



No. 13-017257- -00007-0000

Fecha: 2015-04-07 15:45:57

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 15

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-3625

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **13-017.257**Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta de la sociedad GRÜNENTHAL GMBH, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **15193** notificado por fijación en lista el 9 de diciembre de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 20 de febrero de 2015, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 4 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Como primera medida, se modificó la antigua reivindicación 1, de tal forma que se especifican los componentes de la forma monolítica de dosificación farmacéutica y sus cantidades o proporciones presentes.
 - 1.2 Adicionalmente, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 6 a 8 y 12 a 14, con el fin de eliminar las características relacionadas con métodos de tratamiento, que son consideradas como materia objeto no patentable de acuerdo a la legislación colombiana de patentes.
 - 1.3 Asimismo, siguiendo las recomendaciones del examinador, se fusionaron las antiguas reivindicaciones 4 y 5 en una sola reivindicación (nueva reivindicación 4) con el fin de dar concisión al capítulo reivindicatorio. Se incluyó en dicha nueva reivindicación 4 la ilustración electroquímica de los compuestos que se describen y se corrigió la tipografía de los nombre IUPAC.
 - 1.4 Se aclara además que se eliminó del presente capítulo reivindicatorio los términos considerados por el examinador como resultados a alcanzar, con el fin de dar claridad a la materia reclamada y permitir la distinción de las diferencias técnicas de la invención reclamada a la luz del estado de la técnica.

P-3625

1/15

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad, novedad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado y ajustado a las normas de patentabilidad en Colombia.

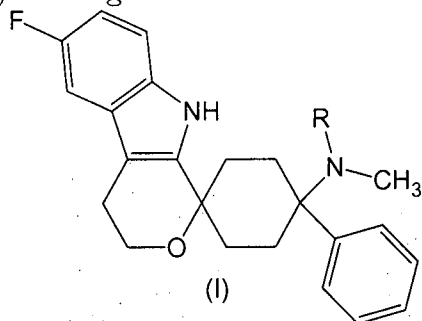
2. Claridad de la solicitud

Respecto a las objeciones de claridad, el solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

Como primera medida, es deseo del solicitante indicar que las antiguas reivindicaciones 6 a 8 y 12 a 14 fueron eliminadas del presente capítulo reivindicatorio con el fin de eliminar materia objeto no patentable según la legislación colombiana.

En relación con el título de la solicitud, se manifiesta que este se modifica a "FORMA DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE 6'-FLUORO-(N-METIL- O N,N-DIMETIL)-4-FENIL-4',9'-DIHIDRO-3'H-ESPIRO[CICLOHEXAN-1,1'-PIRANO[3,4,*b*]INDOL] 4-AMINA".

En cuanto a la antigua reivindicación 1, se indica al examinador que atendiendo sus sugerencias, fueron eliminadas todas las características consideradas como resultados a alcanzar y las expresiones "para administración oral una vez al día" y "para uso en el tratamiento del dolor terapéutico". De esta forma, la nueva reivindicación 1 describe una forma monolítica de dosificación farmacéutica, la cual contiene "el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I),



, en donde R es -H o -CH₃, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 10 µg a 190 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.; y la cual contiene un tensioactivo aniónico que tiene la fórmula general (II-a) C_nH_{2n+1}O-SO₃⁻ M⁺ (II-a), en donde n es un

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

número entero de 8 a 30, preferiblemente 10 a 24, de manera más preferible 12 a 18; y M se selecciona de Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , $1/2 Mg^{2+}$ y $1/2 Ca^{2+}$, en donde el contenido del surfactante es al menos 0.001% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica". Como podrá notar el examinador, en la nueva reivindicación 1 se encuentra definido los componentes de la forma de dosificación farmacéutica reclamada, particularmente el agente farmacológicamente activo indicando su cantidad y el tensioactivo aniónico indicando su proporción. Se aclara al examinador que el término "*monolítica*" se encuentra debidamente soportado por la información incluida en el segundo párrafo, página 55 del capítulo descriptivo originalmente presentado. Adicionalmente, la definición del tensioactivo aniónico y su proporción en la forma de dosificación se encuentra en las páginas 70 y 76 del capítulo descriptivo.

