

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

239
429

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-058244- -00014-0001

Fecha: 2010-09-07 17:37:17 Dep: 2020 DIR NUEVASOR

Tra: 11 PATENTEIYI Lve: 344 DLSGLOSE

Act: 411 PRESENTACION Folios: 1

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en fase Nacional PCT
para "COMPOSICIONES DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATORIOS NO
ESTEROIDEOS DESCONGESTIONANTES Y ANTI-HISTAMÍNICOS".-
Clase A61K 31/44.-Expediente número 05-058.244.-

1. Me refiero a mi memorial de Septiembre 3 de 2010.
2. Atentamente me permito solicitar a ese Despacho, el **Desglose** del recibo de pago allegado para la solicitud de Divisionales **(A)** Recibo No.09-17,022 adjunto con mi memorial radicado ante ese Despacho el 5 de Marzo de 2009, ya que el solicitante ha desistido de la misma.

Señor Superintendente,

folio 335

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 05 58244

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₁₉ // ³¹/₁₃₅

Concepto Técnico No. 3380

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

Como resultado del examen de fondo, 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: 13 a 45
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 46 a 52
Folios: 67 a 73 Memorial de 24/07/2006
Folios: 427 y 428 Memorial de 03/09/2010
- 1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/US2003/040748
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 18/12/2003
Publicación. Internacional: WO04/056320
Fecha Pub. Internacional: 08/07/2004
Fecha Inicio Fase Nacional: 18/07/2005
Fecha Sol. Nacional: 15/06/2005
- 1.4. Prioridad: US60/434,342 de 18/12/2002
- 1.5. Oposición: Folios: 77 a 166 Memorial de 31/08/2006
- 1.6. Respuesta del solicitante: Folios: 322 a 383 Memorial de 05/03/2009
Folios: 420 a 428 Memorial de 03/09/2010

2. Objeto de la invención**Título de la solicitud**

***Composiciones de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos,
descongestionantes y anti-histamínicos***

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 9: Se reivindica una forma de dosis unitaria que comprende entre 18mg y 33mg de pseudoefedrina, entre 1,2mg y 2,2mg de clorfeniramina y entre 100mg y 200mg de ibuprofeno.

Sustento Descriptivo

La invención está dirigida a una composición y un método para el tratamiento de la rinitis y síntomas similares al resfriado que incluye un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID), un descongestionante y un antihistamínico.

Los productos convencionales proporcionan tratamiento efectivo de los síntomas de la rinitis debido al resfriado y la alergia, sin embargo, éstos no alivian los efectos secundarios de los descongestionantes y los antihistamínicos en individuos sensibles, por ende sigue existiendo la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis pero reduciendo los efectos secundarios causados por el tratamiento.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/19//³¹/135** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Oposiciones: (artículo 43 D. 486)

3.1 Argumentos del señor opositor

Mediante el memorial de fecha 31/08/2006, el Dr. José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad TECNOQUÍMICAS S.A. presentó un pliego de observaciones con respecto a la patentabilidad de la materia técnica reivindicada en los folios 67 a 71.

De acuerdo con el señor opositor el capítulo reivindicatorio de la solicitud se presenta de manera tal que resulta susceptible de ser controvertido y objetado por medio de las anterioridades US5025019 y US5681577 y de los argumentos técnicos mencionados en la bibliografía técnica pertinente, como quiera que los elementos descritos en las anterioridades forma parte de la formulación reivindicada en la solicitud en estudio, no sólo porque comprenden los mismos principios activos combinados, a saber: ibuprofeno, pseudoefedrina y clorfeniramina sino porque la formulación que allí se divulga se presenta en forma de tableta y porque comprende excipientes farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, el señor opositor establece que no sólo resulta conocida la combinación, sino que es absolutamente predecible la obtención del efecto sinérgico pretendido, en razón a que resulta predecible el efecto farmacológico conseguido toda vez que se basa en la compatibilidad de mecanismos y en la combinación de moléculas que presentan diferentes mecanismos de acción para el tratamiento de una misma patología.

3.2 Respuesta del solicitante a la oposición presentada

Mediante memorial de fecha 21/03/2007 el señor solicitante indica que el opositor no ha logrado reconocer en qué consiste la invención, ni el problema técnico que se pretende resolver y mucho menos las características de la solución propuesta, debido a que la formulación no se reduce solamente a solucionar el problema del

control de los síntomas de la gripa o el resfriado como equivocadamente ha sido interpretado.

