

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004940- -00013-0000

Fecha: 2014-08-05 16:20:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Re: Expediente N° 13-004.940

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIÓN ACUOSA
QUE CONTIENE BROMHEXINA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2013/0000001

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina De Echeona

RESPUESTA AL OFICIO No. 5443, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 019

DE FECHA 13 DE MAYO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente, del cual se eliminó la expresión "para la tos" de la Reivindicación 7.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinadora señala que la Reivindicación 7 no es clara en tanto contiene la expresión "para la tos", que no es una característica técnica que la defina.

2

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto dicha expresión fue eliminada de la Reivindicación 7.

3. a- La Examinadora señala que la patente WO03030877 (D1) en combinación con WO0245714 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 divulga una composición farmacéutica líquida de administración oral que muestra una excelente estabilidad física, así como niveles concentrados de un componente farmacéutico activo, en donde dicha composición no permite la precipitación de la solución en períodos de tiempo prolongados. En este sentido, dicho documento enseña que una de las ventajas de las composiciones es que no requieren agitación antes de su uso. Por su parte, D2 divulga composiciones orales que contienen agentes terapéuticos en donde el sabor es enmascarado con refrescantes y edulcorantes.

La Examinadora argumenta que la presente invención carece de nivel inventivo en tanto D1 y D2 divulgan composiciones que comprenden bromhexina, un espesante, un edulcorante, otros excipientes y un contenido de azúcar-alcoholes debajo del 10%, tal y como se muestra en la siguiente tabla:

Componente	Presente Invención	D1	D2
Bromhexina	0.04-0.4%	0.67%	0.08%
Espesante	0.005-5%	5-25%	--
Edulcorante	0.01-10%	0.4-1.4%	0.4-3.3%
Preservantes, reguladores de acides, agentes antiespumantes, aromatizantes y colorantes	0-10%	0-10%	0-10%
Azúcar-alcoholes	<10%	<10%	<10%

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la presente invención y D1 es el bajo contenido de bromhexina en las composiciones reivindicadas, sin embargo, esta diferencia no proporciona efectos inesperados de la materia reclamada, y D2 ya había enseñado composiciones farmacéuticas que comprenden un bajo contenido de bromhexina. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia utilizaría las enseñanzas de D2 en composiciones de D1 con el fin de desarrollar la presente invención.

La Examinadora también afirma que los resultados de la presente invención, que comparan la estabilidad de Bisolvon® Hustensaft con la estabilidad de la composición del Ejemplo A, no constituye evidencia suficiente de una propiedad mejorada debido a las características técnicas de la presente invención, dado que Bisolvon® Hustensaft no es estructuralmente cercana del objeto reclamado, puesto que contiene bromhexina y sucralosa. Así, si el maltitol era un

inconveniente para las composiciones de bromhexina, su sustitución con sucralosa ya fue enseñado por el arte previo.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención corresponde a composiciones consistentes en: bromhexina en una cantidad de 0.04g a 0.4g; agente espesante en una cantidad de 0.005g a 5g; agente edulcorante en una cantidad de 0.01g a 10g; otras sustancias aditivas adecuadas, seleccionadas de sustancias conservantes, reguladores de la acidez, antiespumantes, sustancias aromatizantes y sustancias colorantes, en una cantidad de 0 a 10g; y agua hasta 100mL, en donde la composición contiene una cantidad de azúcar-alcoholes de menos de 10g referida a 100mL de la composición.

ii) En este sentido me permito aclarar que D1 está dirigido formulaciones líquidas orales de guaifenesina, que adicionalmente comprenden un vehículo acuoso, poloxámero y un disolvente hidrofílico (tal como alcoholes mono y polihídricos).