En relación con las reivindicaciones 4 y 5, se indica que estas han sido fusionadas en una nueva reivindicación dependiente, que corresponde a la nueva reivindicación 4, en la que se incluyen las estructuras químicas de los compuestos de fórmula general (I'a) y (I'b) nombrados en dicha reivindicación, y se utiliza la correcta tipografía del nombre IUPAC.

Por otra parte, es deseo del solicitante manifestar que se han eliminado las antiguas reivindicaciones 9 a 11 que contenían resultados a alcanzar por la forma de dosificación reclamada. De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio define la invención reclamada únicamente mediante sus características técnicas.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 4 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicaciones 1 a 5 y 10 a 12 a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos D1 (CO2012/230452) y D2 (CO2012/230455).

En este sentido, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior significa que, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones.

Considerando la anterior definición, el solicitante desea manifestar que al revisar los documentos D1 y D2, es claro que dichos documentos no mencionan que el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) esté presente en una dosis de 10 µg a 190 µg.

De esta forma, se demuestra que la presente reivindicación 1 posee al menos una característica técnica diferente de las descritas en los documentos D1 y D2, por lo cual dicha reivindicación y sus dependientes deben ser consideradas como novedosas.

De manera adicional, es deseo del solicitante resaltar la novedad de la forma de dosificación farmacéutica reclamada a la luz de los documentos D3 (US 2009/0163716, que corresponde a WO 2004/043967) y D4 (ES2124372) también citados por el examinador como estado de la técnica.

Los documentos D3 y D4 no divulgan una forma de dosificación farmacéutica que contiene un agente farmacológicamente activo de fórmula general (I) de acuerdo con la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, en una dosis de 10 µg a 190 µg, y mucho menos una forma de dosificación farmacéutica monolítica que contiene un agente farmacológicamente activo de fórmula general (I) en una dosis de 10 µg a 190 µg y que contiene un surfactante específico.

Así, las nuevas reivindicaciones 1 a 4 se ajustan a las disposiciones del artículo 16 de la Decisión 486 a la luz de todos los documentos citados como estado de la técnica.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 5 y 10 a 12 a la luz de las enseñanzas escritas en los documentos D3 y D4.

De este modo, nos permitimos indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“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”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando lo anterior, es deseo del solicitante presentar argumentos que demuestran

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

el nivel inventivo de la presente invención a la luz de las anterioridades citadas. Los analgésicos convencionales están típicamente disponibles como formulaciones que suministran liberación inmediata o como formulaciones que suministran liberación prolongada.

Por un lado, las formulaciones que suministran liberación inmediata con la administración oral tienen la ventaja que llevan a una liberación rápida del analgésico en el tracto gastrointestinal. Como resultado, una dosificación comparativamente alta del analgésico se absorbe rápidamente llevando a niveles altos de plasma dentro de un periodo corto de tiempo y resultando en un comienzo rápido de alivio de dolor, es decir, la acción analgésica comienza brevemente después de la administración. Esto es particularmente deseable en dolor agudo.

Al mismo tiempo, sin embargo, usualmente se observa una reducción rápida en la acción analgésica, debido a que la metabolización y/o distribución y/o excreción del analgésico causan una reducción de sus niveles de plasma. Por esa razón, las formulaciones que suministran liberación inmediata de los analgésicos típicamente necesitan administrarse frecuentemente, por ejemplo, ocho veces al día. Esto no sólo es perjudicial con respecto a la comodidad del paciente sino que también puede causar concentraciones de fármaco de plasma de pico comparativamente alto y fluctuaciones altas entre picos y valles de las concentraciones de fármaco de plasma lo cual a su vez puede deteriorar la tolerabilidad.