En palabras del señor memorialista, en realidad el problema técnico estriba en la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis pero con la consecuente reducción de los efectos secundarios asociados a los tratamientos convencionales, para ello logra combinar efectivamente niveles reducidos de un agente antihistamínico y/o un agente descongestionante, superando de esta manera las dificultades asociadas a la administración de cantidades superiores de los agentes activos. Y de esta manera, la solución propuesta surge como respuesta efectiva a un problema técnico que no había sido mencionado ni reconocido por las enseñanzas de los documentos citados por el señor opositor.

En lo que respecta al documento US5025019 el señor solicitante argumenta que en dicha publicación no se revelan cantidades del antiinflamatorio no esterooidal (AINEs) en relación con los demás ingredientes activos de la composición y mucho menos una proporción reducida de la dosis, por lo que allí no se revela y mucho menos se sugiere la composición farmacéutica específica con sus tres componentes, en donde el descongestionante y/o el antihistamínico están presentes en una cantidad menor que o igual a un 75% de la dosis aprobada.

Y frente a la publicación US5681577 el señor solicitante argumenta que allí se revela una formulación masticable que comprende una mezcla de un descongestionante y un antihistamínico, sin embargo, nada se establece allí sobre la posibilidad de reducir la dosis requerida. Y en consideración a la materia allí divulgada concluye que la composición reivindicada es novedosa y no se encuentra anticipada por sus enseñanzas.

3.3 Consideraciones de la Oficina

Una vez analizados los documentos técnicos relacionados por el señor opositor y la respuesta aportada por el señor solicitante fue posible concluir que los antecedentes US5025019 y US5681577 señalan el camino para el desarrollo de combinaciones como las reivindicadas, por lo que se consideran contundentes al momento de desvirtuar la patentabilidad de la solicitud, dado que comprenden las características esenciales que definen la materia reivindicada originalmente, así como las modificaciones allegadas mediante memorial de fecha 03/09/2010 y que se relacionan con la combinación de las especies químicas: pseudoefedrina, clorfeniramina e ibuprofeno en proporciones específicas. Y por otra parte, anticipan la manera como se concatenan diferentes mecanismos de acción y actividad con el fin de lograr resultados eficaces en el tratamiento del resfriado y los síntomas asociados a reacciones histaminérgicas.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 29/10/2001, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5025019	"Cough/cold mixtures comprising non-steroidal anti-inflammatory drugs"	18/06/1991
D2	US5681577	"Multiple action cold/sinus preparations"	28/10/1997
D3	US5916590	"Soft gelatin pharmaceutical dosage form"	29/06/1999

Anterioridades D1 y D2 en los folios 88 a 98, anterioridad D3 en los folios 384 a 386.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Mediante memorial de fecha 03/09/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- En cuanto al problema técnico señala: "(...) en el estado de la técnica aún persiste la necesidad de contar con medicamentos que sean adecuados para el tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, pero que se caractericen por evitar los efectos secundarios ampliamente conocidos de los agentes descongestionantes y antihistamínicos en individuos sensibles a tales compuestos activos".

"(...) el solicitante de la invención ha descubierto que la adición de un agente antiinflamatorio no esteroidal aumenta la eficacia de una composición que contiene un antihistamínico y un descongestionante, permitiendo incluso la reducción de la dosis de cada uno de dichos agentes activos, hecho que resulta ser particularmente ventajoso debido a que la disminución de las cantidades de antihistamínico y descongestionante permite disminuir los efectos secundarios no deseados de cada uno de ellos, tales como el efecto estimulador de los descongestionantes y la somnolencia asociada con los antihistamínicos".

"En este sentido y de manera específica, en la presente solicitud se revela una composición farmacéutica que comprende un descongestionante (pseudoefedrina), una antihistamina (clorfeniramina) y un fármaco antiinflamatorio no esteroidal (ibuprofeno) para el tratamiento de la rinitis y los síntomas del resfriado, con la característica que el descongestionante está presente en una cantidad entre 18mg y 33mg, mientras que la antihistamina está presente en una cantidad entre 1,2mg y 2,2mg".

Frente a los argumentos del señor solicitante se debe resaltar que de acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud el problema técnico estribaba en la necesidad de reducir los efectos secundarios asociados a la administración de un descongestionante y un antihistamínico en individuos sensibles. Y por ello, mediante los ejemplos que ilustran la invención el señor solicitante evaluó la eficacia analgésica/descongestionante/antihistamínica de una composición en cápsula que incluía una cantidad efectiva de ibuprofeno, clorhidrato de pseudoefedrina y maleato de clorfeniramina, frente a una composición que incluía solamente pseudoefedrina y clorfeniramina, con variación de la dosis (ver folios 33 a 45).