Es decir, las formulaciones de D1 contienen obligatoriamente guaifenesina, mientras que la bromhexina es un agente secundario (ver segundo párrafo de la página 6 de D1). Adicionalmente, en D1 sólo existen dos composiciones de 16, en donde se incluye la bromhexina, y no sólo esto, sino que siempre está acompañado por guaifenesina (Ver D1, Ejemplos 14 y 15). Particularmente, y como se desprende del Ejemplo 15 de D1, dicha composición comprende un tercer agente activo (Ambroxol). Así, es evidente que las composiciones comprenden más de un agente activo, mientras que la presente invención está estrictamente limitada a no contener ningún agente activo adicional.

Es importante resaltar que la presencia de diferentes agentes activos puede llegar a afectar la solubilidad y la actividad del agente activo bromhexina, por lo que las enseñanzas (combinaciones) de D1 no resultarían útiles para el desarrollo de una composición tal y como se encuentra en la Reivindicación 1, que, como se mencionó anteriormente, no contiene ningún agente activo adicional. En este orden de ideas y teniendo en cuenta los excipientes aquí reclamados, me permito señalar que los poloxámeros divulgados en D1 no actúan como espesantes, como lo asegura el Examinador. Por el contrario, dichos componentes son conocidos por la persona medianamente versada en la materia como agentes solubilizantes y estabilizantes¹. En consecuencia, la presente composición, tal y como se reivindica, no comprenden un poloxámero y por lo tanto, no existe una sugerencia tal en D1 que llevase a la persona

¹ American Pharmacists Association, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* / Edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn, ed. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, and Siân C. Owen, 6th ed (London ; Chicago: APHA/Pharmaceutical Press, 2009), Página 507.

medianamente versada en la materia a eliminar de la composición de D1 los segundos agentes activos, así como el poloxámero.

Adicionalmente, me permito señalar que el vehículo de D1 comprende agua en un contenido que oscila entre el 5% y 45% (Páginas 7-8, y Figura 1), por lo que evidentemente el contenido de agua de dichas composiciones tienen un contenido de agua menor del 45%. Es más, los Ejemplos 1 a 16 de D1 muestran un contenido de agua que está entre 10% y 21%. Nuevamente me permito hacer una comparación directa con la composición aquí reivindicada, en donde el contenido de agua de éstas es de por lo menos 64%, tomando los valores máximos de cada uno de los ingredientes reclamados. Así, es evidente que la persona medianamente versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1 no produciría composiciones con tan alto contenido acuoso como las de la presente invención.

Asimismo, D1 no enseña la importancia de evitar los azúcares-alcoholes en las formulaciones (ver página 4, tercer párrafo del Capítulo Descriptivo). De hecho, dichos ingredientes son parte esencial de la formulación de D1, en tanto los disolventes hidrofílicos representan entre el 30% al 90% de la composición del vehículo acuoso (ver página 9, último párrafo y la Figura 1 de D1). Teniendo en cuenta lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1 necesariamente utilizaría un alto contenido de azúcares-alcoholes en sus composiciones, por lo que es implícito que dicha persona iría en contravía a las enseñanzas para llegar a la presente invención.

iii) Por otra parte, D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden agentes activos con sabores desagradables, en combinación con una alta concentración de endulzantes y refrescantes. Las combinaciones allí divulgadas tienen efectos sinérgicos sobre el sabor final de la composición, es decir, en donde se evita el sabor metálico de los endulzantes altamente concentrados así como la sensación de ardor asociada a una alta concentración de refrescantes.

D2 no divulga ninguna composición que comprende bromhexina. A lo sumo, D2 enseña que las formulaciones allí descritas pueden ser realizadas con diferentes agentes activos que potencialmente pueden ser entregados a través del tejido mucoso, seleccionado entre más de 31 tipos diferentes de agentes activos, más de 17 compuestos activos o sales de los mismos, y combinaciones de los mismos (ver página 4, líneas 8 a 26 de D2). Adicionalmente, D2, de la misma forma que D1, no enseña la importancia de evitar los azúcares-alcoholes.