Por otro lado, las formulaciones que suministran liberación prolongada con la administración oral tienen la ventaja que necesitan administrarse menos frecuentemente, típicamente una o dos veces al día. Esto mejora la comodidad del paciente y también puede reducir las concentraciones de fármaco de plasma picos y las fluctuaciones entre picos y valles de las concentraciones de fármacos de plasma lo cual a su vez puede mejorar la tolerabilidad.

Al mismo tiempo, sin embargo, la liberación del analgésico en el tracto gastrointestinal es prolongada. Como resultado, una dosificación comparativamente baja del analgésico se absorbe rápidamente llevando a bajos niveles de plasma y resultando en un comienzo retrasado del alivio de dolor, es decir, la acción analgésica comienza un poco después de la primera administración. Además, dado que las formulaciones que suministran liberación prolongada típicamente contienen mayores cantidades de los analgésicos que las formulaciones que suministran liberación inmediata, estas representan un riesgo mayor de ser mal usadas.

Las formulaciones que suministran un modo de liberación dual, es decir, una combinación de liberación inmediata con liberación prolongada, también son conocidas. Sin embargo, estas formulaciones típicamente dependen de unidades de liberación inmediata y unidades de liberación prolongada que se separan localmente una de la otra y por lo tanto, dichas formas de dosificación farmacéutica sólo se pueden preparar por métodos específicos y costosos.

El tratamiento de dolor crónico involucra tratamiento analgésico a largo plazo lo cual a

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

menudo requiere mayores cantidades a las suficientes en episodios de dolor agudo. Con el fin de mantener los eventos adversos en un nivel tolerable, se puede requerir valoración de la dosificación de analgésico al comienzo de la terapia, especialmente cuando se emplean analgésicos μ -opioides comunes tal como morfina. En consecuencia, la terapia de opioide a largo plazo valorada típicamente empieza con cantidades sub-terapéuticas que se aumentan gradualmente hasta que se reporta la analgesia adecuada.

Un objetivo de la invención de la presente solicitud consiste en suministrar formas de dosificación farmacéutica que contienen 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina la cual tiene ventajas en comparación con las formas de dosificación farmacéutica descritas en el estado del arte. En particular, las formas de dosificación farmacéutica deben suministrar buena biodisponibilidad y alivio adecuado de dolor neuropático, y también deben tener una alta tolerabilidad, buena comodidad, y seguridad. Dicho objetivo se ha logrado por medio de la materia objeto descrita en la nueva reivindicación 1.

Se ha encontrado que 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una solubilidad en agua comparativamente pobre. Además, se ha encontrado que a pesar de dicha solubilidad en agua pobre, las formas de dosificación farmacéutica se pueden preparar para suministrar liberación inmediata de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina y suministrar buena biodisponibilidad.

Los resultados de los estudios clínicos resumidos en el ejemplo 2 de la presente solicitud demuestran que las administraciones de dosificación oral simple de 400 μg de 6'-fluoro-(N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina, es decir de dosis que están claramente por encima del límite superior de 190 μg , son seguros y bien tolerados, independiente de la formulación galénica (cápsula con relleno líquido o solución oral). Así, se puede concluir que las forma de dosificación con contenidos menores a los reclamados en la presente reivindicación 1, es decir dosis en el rango de 10 μg a 190 μg , son también seguras y bien toleradas.

Además, se ha encontrado sorprendentemente que 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una vida media terminal farmacocinética relativamente alta ($t_{1/2} = 60\text{-}90\text{ h}$) y por lo tanto, suministra actividad farmacológica por un periodo comparativamente extendido de tiempo después de la administración (la vida media operacional es aproximadamente 24 h).