Los resultados de estos estudios permitieron observar que el Tratamiento 1 en el que se administraron 2 grageas de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina 200/30/2mg y el Tratamiento 2 en el que se administró una tableta de placebo más una de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina 200/30/2mg presentaron resultados significativamente superiores a los reportados para los tratamientos 3 (sin ibuprofeno) y 4 (placebo).

Así las cosas, en virtud de los resultados revelados por el estudio que divulga el señor solicitante fue posible concluir sobre: i) la reducción en los efectos adversos derivada de la utilización de dosis reducidas de clorfeniramina y pseudoefedrina y ii) la eficacia farmacológica superior de la tripleta: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Sin embargo en la misma descripción de la solicitud se concluye que las dosis: 400/60/4mg y 200/30/2mg de la tripleta: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina resultaron igualmente eficaces al momento de aliviar los síntomas mediados por la histamina en el caso de los pacientes que sufrían rinitis alérgica estacional y no fue observar una respuesta clara a la dosis entre los grupos de tratamiento 1 y tratamiento 2 (ver folio 44 de la memoria descriptiva), por lo que al respecto es preciso señalar que durante la oportunidad jurídica anterior se le indicó al señor solicitante la razón por la cual el efecto técnico atribuido a la combinación farmacológica había sido anticipado por el estado del arte debido a que la combinación de un AINEs como paracetamol con pseudoefedrina y clorfeniramina, había evidenciado la misma disminución de los efectos secundarios asociados a los antihistamínicos y descongestionantes mediante la reducción de la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina.

El antecedente al que se hizo referencia en la citada oportunidad corresponde a la publicación **D3** –US5916590- en el que se revelan composiciones líquidas para administración en cápsulas de gelatina blanda que comprenden 27mg/ml de pseudoefedrina en combinación con 2mg/ml de clorfeniramina. En la citada composición se adiciona un agente antiinflamatorio no esteroideal (AINE) denominado acetaminofén en cantidad de 225mg/ml y aún cuando dicho antiinflamatorio no corresponde al mismo utilizado por el señor solicitante –ibuprofeno-, es claro que el estado del arte ya había previsto la reducción en la dosis administrada de clorfeniramina y pseudoefedrina para aminorar la incidencia de efectos adversos.

Así las cosas, una persona versada en ciencias farmacéuticas había logrado anticipar i) el efecto farmacológico asociado a la reducción de la dosis de clorfeniramina y pseudoefedrina con base en la información que divulga la publicación **D3**. Y adicionalmente, con base en las enseñanzas que divulgan cualquiera de las publicaciones del estado del arte **D1** o **D2** había logrado anticipar ii) la eficacia y potencia farmacológica derivada de la mezcla ternaria ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Y si a esto se suma el hecho de que el solicitante no logra comprobar superioridad en torno a los tratamientos 1 y 2 divulgados en los ejemplos, esto es, cuando recurre a la utilización de: 400/60/4mg ó 200/30/2mg de la tripleta: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, es claro que el estado del arte divulgado en cualquiera de los antecedentes **D1** ó **D2** en combinación con **D3** le permitiría a una persona medianamente versada en ciencias farmacéuticas anticipar tanto los elementos esenciales característicos de las composiciones reivindicadas como la eficacia farmacológica y la interacción sinérgica que se asocia a la reducción de los efectos adversos por la disminución de la dosis requerida del antihistamínico y el descongestionante, en razón a que la reducción de la dosis a la que hace referencia el señor memorialista, esto es, la utilización de dosis bajas de clorfeniramina (2mg ó 4mg) y pseudoefedrina (30mg ó 60mg) en combinación con un AINE (bien sea ibuprofeno o acetaminofén) fue objeto de investigación y estudio con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada y fue divulgado por las publicaciones [**D3** y **D1**] o [**D3** y **D2**].

- En cuanto al efecto inesperado: "(...) en la descripción de la solicitud (página 30) se muestra cómo los pacientes en los que se implementó el tratamiento 1 (utilización de dosis normales de pseudoefedrina y clorfeniramina) identificaron un incremento en la somnolencia padecida con respecto a los pacientes en los que se implementó el tratamiento 2 (utilización de dosis bajas de pseudoefedrina y clorfeniramina), de lo cual se concluye que la forma de dosis revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no solamente se caracteriza por permitir un adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado, sino que también permite disminuir los efectos laterales normalmente generados por las

composiciones ya conocidas en el estado de la técnica, hecho que resulta ampliamente ventajoso e inesperado".

