaciones allí revelados o a la importancia que pudiera tener este factor en la composición. (folio 164, párrafos 3° y 4).

Se observa que D1 contiene los elementos: dronedarona clorhidrato, (NaH_2PO_4), Manitol y agua, que son los mismos elementos que también contiene la composición reclamada; además la dronedarona clorhidrato y el (NaH_2PO_4) se encuentran en la misma concentración, en las dos composiciones, por lo tanto tienen el mismo pH entre 3-5, de lo cual se deriva que las dos composiciones no presentan problemas de tolerancia al aplicarse parenteralmente. Así mismo es ampliamente conocido por un experto en la materia, que el NaH_2PO_4 se utiliza en la preparación de composiciones (soluciones) como estabilizador de pH, aunque este documento no lo mencione.

-Afirma también el solicitante que los estudios presentados en D4 con respecto a la tolerancia local de la administración no hacen referencia a los complejos con los medicamentos, sino únicamente a los derivados de ciclodextrinas solos tal como se muestra en la columna 4, líneas 45 hasta columna 5, línea 16 de dicho documento (folio 164, pg 7, último párrafo).

Se aclara que aunque el documento muestre explícitamente este estudio, ya el mismo documento divulgaba complejos formados entre β - ciclodextrina y los principios activos de poca solubilidad, para aumentar la solubilidad de dichas preparaciones farmacéuticas y que las soluciones de estas mezclas de β -ciclodextrina no sean irritantes tópicamente, además muy baja toxicidad cuando sean aplicadas parenteralmente. También, estas ciclodextrinas pueden ser

utilizadas entre 5 y 95% del peso de la composición que comparado con el porcentaje de ciclodextrina en la composición A, se confirma que es de un 70.4%, estando este porcentaje sugerido en el rango divulgado por D4.

-Afirma el solicitante que “ como se discutió anteriormente en este mismo memorial...con una solución buffer que regula pH entre 3 y 5 que se obtiene una composición con alta tolerancia local (solución)

Se aclara nuevamente, como ya se explico arriba, que ya el ejemplo 5 del D1 daba claramente la evidencia del uso del fosfato monosódico anhidro al 1,2% con lo que se logra el pH deseado por lo tanto el efecto de tolerancia ya era de esperarse.

En conclusión por todo lo anterior, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia ya que, si el Experto en la Materia se enfrenta al problema de “cómo obtener composiciones alternativas, de dronedarona clorhidrato, más solubles”, incluiría la β - ciclodextrina que se revela en D4, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, que sugieren el uso de estos derivados (análogo de dronedarona, folio 121, columna 5, línea 11), para lograr de esta forma la composición objeto de esta solicitud; teniendo en cuenta que además, como ya se observaba D1 muestra la administración de dronedarona clorhidrato, por vía parenteral, utilizando dosis entre 10 y 250 mg por unidad administrable (folio 147, columna 8, líneas 41-42 y folio 147, ejemplo 5, columna 7), asimismo en el ejemplo 5 la dronedarona clorhidrato esta presente en la composición, en un 0.106% similar a la utilizada en la composición A del 0.1065% folio 76, pg 11).

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, consiste en una composición farmacéutica que comprende:

Principio activo: Dronedarona ó una de sus sales.

Excipientes: Solución tampón y un derivado de β - ciclodextrina.

El Estado de la Técnica más cercano es D1 (US 5985915) que da a conocer una composición, con actividad antiarrítmica (ejemplo 5, folio 42, columna 7) que contiene:

Principio activo: dronedarona clorhidrato (puede estar formando complejo con una ciclodextrina)

Excipientes: (NaH_2PO_4).

Manitol y agua

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que esta contiene un derivado de β - ciclodextrina.

El hecho de incluir un derivado de β - ciclodextrina, como el hydroxypropyl- β - ciclodextrina, en las composiciones que se daban a conocer en D1, causa que la composición reclamada, aumente su solubilidad, de acuerdo a lo afirmado en (folio 67, pg 2, descripción).

El Problema Técnico Objetivo era “cómo obtener composiciones alternativas, de dronedarona clorhidrato, más solubles”.

D4 (US 4727064) describe una manera de solucionar el problema técnico planteado, mediante el uso de derivados de ciclodextrinas, como β - ciclodextrina, (folio 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 (abstract folio 148, columna 1, líneas 8-11 y 15, columna 2, líneas 52-54). Las soluciones de estas mezclas de ciclodextrinas no son irritantes tópicamente, además tienen muy baja toxicidad cuando se aplican parenteralmente (folio 148, columna 2, líneas 52-53).

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de “cómo obtener composiciones alternativas, de dronedarona clorhidrato, más solubles”, incluiría el derivado de β - ciclodextrina que se revela en D4, dentro de las composiciones que se enseñan en D1, que sugieren el uso de estos derivados (análogo de dronedarona, folio 121, columna 5, línea 11), para lograr de esta forma la composición objeto de esta solicitud.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 19 (folios: 86-89)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.1973	EXAMINADOR TECNICO Código No.202078
--------------------------	--