Por lo tanto, se ha encontrado sorprendentemente que con la forma de dosificación farmacéutica que contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención en el rango de 10 μg a 190 μg , logra un comienzo del alivio del dolor neuropático comparativamente rápido, seguido por un efecto analgésico prolongado, aunque, o incluso si, la forma de dosificación farmacéutica suministra liberación inmediata.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Así, la forma de dosificación farmacéutica de la presente solicitud combina:

- (i) las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que suministran liberación inmediata – alivio del dolor rápido debido a la concentración adecuadamente alta del ingrediente activo justo un poco después de la administración de la composición farmacéutica – con
- (ii) las propiedades ventajosas de las formulaciones convencionales que suministran liberación prolongada – acción analgésica de larga duración debido a un nivel adecuadamente alto de ingrediente activo por un tiempo prolongado -,

y al mismo tiempo, incluso supera los inconvenientes de las formulaciones convencionales.

Al tomar el agente farmacológicamente activo en la formulación descrita en la presente solicitud, el paciente puede efectivamente combatir su dolor neuropático y, al mismo tiempo, tratarlo efectivamente por un periodo prolongado sin medidas adicionales y simplemente por administración regular en intervalos de 24 horas.

Es particularmente sorprendente que la forma de dosificación farmacéutica descrita en la presente solicitud no sólo permite que el agente farmacológicamente activo comience a fluir rápidamente en el plasma cuando la forma de dosis farmacéutica se administra de manera preliminar, llevando a un alivio que aunque es dependiente de la dosis, logra un rápido del alivio del dolor neuropático en el paciente debido a la liberación inmediata, asegurando eficacia terapéutica por un periodo relativamente largo (por lo menos 24 horas). Por lo tanto, el dolor neuropático sufrido por un paciente se puede aliviar rápidamente cuando la forma de dosificación farmacéutica reclamada se administra sin la acción analgésica que se desvanece rápidamente.

Adicionalmente, se ha encontrado de manera sorprendente que debido a su larga vida media farmacocinética, las mayores concentraciones en plasma de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina se aumentan con la administración diaria de dosis fijas. Los estudios clínicos resumidos en el ejemplo 2 de la presente solicitud muestran que la concentración pico (C_{max}) se observa sorprendentemente tarde, específicamente a aproximadamente 4 a 6 horas después de la administración.

Además, se ha encontrado de manera sorprendente que la administración una vez al día de dosis fijas comparativamente bajas de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina (por ejemplo, 40 µg) lleva a un efecto analgésico que aumenta por los primeros cinco días de la administración diaria.

Como resultado, la administración una vez al día de dosis comparativamente bajas (por ejemplo, 40 µg) lleva a concentraciones pico sub-terapéuticas en plasma en el primer día de terapia pero concentraciones pico terapéuticas en plasma mas tarde. La administración una vez al día de dosis mayores (por ejemplo, 120 µg), sin embargo,

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

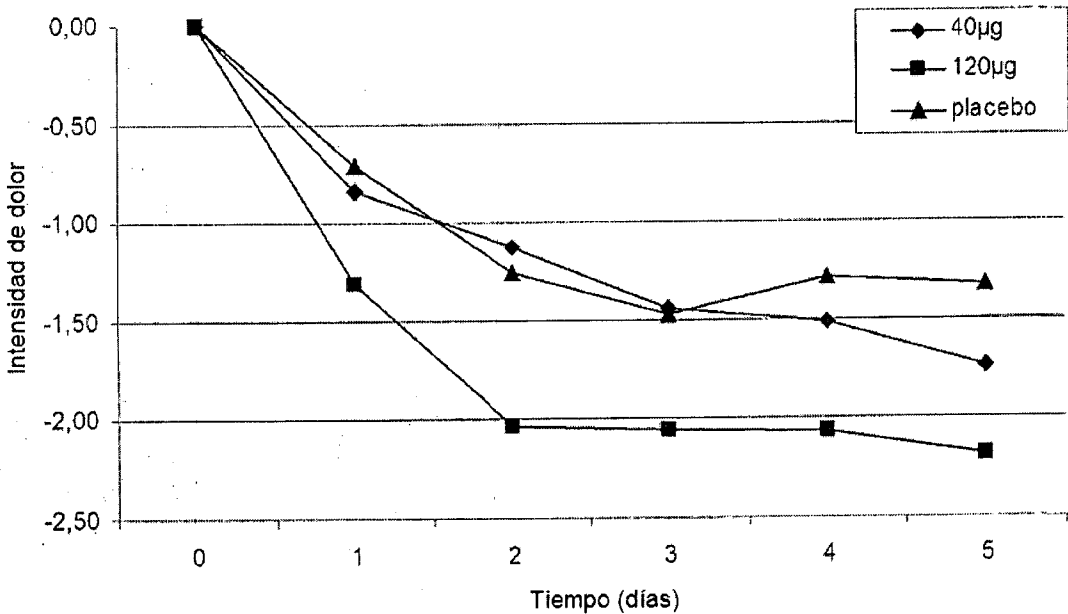
suministra concentraciones pico terapéuticas en plasma en una etapa más temprana de la terapia.