Frente al presente argumento del señor solicitante es pertinente señalar que en el folio 44 de la memoria descriptiva lo que se establece es que la dosis propuesta del ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina corresponde a 1 tableta cada cuatro a seis horas – no excediendo de 6 tabletas en un periodo de 24 horas, ya que ambas dosis de la triple combinación: 400/60/4mg y 200/30/2 resultan igualmente efectivas, sin embargo, cuando se administraron 2 tabletas para conseguir una dosis de 400/60/4mg se presentó una incidencia incrementada de la somnolencia, boca seca y astenia con respecto a la dosis de 1 tableta. No obstante, esta dosificación permite que el producto sea administrado antes de ir a dormir y/o durante la noche.

Así las cosas, el estudio aportado por el señor solicitante no descarta la eficacia farmacológica y terapéutica del tratamiento 400/60/4mg de la combinación ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina, como pretende hacerlo ver el señor solicitante y tampoco se puede considerar que la reducción de la dosis de los agentes AINEs/descongestionante/antihistamínico constituye una solución novedosa e inventiva concebida por el señor solicitante, toda vez que el estado del arte había previsto el rango en el que debía oscilar la dosis requerida de antihistamínico y descongestionante para disminuir los efectos adversos, tal y como claramente se establece en la publicación D3 y además, había anticipado las características químicas y funcionales de las especies combinadas como claramente se deriva a partir de las enseñanzas de cualquiera de las publicaciones D1 o D2.

En consecuencia, tanto el adecuado tratamiento de los síntomas de la alergia y el resfriado con dosis reducidas de antihistamínicos y descongestionantes en combinación con un AINEs como el efecto originado en la reducción de la dosis fue previsto por el estado del arte y existía una expectativa razonable de conseguir el mismo resultado farmacológico al intercambiar el agente AINEs acetaminofén por ibuprofeno como claramente se deriva a partir de las enseñanzas de la publicación D3.

- En cuanto a la combinación del antihistamínico y el descongestionante con ibuprofeno señala el señor solicitante: *"Por último, resulta conveniente resaltar que a partir de los ensayos realizados por el solicitante también se logró demostrar que el tratamiento efectivo de la rinitis y el resfriado mediante la utilización de dosis bajas de clorfeniramina (2mg) y pseudoefedrina (30mg) requiere necesariamente de la adición de ibuprofeno a la composición farmacológica (comparación realizada a partir de los tratamientos 2 y 3 del ejemplo 2, página 23 de la descripción), demostrando adicionalmente que en este caso el ibuprofeno contribuye a la efectividad total de la combinación no solamente aliviando el dolor asociado con la alergia, sino también reduciendo la severidad de otros síntomas de la rinitis alérgica".*

Y en lo que respecta al efecto sinérgico agrega: *"Como conclusión de lo planteado previamente me permito señalar que el efecto sinérgico generado por el ibuprofeno en la efectividad de la combinación de clorfeniramina y pseudoefedrina durante el tratamiento de la rinitis no pudo haber sido predicho de manera alguna a partir de las enseñanzas del arte previo, toda vez que resulta completamente inesperado que la presencia de ibuprofeno en las composiciones reivindicadas permitiera que una baja dosis de descongestionante y/o antihistamina lograra la misma reducción de los síntomas de la rinitis que una dosis alta de dichos agentes activos".*

Como se ha indicado en oportunidades anteriores, el estado del arte anunció la posibilidad de combinar el AINE ibuprofeno con pseudoefedrina y clorfeniramina. De hecho, las características de esta triple combinación se divulgan claramente en los documentos que cita el señor opositor en su memorial de fecha 31/08/2006 y así

queda consignado en las modalidades específicas que se divulgan en cualquiera de las publicaciones **D1** o **D2**:

(D1) US5025019	(D2) US5681577
Composición farmacéutica para el tratamiento del resfriado en la que se combina:	Composición masticable que comprende:
Un AINE como ibuprofeno (25 a 600mg)	Un agente antihistamínico como clorfeniramina maleato
Una amina simpaticomimética como pseudoefedrina (60 a 120mg)	Un agente descongestionante como pseudoefedrina
Un agente antihistamínico como clorfeniramina (2 a 12mg)	Y adicionalmente un analgésico como ibuprofeno

Adicionalmente y como ya ha quedado demostrado por el mismo señor solicitante la eficacia de la combinación ibuprofeno/pseudoefedrina y clorfeniramina no se limita a la administración de la misma en dosis de 200/30/2mg, porque como se indicó en apartes anteriores, el mismo señor solicitante afirma que no se observó una respuesta clara en lo que tiene que ver con las dosis entre los grupos de tratamiento 1 y 2 porque ambas dosis resultan igualmente eficaces para aliviar los síntomas asociados a la histamina en la rinitis alérgica estacional (ver folio 44 de la memoria descriptiva).