De acuerdo con los Ejemplos de D2, el contenido de agua de las composiciones divulgadas allí es menor al 13%, mientras que las composiciones aquí reivindicadas, tal y como se mencionó

anteriormente, son superiores al 65%. Asimismo, me permito señalar que la presente invención no comprende ni contempla el uso de un refrescante tal y como lo hace D2, ni tampoco contiene ningún tipo de alcohol, por lo que estas composiciones son aptas para consumo de pacientes pediátricos (ver Página 3, tercer párrafo del Capítulo Descriptivo).

iv) Finalmente, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Ejemplo (B) en las páginas 7 y 8 del Capítulo Descriptivo. Allí se muestra de forma comparativa la estabilidad de la composición (A) de la presente invención frente al producto comercial Bilsolvon® Hustensaft. Me permito señalar que el producto de degradación E (bromhexina) en el caso del producto comercial al mes de conservación a 30°C y humedad relativa del 75% ya había sufrido un 0.21% de degradación (en ambos tipos de envases), mientras que en la presente invención se encontró apenas un 0.07% y un valor menor a 0.05% para los envases de láminas y el vial de vidrio ámbar, respectivamente. Esto de por sí demuestra que el producto de degradación E en la presente invención se degrada en menos de un tercio del producto comercial durante un tiempo prolongado.

En este orden de ideas, me permito señalar que dicho experimento comparativo permite inequívocamente determinar que el estado de la técnica más cercano no es D1, tal y como lo señala el Examinador. En este punto, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora que tal y como lo estipula la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad: *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito.”*² En este sentido, remito al Examinador a la página 1, párrafo 5 del Capítulo Descriptivo en donde se hace referencia al producto comercial Bisolvon® Hustensaft, conocido como una composición acuosa especialmente estable que contiene hidrocloreuro de bromhexina (8mg/5mL), jarabe de maltitol, ácido benzoico, levomentol, sucralosa, sustancias aromatizantes y agua purificada. Considero sin duda alguna que éste es el estado de la técnica más cercano, pues es el producto con el cual se hacen pruebas comparativas de estabilidad de la solución reivindicada.

En cuanto a los resultados ilustrados en la descripción, no es posible predecir que las composiciones particulares de la presente invención proporcionarían una estabilidad mejorada frente a productos comerciales existentes en el mercado. Esto sumado a las diferencias estructurales mencionadas anteriormente (incluso en relación con el arte previo citado), no

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, sección 2.13.5.1, disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf

guiaría a la persona medianamente versada en la materia a producir composiciones de bromhexina con tales propiedades de estabilidad, las cuales son el resultado de un arduo trabajo de investigación no predecible por el arte previo citado.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.³ Además, el Manual Andino de Patentes (MAP) también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**.⁴

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de las composiciones de la invención ni habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1 o D2. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

³ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Ibidem. Sección 10.8.1. Páginas 82.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición según consistente en:
 - a. bromhexina en una cantidad de 0.04g a 0.4g,
 - b. agente espesante en una cantidad de 0.005g a 5g,
 - c. agente edulcorante en una cantidad de 0.01g a 10g,
 - d. otras sustancias aditivas adecuadas, seleccionadas de sustancias conservantes, reguladores de la acidez, antiespumantes, sustancias aromatizantes y sustancias colorantes, en una cantidad de 0 a 10g, y
 - e. agua hasta 100mL,en donde la composición contiene una cantidad de azúcar-alcoholes de menos de 10g referida a 100mL de la composición.
2. La composición según la Reivindicación 1, en donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de 50mPas a 30Pas a una temperatura de 20°C.
3. La composición según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un agente conservante adecuado.
4. La composición según la Reivindicación 3, en donde el agente conservante está contenido en una cantidad de 0.01g a 0.5g referida a 100mL de la composición.
5. La composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene un valor de pH en el intervalo de 2.0 a 6.0.
6. La composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene un contenido de agua de, como mínimo, 70% en peso.
7. La composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un zumo o jarabe.