Este resultado sorprendente también está soportado por los datos experimentales descritos en la presente solicitud. En un ensayo clínico aleatorio, placebo- y con dosis controlada y triple cruzada, la eficacia de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención se estudió en pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

Se pudo demostrar que todos los grupos que habían recibido una forma de dosificación farmacológica que comprende el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula (I) (con R = -CH₃) en una dosis dentro del rango de 80 µg a 200 µg mostraron diferencias estadísticamente significantes al placebo (ver capítulo descriptivo, ejemplo 3).

Para estas dosis, se encontró que la separación del placebo empezó en el primer día de administración presentado un efecto en aumento por 5 días consecutivos de administración diaria.

En caso de una dosis diaria de 40 µg, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al placebo en los días 1 a 3. En los cuarto y quinto días, sin embargo, se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al placebo, como se ilustra a continuación:

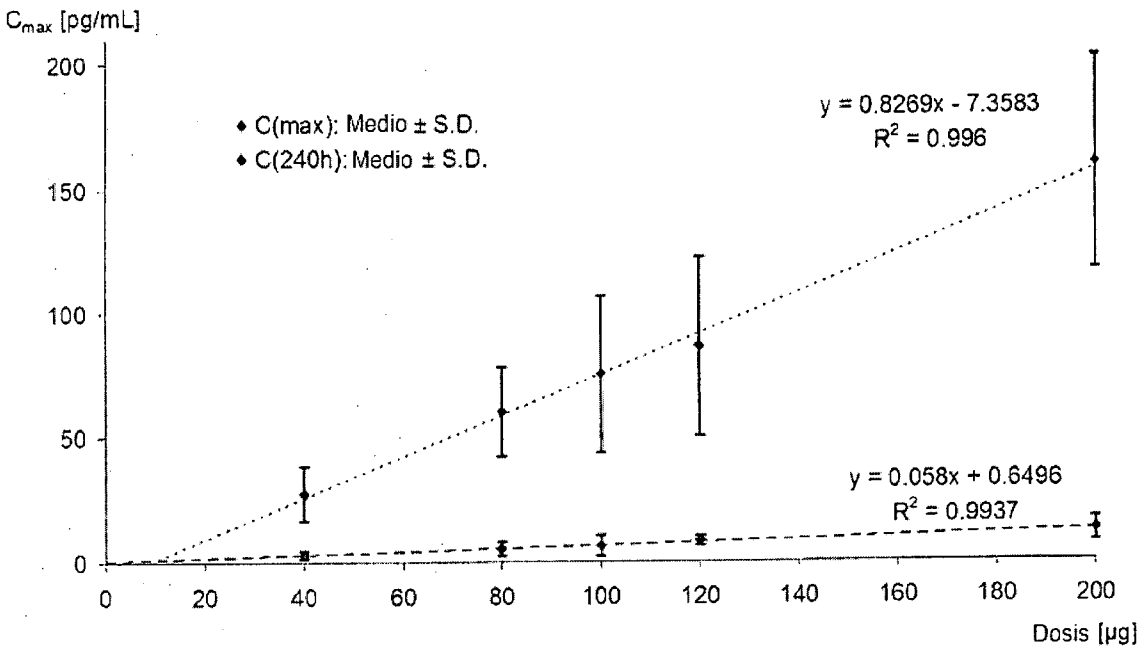


Además, se hace evidente a partir de la figura 5 incluida en el capítulo descriptivo (ver figura abajo) que las muestras tomadas después de 8 a 10 días después tratamiento previo con el compuesto (I'b) aún contuvieron este fármaco en concentraciones detectables y estadísticamente relevantes. Aún las muestras tomadas 10 a 15 días después del tratamiento previo con el compuesto (I'b) aún tenían concentraciones > 2.0 pg/mL.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Cmax observado y Csiguiente predosis vs. Dosis administrada



Adicionalmente, se ha encontrado sorprendentemente que las dosis hasta 120 µg del agente farmacológicamente activo tuvieron una incidencia de eventos adversos emergentes de tratamiento similares a placebo, con la única excepción de mareo que se reportó más frecuentemente en comparación a placebo en todas las dosis examinadas (ver capítulo descriptivo, tablas 14 y 15; tabla más adelante).