Por otra parte, no es cierto que la eficacia farmacológica de la mezcla dependa en exclusiva y solamente de la adición de ibuprofeno porque en el estado del arte existen combinaciones tanto de ibuprofeno con pseudoefedrina y clorfeniramina como de acetaminofén con pseudoefedrina y clorfeniramina en las que se hace evidente la reducción de la dosis requerida en términos del descongestionante y el antihistamínico, tal y como se deriva de la publicación **D3**. Y no siendo suficiente este hecho, también fue previsto por el estado del arte que se pudiera combinar clorfeniramina en dosis de 2mg con pseudoefedrina en un rango que oscila entre 60 y 120mg y con ibuprofeno en un rango de dosis que oscila entre 25 y 600mg.

En consecuencia, tanto el efecto farmacológico como los elementos esenciales y característicos de la combinación fue anticipado por el estado del arte y como claramente lo señala el señor opositor en su memorial de 31/08/2006 existía una expectativa razonable en términos de la posibilidad de predecir la interacción farmacológica, en razón al conocimiento que existe sobre los mecanismos de acción asociados a los compuestos combinados, por lo que una persona versada en ciencias farmacéuticas podría derivar este conocimiento a partir de las publicaciones citadas y la posibilidad de reducir la dosis del descongestionante y del antihistamínico sin menoscabar la eficacia del tratamiento.

- Frente a las enseñanzas de **D1**: “(...) en el documento **D1** se enseña la combinación de compuestos AINES con dosis normales de clorfeniramina y pseudoefedrina. Así por ejemplo, a pesar de que en la tabla I de **D1** se enseña que una dosis para adulto de maleato de clorfeniramina es de 2-4mg, en el ejemplo 1 de dicho documento se utilizan 8mg de dicho agente activo. Por su parte, en la tabla I también enseña que la dosis para adultos de pseudoefedrina es de 60-120mg, cantidad que resulta ser casi dos veces más alta que la dosis de pseudoefedrina utilizada en las composiciones de la presente solicitud”.

Al respecto es pertinente agregar que dentro de las modalidades particulares divulgadas en **D1** se presenta la correspondiente a la administración de ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina en dosis que oscilan entre los siguientes rangos: (25 a 600)mg / (60 a 120)mg / (2 a 12)mg respectivamente. Así las cosas, si bien la publicación **D1** no establece la posibilidad de reducir hasta 30mg la dosis requerida de pseudoefedrina, contempla las dosis establecidas para el caso de los agentes ibuprofeno y clorfeniramina. Y no obstante la citada diferencia, la publicación **D3** claramente establece la posibilidad de reducir la dosis de pseudoefedrina a 30mg

y de clorfeniramina hasta 2mg, demostrando de esta manera que con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada por la presente solicitud *Cody y colaboradores* habían previsto la reducción de la dosis requerida del agente descongestionante y antihistamínico.

De esta manera, aún cuando existan diferencias técnicas con respecto a las enseñanzas divulgadas en **D1** esta Superintendencia considera que una persona de nivel medio versada en ciencias farmacéuticas, al estudiar el citado antecedente junto con la publicación **D3** estaría en capacidad de anticipar tanto la dosis requerida con la triple combinación: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina para alcanzar un efecto sinérgico, por medio del conocimiento que se tiene alrededor del engranaje de los diferentes mecanismos de acción involucrados en el tratamiento del resfriado y la rinitis estacional, así como la posibilidad de reducir los efectos adversos asociados a antihistamínicos y descongestionantes con base en el estudio de la ventana terapéutica de los compuestos.

Ahora bien, en lo que respecta al argumento sobre la dosis de pseudoefedrina es importante reiterar que el mismo señor solicitante en la memoria descriptiva de la solicitud contempló la posibilidad de administrar 60mg de pseudoefedrina como parte del régimen correspondiente al *Tratamiento 1*, y además concluyó que en términos de eficacia farmacológica aquella combinación que contemplaba 30mg de pseudoefedrina frente a aquella que incluía 60mg no presentaba diferencias significativas en términos de potencia farmacológica, por lo que no puede ahora simplemente señalar que se encuentra excluida del conjunto de alternativas propuestas por la invención, como quiera que no existe sustento técnico para ello.

- Frente a las enseñanzas de **D2**: "(...) i) en el ejemplo 1 del documento **D2** se enseñan tabletas que comprenden 12mg de pseudoefedrina (dosis normal para adulto), ii) en el ejemplo 2 se revela una tableta que comprende 4mg de maleato de clorfeniramina (dosis normal para adultos) y 120mg de clorhidrato de pseudoefedrina (columna 5, líneas 37 a 42), iii) en el ejemplo 3 se enseña una forma de dosis para niños que comprende 30mg de pseudoefedrina (dosis normal para niños) (columna 6, líneas 20-22), y finalmente, iv) en el ejemplo 4 se revela una tableta que comprende 4mg de maleato de clorfeniramina y 60mg de clorhidrato de pseudoefedrina (columna 6, líneas 51-55)".

*"Es claro entonces que en el documento **D2** se utilizan dosis normales para niños o adultos de compuestos descongestionantes y/o antihistamínicos, por lo que **D2** no podría sugerirle a una persona medianamente versada en la materia alguna razón técnica para pensar en la posible utilización de dosis de descongestionantes y antihistaminas diferentes a los normalmente conocidos en el estado de la técnica (ya sea solos o en combinación con otros agentes activos)".*

Tal y como se ha venido señalando esta Superintendencia no contempla de manera aislada las enseñanzas de la publicación **D2**, toda vez que allí no se divulgan las cantidades o proporciones en las que se combina y administra ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina. Sin embargo, si se estudia su contenido junto a las enseñanzas de la publicación **D3** es posible anticipar la opción de reducir la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina, máxime si se tiene en cuenta que dentro de uno de los ejemplos correspondientes a **D2** ya se contempla la posibilidad de reducir la dosis de pseudoefedrina a 30mg.

- Frente a las enseñanzas de **D3**: "(...) es claro que **D3** no enseña una forma de dosis unitaria que comprende entre 18mg y 33mg de pseudoefedrina, entre 1,2 y 2,2mg de clorfeniramina y entre 100mg y 200mg de ibuprofeno".

"(...) para la persona versada en la materia de ninguna manera resulta evidente la forma de dosis unitaria revelada en la presente invención, toda vez que no resulta obvio sugerir una combinación que de acuerdo con las enseñanzas del arte previo no está optimizada para

pacientes pediátricos debido a las altas dosis de ibuprofeno, y tampoco está optimizada para pacientes adultos debido a las dosis bajas de pseudoefedrina y clorfeniramina".

Al respecto es preciso señalar que **D3** divulga una forma de dosis unitaria dentro de un sistema tipo cápsula de gelatina blanda en la que se encuentran las dosis correspondientes de acetaminofén/pseudoefedrina/clorfeniramina en forma líquida. Y cada unidad de dosis presenta la siguiente potencia etiquetada: (225mg/ml)/(27mg/ml)/(2mg/ml).

Así las cosas, una persona versada en ciencias farmacéuticas encontraría pertinentes las enseñanzas de la citada publicación en virtud de la información correspondiente a la dosis requerida del agente antiinflamatorio no esteroide, el agente descongestionante y el agente antihistamínico dentro de un sistema tipo en cápsula de gelatina blanda. Asimismo, es claro que el diseño del sistema de entrega farmacéutico se encuentra optimizado para la administración de los ingredientes activos por vía oral y en pacientes adultos, aún cuando la dosis de pseudoefedrina apenas alcanza los 27mg/ml y la de clorfeniramina es de 2mg/ml.

En consecuencia, las enseñanzas de **D3** anticipan la solución al problema técnico asociado a la administración de antigripales y agentes contra la rinitis, el cual residía en los marcados efectos adversos, pero no sólo supera los prejuicios técnicos asociados a la reducción de la dosis sino que va más allá logrando estabilizar las tres moléculas dentro de un sistema líquido incorporado dentro de una cápsula de gelatina blanda. Así, una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de anticipar el efecto superior derivado de la reducción en la dosis de pseudoefedrina y clorfeniramina con fundamento en sus enseñanzas y al combinarlo con cualquiera de las publicaciones **D1** o **D2**.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó mediante comparación entre las características esenciales de la composición reivindicada y los elementos esenciales de las composiciones anticipadas por el arte previo.

- **Se reivindica:**

Una forma de dosis unitaria que comprende entre 18mg y 33mg de pseudoefedrina, entre 1,2mg y 2,2mg de clorfeniramina y entre 100mg y 200mg de ibuprofeno.

- **El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D1:

La publicación **D1** (US5025019), presente en los folios 88 a 93, revela composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de un antiinflamatorio no esteroide (AINES) con un antihistamínico y un agente descongestionante.