Los eventos adversos típicos esperados del agonista receptor µ-opioide empezaron a estar presentes únicamente en la dosis alta de 200 µg. Claramente hubo más TEAEs reportados después de la administración de 60 mg de morfina en comparación con 100 µg de 6'-fluoro-(N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina emparejado con una eficacia analgésica comparable (ver capítulo descriptivo, table 10 y figura 4):

TEAE (%)	Estudio Placebo A	Estudio Placebo B	Estudio Placebo C	40 µg Estudio A	80 µg Estudio B	100 µg Estudio C	120 µg Estudio A	200 µg Estudio B	60 mg Morfina Estudio C
Náusea	19.2	17.4	16.7	26.9	13.0	13.5	23.1	39.1	47.2
Dolor cabeza	23.1	17.4	5.6	34.6	13.0	8.1	23.1	17.4	25.0
Mareo	11.5	13.0	11.1	26.9	26.1	18.9	23.1	34.8	19.4
Estreñimiento	11.5	8.7	8.3	23.1	0	16.2	7.7	4.3	25.0
Fatiga	19.2	4.3	2.8	11.5	4.3	13.5	3.8	21.7	19.4
Vómito	3.8	0	8.3	0	4.3	13.5	7.7	13.0	52.8
Visión borrosa	0	4.3	0	0	4.3	2.7	0	13.0	0
Discapacidad visual	0	4.3	0	0	0	2.7	0	8.7	0
Prurito	0	0	2.8	0	0	10.8	0	0	13.9
Sudor frío	0	0	0	0	8.7	2.7	0	4.3	0
Hiperglicemia	0	4.3	0	0	8.7	2.7	3.8	0	2.8
ECG QT prolongado	0	4.3	0	0	8.7	0	3.8	0	0

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Bacteriuria	0	0	13.9	0	8.7	10.8	0	0	13.9
Edema periférico	3.8	0	2.8	7.7	0	0	3.8	0	0
Malestar oral	3.8	0	0	7.7	0	0	0	0	0
Dolor orofaríngeo	3.8	0	2.8	0	0	5.6	0	0	8.1
Dispepsia	3.8	4.3	2.8	7.7	4.3	5.4	0	0	2.8
Dolor espalda	0	0	2.8	7.7	0	0	0	0	5.6

Estos efectos sorprendentes sugieren que durante la terapia a largo plazo de dolor neuropático, la dosis de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina se puede mantener generalmente a un nivel bajo, no sólo inicialmente sino a lo largo de toda la terapia analgésica y en consecuencia, los efectos laterales indeseados se pueden reducir o hasta suprimir completamente.

En relación con los documentos D3 y D4, es deseo del solicitante manifestar que dichos documentos no mencionan una forma de dosificación que contiene dosis comparativamente bajas de 10 µg a 190 µg y que suministre liberación inmediata del agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) suministrando alivio adecuado de dolor neuropático por un tiempo prolongado.

Además, el documento d3 no describe dosis de 10 µg a 190 µg, o dosis que suministran alivio adecuado del dolor neuropático en humanos.

Adicionalmente, el documento D3 no menciona o sugiere que el ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) tiene una vida media farmacocinética larga. Por lo tanto, dicha anterioridad no suministra ninguna sugerencia relacionada con que la concentración pico en plasma del ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) pueda aumentar durante los primeros días de la administración diaria.

Por su parte, el documento D4 divulga composiciones de liberación sostenida y, más particularmente, formas de unidad de dosis administrable oralmente de liberación sostenible que contienen morfina, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, como ingrediente activo (ver D4, reivindicación 1). Sin embargo, dicho documento no divulga 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina, ni el tratamiento de dolor neuropático, mucho menos que:

- 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una solubilidad en agua comparativamente pobre;
- a pesar de dicha solubilidad en agua pobre, las formas de dosis farmacéuticas se pueden preparar para suministrar liberación inmediata de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina y suministrar buena biodisponibilidad;
- 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina tiene una vida media termina farmacocinética

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

relativamente larga ($t_{1/2}$ = 60-90 h) y por lo tanto, suministra actividad farmacológica por un periodo de tiempo comparativamente extendido después de la administración (la vida media operacional es aproximadamente 24 h); y

- Por lo tanto, la forma de dosificación farmacéutica que contiene 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina en el rango de 10 µg a 190 µg, logra un comienzo de alivio de dolor neuropático que es dependiente de la dosis pero comparativamente rápido con un efecto analgésico prolongado.

Además, el documento d4 no menciona o sugiere la reducción o total eliminación de los efectos secundarios indeseados, mucho menos que la dosis de 6'-fluoro-(N-metil- o N,N-dimetil-)-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4,b]-indol]-4-amina se puede mantener generalmente a un nivel bajo, no sólo inicialmente sino a lo largo de toda la terapia analgésica, de tal forma que los efectos indeseados se reducen o eliminan completamente. Por el contrario, de acuerdo con la presente solicitud, hubo claramente más TEAEs reportados después de la administración de 60 mg de morfina en comparación a 100 µg de compuesto (I'b) presentando una eficacia analgésica comparable (ver capítulo descriptivo, tablas 10, 14, 15; figura 4).

En resumen, es claro para una persona del oficio normalmente versada en la técnica que la invención de la presente solicitud no pudo haber sido derivada en forma obvia a partir de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D3 y D4, ni en forma individual ni en combinación.

Así, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 4 se ajustan a las disposiciones del artículo 16 de la Decisión 486.

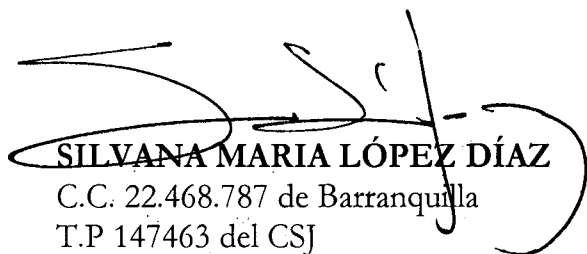
Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-3625

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 13-017.257

Solicitud de patente a nombre de GRÜNENTHAL GMBH

Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,

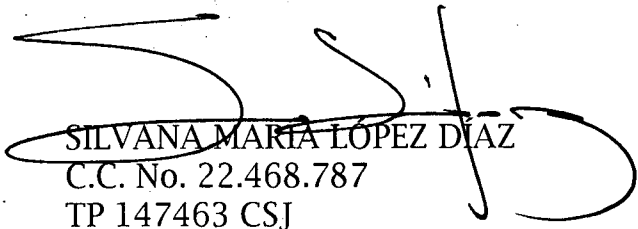


DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **DILIA RODRIGUEZ**

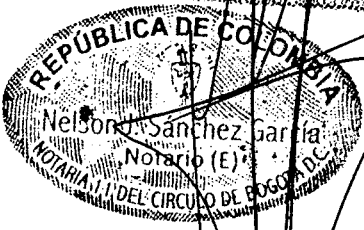
INDIALE MANI
quien exhibió la c.c. **41651882** **BOGOTA**
y Tarjeta Profesional No. **20824** C.S.J.

20 SEP 2013

Firma

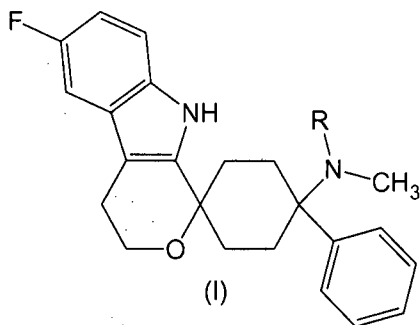
Fecha

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)



REIVINDICACIONES

1. Una forma monolítica de dosificación farmacéutica, la cual contiene el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I)



en donde R es -H o -CH₃,

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo,

la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 10 µg a 190 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.; y

la cual contiene un tensioactivo aniónico que tiene la fórmula general (II-a) C_nH_{2n+1}O-SO₃⁻ M⁺ (II-a),

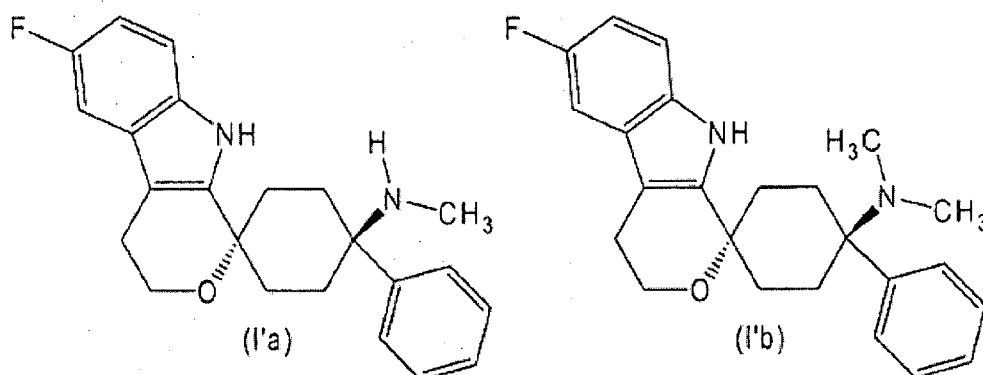
en donde n es un número entero de 8 a 30, preferiblemente 10 a 24, de manera más preferible 12 a 18; y M se selecciona de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺ 1/2 Mg²⁺ y 1/2 Ca²⁺,

en donde el contenido del surfactante es al menos 0.001% en peso con base en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

2. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1, la cual contiene el agente farmacológicamente activo en una dosis de 25 µg a 80 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.

3. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en la reivindicación 1 ó 2, la cual contiene el agente farmacológicamente en una dosis de 10 µg a 50 µg, expresada como dosificaciones en equivalente en peso basadas en la base libre.

4. La forma de dosificación farmacéutica como se describe en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente farmacológicamente activo de acuerdo con la fórmula general (I) es



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en la que

- la base libre de acuerdo con la fórmula general (I'a) puede ser referida de manera sistemática como (1R,4R)-6'-fluoro-N-metil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina; y

- la base libre de acuerdo a la fórmula general (I'b) puede ser referida de manera sistemática como (1R,4R)-6'-fluoro-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexan-1,1'-pirano[3,4,b]indol]-4-amina.