El ejemplo 1 del antecedente presenta una composición farmacéutica que combina:

- Ibuprofeno 200mg
- Clorfeniramina maleato 8mg
- Fenilpropanolamina clorhidrato 8mg
- Hidrobromuro de dextrometorfano 30mg
- Guaifenesina 100mg
- Excipientes

Y la cláusula 1 de la publicación indica además que dentro del grupo de los AINES de elección se encuentra el activo ibuprofeno, dentro de los simpaticomiméticos se encuentra el compuesto activo pseudoefedrina y como agente antihistamínico es posible elegir el activo clorfeniramina.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** (US5681577) revela una preparación medicamentosa que contiene un agente antihistamínico y un descongestionante en un portador farmacéuticamente aceptable. El agente descongestionante puede ser pseudoefedrina y el agente antihistamínico se elige entre clorfeniramina maleato y difenhidramina clorhidrato y el agente analgésico se elige entre ibuprofeno, ácido meclofenámico y aspirina.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** (US5916590) hace referencia a sistemas de entrega farmacéuticos de tipo cápsula de gelatina blanda. El ejemplo 6 del antecedente revela una composición que comprende: 225mg/ml de acetaminofén, 27mg/ml de clorhidrato de pseudoefedrina y 2mg/ml de maleato de clorfeniramina.

La composición cuali-cuantitativa de la fórmula es la siguiente:

Componente	Cantidad (%p/p)
Acetaminofén	19,5
Pseudoefedrina HCl	2,34
Maleato de clorfeniramina	0,16
PEG 400	58,5
Agua purificada	15,6
Acetato de sodio	3,12
Estearato de sodio	0,78

Tabla 1. Comparación de elementos técnicos:

Materia Reivindicada	D1 (US5025019)	D2 (US5681577)	D3 (US5916590)
Forma de dosis unitaria que comprende:	Formulaciones farmacéuticas	Composición masticable para el tratamiento del resfriado y la sinusitis que comprende:	Ejemplo 6 folio 385 Cápsulas de gelatina blanda
Ibuprofeno entre 100mg y 200mg	Un AINEs como ibuprofeno (50 a 400mg)	Un agente analgésico como ibuprofeno	Un AINE como acetaminofén 225mg/ml
Pseudoefedrina entre 18 y 33mg	Una amina simpaticomimética como pseudoefedrina	Un agente descongestionante como pseudoefedrina	Un descongestionante como pseudoefedrina 27mg/ml

Materia Reivindicada	D1 (US5025019)	D2 (US5681577)	D3 (US5916590)
	(60 a 120mg)		
Clorfeniramina entre 1,2 y 2,2mg	Un agente antihistamínico como clorfeniramina (2 a 12mg)	Un agente antihistamínico como clorfeniramina maleato	Un agente antihistamínico como clorfeniramina 2mg/ml

Análisis de Diferencias Técnicas:

Una vez estudiado el contenido y alcance de las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio fue posible establecer las siguientes diferencias técnicas con respecto a las enseñanzas del estado del arte:

Con respecto a **D1** la diferencia estriba en que la dosis utilizada de pseudoefedrina en la combinación allí divulgada supera el límite establecido por el señor solicitante para la combinación reclamada y que oscila entre 18 y 33mg.

Con respecto a **D2** la diferencia estriba en que en la citada publicación no se divulgan las dosis requeridas de los agentes activos combinados.

Con respecto a **D3** la diferencia estriba en que el agente antiinflamatorio no esteroidal (AINE) combinado en la citada referencia con pseudoefedrina y clorfeniramina no es ibuprofeno sino acetaminofén.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud el problema técnico estriba en los frecuentes efectos secundarios que generan los descongestionantes y antihistamínicos en individuos sensibles, tal es el caso de la sedación, por lo que existía la necesidad de tratar los síntomas de la rinitis, pero reduciendo los efectos secundarios atribuidos a los tratamientos convencionales

De esta manera, el problema técnico objetivo corresponde a la necesidad de reducir los efectos adversos asociados a la actividad de descongestionantes y antihistamínicos formulados en composiciones para el tratamiento de la rinitis y en conseguir una mayor eficacia terapéutica.

Y al evaluar los elementos característicos de la combinación reivindicada y compararlos con los antecedentes técnicos fue posible concluir que la esencia y el concepto de mezcla e interacción farmacológica de tipo sinérgico reivindicado por el señor solicitante se encuentra anticipado por las enseñanzas de las publicaciones **[D3 y D1]** o **[D2 y D3]**, toda vez que la publicación **D3** se anticipa a la reducción de la dosis requerida de pseudoefedrina y clorfeniramina cuando se encuentra en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroidal y en cualquiera de las publicaciones **D1** ó **D2** se contemplan las características de las especies combinadas, toda vez que divulgan expresamente la posibilidad de obtener la combinación farmacológica: ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina.

Así, el antecedente **D3** establece que el descongestionante pseudoefedrina se utiliza en dosis de 27mg/ml y debido a su interacción con el agente antihistamínico es posible reducir la dosis requerida de clorfeniramina hasta un nivel de 2mg/ml. Por su parte, la publicación **D1** establece que es posible combinar ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina en las siguientes rangos de dosificación: (25 a 600)mg / (60 a 120)mg / (2 a 12)mg respectivamente.

En consecuencia, una persona versada en ciencias farmacéuticas encontraría obvia la solución que aporta la solicitud de patente con el fin de reducir los efectos adversos asociados a los tratamientos para la rinitis, como quiera que la disminución en la dosis requerida había sido contemplada en el estado del arte.

Para acreditar los resultados de superioridad farmacológica el señor solicitante divulga dentro de la memoria descriptiva de la solicitud un estudio en el que se evalúan los efectos que se consiguen con la administración de [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina]. La **Tabla 1** correspondiente a los ejemplos 1 y 2 presenta algunas mezclas que fueron administradas a un grupo específico de pacientes con antecedentes de rinitis alérgica (*ver folios 33 y 34*).

En el estudio se involucraron un total de 1070 pacientes quienes fueron asignados en dentro de cuatro grupos de tratamiento tal y como se muestra en la tabla que a continuación se relaciona.

Tratamiento 1: El grupo 1 fue tratado con dos grageas que contenían la combinación de los tres componentes [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina] en dosis de [200/300/2]mg.

Tratamiento 2: el segundo grupo fue tratado con una tableta de placebo más una tableta tratamiento de la tripleta [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina] en dosis de [200/300/2]mg.

Tratamiento 3: el tercer grupo fue tratado con una tableta que contenía la mezcla [pseudoefedrina/clorfeniramina] en dosis de [30/2]mg más dos tabletas de placebo.

Tratamiento 4: el cuarto grupo de tratamiento se le administraron dos tabletas de placebo.

Tratamiento	AINES/mg	Descongestionante/mg	Antihistamínico/mg
Grupo 1 (2 grageas)	Ibuprofeno 200mg	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg
Grupo 2 (1 gragea tratamiento +1 tableta placebo)	Ibuprofeno 200mg	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg
Grupo 3 (1 tableta tratamiento + 2 tabletas placebo)	-	Pseudoefedrina 30mg	Clorfeniramina 2mg
Grupo 4 (2 Tabletas placebo)	-	-	-

Los resultados del estudio permitieron valorar la eficacia primaria y secundaria del tratamiento y sugieren que el tratamiento 1 y el tratamiento 2 presentan resultados significativamente superiores con respecto a los tratamientos 3 y 4, lo que indica que la combinación farmacológica [ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina] en dosis de [200/300/2]mg presenta una interacción significativa. No obstante, no existen diferencias significativas en términos de potencia y eficacia farmacológica entre los tratamientos 1 y 2 (*ver folio 44 de la memoria descriptiva*), aún cuando evidencia mayores efectos asociados a somnolencia y astenia el grupo tratado con el régimen 1.

Frente a estos hallazgos es preciso señalar que en el estado del arte se habían divulgado las características químicas de las especies combinadas y los mecanismos de acción que interactuaban en el tratamiento de afecciones originadas por rinitis alérgica y el resfriado. En especial, son las publicaciones **D1** o **D2** las que señalan la posibilidad de combinar ibuprofeno/pseudoefedrina/clorfeniramina dentro de un sistema de entrega farmacéutico y aún cuando allí se divulgan rangos amplios de dosificación, es realmente en el antecedente **D3** en el que se establece la posibilidad de administrar dosis reducidas de pseudoefedrina y clorfeniramina.

En consecuencia, tanto la interacción farmacológica como el efecto asociado a la reducción de la dosis se deriva evidentemente a partir del estado del arte y existía la

272
442

expectativa razonable de conseguir la reducción de efectos adversos con fundamento en las enseñanzas de la publicación **D3** y su combinación con cualquiera de los antecedentes D1 o D2.

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia reitera que la materia reivindicada carece de altura inventiva y no cumple las disposiciones normativas del artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: **1 a 11** (folios: 427 y 428)

Bogotá, D.C., 24/09/2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3380	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---

273
443

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°: 443

ASUNTO:

Radicación PCT N°	05-58244
Trámite	011
Evento	440
Actuación	330
Folios	002

Atendiendo la solicitud contenida en el escrito de fecha 07 de septiembre de 2010 radicado bajo el número 05-058244-00014-0001, ordenase el desglose del recibo de caja N° 09-17,022 por valor de quinientos cuarenta mil pesos mcte (\$540.000.00), el cual obra a folio 335 del expediente administrativo, dejando copia dentro del mismo, previa entrega del original a la solicitante para su aplicación a otro trámite ante esta Superintendencia.

Envíese copia del presente oficio a la División Financiera, para lo de su competencia.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021

D E S G L O A D O	
D M A	
del Expediente No	05-58244
Auto 00498	07-01-11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Commutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Línea 018000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia