

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-078103- -00006-0000

Fecha: 2011-07-06 17:00:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 30

Referencia: Expediente No. 07.078.103

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Preparaciones
inyectables de diclofenaco y sus sales farmacéuticamente aceptables"

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals, Inc.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 137

DEL 8 DE ABRIL DE 2011, OFICIO NO. 06130 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado
tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en
referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de
prórroga:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Reivindicaciones

Concisión

La reivindicación 17 reclama una formulación inyectable de sales solubles en agua de diclofenaco que comprende 75mg/ml de diclofenaco y un cosolvente o una mezcla de solventes y que presenta una viscosidad entre 1.5 y 4.7 cps y un pH entre 8 y 9. Se observa que el alcance de esta reivindicación es muy amplio e incluye un grupo amplio de solventes y no revela de forma concisa cuales son los componentes de la formulación que le otorgan las características fisicoquímicas reclamadas. Se sugiere que el solicitante restrinja el alcance de la reivindicación 1 de forma concisa.

1.2. Determinación del Estado de la Técnica.

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de prioridad Febrero 1, 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5554650	Antiphlogistic, analgesic, antipyretic injection preparation	Sep. 10, 1996
D2	US5389681	Parenteral solutions for diclofenac salts	Feb. 14, 1995

D1 presenta una preparación parenteral que comprende diclofenaco o sus sales (portada; Col.1, In. 5-20); pH de 3 - 10 (col.1, In.65; col.3, In.50 - 55); alcohol monohídrico como benzilalcohol, etilalcohol o alcohol polihídrico como glicerina, 1,3 butilenglicol o polietilenglicoles (col.2, In. 50 - 65; col.7 Rv. 4). Enseña que el propilenglicol puede causar dolor al inyectar esta composición. Revela ejemplos de composiciones que contienen diclofenaco y benzilalcohol en 10% (col. 5. ej. 2)

D2 presenta una composición farmacéutica estéril que contiene diclofenaco (portada, col.1. In. 5-10), y revela ejemplos de composiciones que contienen 75 mg en 3 ml de preparación (col.5; ej. 2) que tiene un pH aproximado de 8.3 (col.5, In. 17).

1.2.1 Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art.18 D486)

La reivindicación 17 nueva: Un formulación inyectable de sales solubles en agua de diclofenaco, que comprende 75 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapéuticamente equivalentes de sales solubles en agua de estas y un cosolvente / solubilizador único seleccionado del grupo que consiste de alcohol monohídrico, alcohol polihídrico, y éter de propilenglicol de alcohol tetrahydrofurfurilo..." (f.75)

Comparación de características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación inyectable de sales solubles en agua diclofenaco	☒	☒
que comprende 75 mg/ml de diclofenaco sodio o sus cantidades terapéuticamente equivalentes de sales solubles en agu de estas	-	☒
y un cosolvente/solubilizador único seleccionado del grupo que consiste		☒
de alcoholmonohídrico 4-25%v/v alcohol polihidrico 27-45 v/v éter de propilenglicol de alcohol tetrahydrofurfurilo 18-35% v/v en combinación con agua o combinación de uno o más cosolventes mencionados	☒	
1.5 a 4.7 cps	-	-
8-9 pH	☒	☒

En el documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una preparación parental que comprende diclofenaco o sus sales (col.1, In.5-20), pH de 3-10 (col.1, In.65); alcohol monohídrico o polihídrico (col.2, col.7) y que el propilenglicol puede causar dolor al inyectar esta composición. Revela ejemplos de composiciones que contienen diclofenaco 25 mg/ml (col.5, 6 y 7).

La diferencia entre la reivindicación 1, y la preparación de D1 consiste en la cantidad de activo (25mg/ml de diclofenaco en D1; 75mg/ml de diclofenaco en la solicitud) y la viscosidad alcanzada en la preparación.

El efecto que logra el Incluir 75 mg de diclofenaco por 1 ml de preparación y una viscosidad entre 1.5 a 4.7 cps es disminuir el dolor al inyectar la preparación de alta concentración de sales de diclofenaco.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta Invención se puede formular así: "cómo modificar la preparación conocida en D1 para obtener una preparación de alta concentración de diclofenaco y con propiedades tales que ayuden a disminuir el dolor de la aplicación de la inyección".

Sin embargo, a partir de las enseñanzas de D2 el experto habría sido sugerido para formular una inyección con una concentración alta de diclofenaco.

En consecuencia, el experto en la materia enfrentado al problema mencionado incluiría una concentración superior de activos (75mg de diclofenaco) como en la preparación de D2 en la composición de D1 -en donde además se sugiere excluir el propilenglicol ya que causa dolor- llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por otro lado, se considera que la viscosidad obtenida por la presente invención no es inesperada dado que en las anterioridades se enseñan composiciones con los mismos solventes en cantidades similares a los acá reclamados por lo cual se considera que dicha viscosidad es inherente de la mezcla de dichos solventes y no consiste en un resultado sorprendente o inesperado. Por lo cual se considera obvia.

1.2.2 Conclusión

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

1.3 Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud se encuentran afectados así:

	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisitos que afecta
D1	US5554650	17-46	Nivel Inventivo
D2	US5389681	17-46	Nivel Inventivo

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones

Concisión

Considera su Despacho que el alcance de esta invención es muy amplio e incluye un grupo amplio de disolventes y no revela en forma concisa cuales son los componentes de la formulación que le otorgan las características fisicoquímicas reclamadas.

A este respecto el solicitante difiere de su apreciación y se permite hacer la siguiente aclaración:

En cuanto tiene que ver con los disolventes note que para esta invención se han seleccionado los siguientes tres grupos:

- a) alcoholes monohídricos, que se han restringido a benzil alcohol y etil alcohol en la reivindicación dependiente No. 22.
- b) alcoholes polihídricos, que se han restringido a propilenglicol, polietilenglicol 300 – 600, glicerina y 1,3-butilenglicol en la reivindicación No. 22.

- c) en caso de un tercer disolvente, éste es glicerol.

En principio, el solicitante desea establecer que los alcoholes monohídricos y los alcoholes polihídricos funcionan como cosolventes junto con agua como disolvente principal. Es un hecho reconocido en química que alcoholes que pertenecen a una clase particular (por ejemplo alcoholes monohídricos) tengan potencial de exhibir propiedades solubilizantes hacia una particular sustancia, en este caso sal de diclofenaco.

Sin embargo, para identificar los alcoholes monohídricos/alcoholes polihídricos que puedan suministrar una solubilización significativa tal como se requiere para llegar a las composiciones descritas, hemos efectuado un exhaustiva experimentación con un amplio rango de alcoholes monohídricos/alcoholes polihídricos e identificar aquellos que pudieran suministrar una solubilización efectiva para suministrar una alta concentración de sal de diclofenaco tal como se reivindica en la reivindicación 1, así como también suministrar viscosidad en el rango reivindicado. De acuerdo con esto, la reivindicación 22 describe el nombre de alcoholes monohídricos/polihídricos y de esta manera restringe el alcance de los alcoholes monohídricos/polihídricos que se pueden utilizar.

Con relación a la observación de su Despacho en el sentido de que la reivindicación 1 no describe que componentes de la formulación suministran las propiedades fisicoquímicas reivindicadas, el solicitante desea anotar lo siguiente:

Las propiedades fisicoquímicas reivindicadas son:

- Diclofenaco o su sal en una concentración de 75 mg/ml.
- Solubilización de la misma en los disolventes descritos para suministrar soluciones adecuadas a la solución parenteral.
- valor de la viscosidad.

- rango de pH.

Las características fisicoquímicas se logran de la siguiente manera a través de los varios componentes:

- a) Identificar los disolventes que exhiben razonablemente buena solubilidad para la sal de diclofenaco.
- b) Utilizarlos en los rangos reivindicados de tal manera que ellos posibiliten la completa solubilización de la sal de diclofenaco en la concentración reivindicada.
- c) Asegurar que la concentración total del disolvente no exceda 35% V/V de la composición, asegurando de esta manera que las soluciones permanezcan predominantemente acuosas y tengan la viscosidad dentro del rango reivindicado. El rango de viscosidad reivindicado es inferior que cualquier preparación de inyección de diclofenaco citada en la técnica anterior que tenga la misma concentración (75 mg/ml)
- d) Agregar la cantidad requisito de alcali para ajustar el pH en el rango reivindicado tan como se reivindica en las reivindicaciones dependientes 43 – 46.

Por lo anterior, es claro para una persona experta en la técnica cómo varios componentes de la formulación conducen a las propiedades fisicoquímicas deseadas de las inyecciones novedosas descritas en la reivindicación 1.

2.2 Nivel inventivo

Cuadro comparativo

Integrantes esenciales de los documentos D1 y D2 y la solicitud colombiana 07.078.103

	Integrantes / componentes Esenciales	D1 (US554650)	D2 (US5389681)	Nuestra solicitud Colombiana No. 07,078,103
1	Concentración de Diclofenaco y su sal o ambas	25 mg/ml	10-50 mg/ml	75-100 mg/ml
2	Disolventes	X Alcohol Monohídrico (Benzilalcohol, Alcohol etílico y similares) Alcohol Polihídrico (propilenglicol, glicerina, 1,3- butilenglicol, polietilenglicoles con peso molecular de 300- 4000 Dalton etc.) como cotensoactivos	X Propilenglicol o polietilenglicoles (es decir solvente de la misma clase)	X Alcohol monohídrico (Benzilalcohol, Alcohol etílico) y Alcohol polihídrico (propilenglicol, polietilenglicol con peso molecular de 300 a 600 Dalton, glicerina, 1,3-butilenglicol) Tercer solvente=glicerol (alcohol tetrahidrofurfuril polietilenglicol éter)
3	Tensoactivo	X Aceite de castor de Polioxietileno Aceite de castor hidrogenado de polioxietileno, Ácido graso Sorbitán de polioxietileno, alquilester de polioxileno, etc		
4	Agua	X	X	X Predominantemente acuosa
5	Componente aceitoso	X Opcional	--	--
6	Viscosidad	No reportado en la divulgación de la patente, pero serán altas debido a los tensoactivos	Alta viscosidad Ej. 3: Diclofenaco sódio=37,5 mg/ml Viscosidad=6,15 CPS. Ej. 4: Diclofenaco sodio= 37,5 mg/ml Viscosidad=4,75 CPS De acuerdo a experimentos realizados en nuestro laboratorio lyD, informe adjunto.	Baja viscosidad (1,5 CPS a 4,7 CPS)
7	Ph	3-10	8	6-10
8	Estabilizador	--	X Lactato de etilo combinado con glutación o N- acetilcisteina	Metabisulfito de sodio bisulfito de sodio
9	Formulación	Inyección de liberación sostenida	Inyección de liberación inmediata	Inyección de liberación inmediata

D1 (US 5554650):

El documento D1 describe:

“Se suministra una preparación parenteral antiflojística, analgésica, antipirética que comprende diclofenaco, su sal o ambas, un tensoactivo, y cotensoactivo, y agua y que tenga un pH de 3-10. Se suministra otra preparación parenteral antiflojística, analgésica, antipirética que comprende diclofenaco, su sal o ambas, un tensoactivo, y cotensoactivo, un componente aceitoso, y agua, y que tenga un pH de 3-10. La preparación parenteral se puede inyectar sin dolor, puede evitar la ocurrencia de efectos colaterales tales como “shock”, debido al rápido incremento en el plasma del diclofenaco, que después de la administración de las preparaciones de diclofenaco habitualmente comercializadas, pueden exhibir niveles terapéuticos sostenidos de diclofenaco en el plasma.”

De la simple lectura del resumen reproducido anteriormente muestra que los componentes esenciales de la composición son:

Diclofenaco, su sal o ambas, un tensoactivo, y un cotensoactivo, y agua y tiene un pH de 3-10.

Los integrantes subrayados son esenciales para hacer la composición. Además, la composición deberá tener un pH entre 3-10.

Además, D1 describe una preparación parenteral de diclofenaco con una acción de liberación lenta. El objetivo de esta patente es producir una formulación de liberación sostenida. Con el fin de lograr esto, D1 prevé preferiblemente el uso de aceite en agua, microemulsiones como se ven en la columna 4, líneas 4-12. El diclofenaco se dispersa en la fase aceitosa que da origen a las propiedades de liberación sostenida (columna 4, líneas 23-40). Alternativamente, D1 contempla el

uso de micelas en lugar de una fase aceitosa (columna 4, líneas 41-49). Esto se logra mediante el uso de aceite de castor hidrogenado de polioxietileno. En contraste marcado, la presente invención no considera el uso de aceite de castor hidrogenado de polioxietileno.

Con el fin de preparar las composiciones adecuadas para la administración parenteral, D1 utiliza bajas cantidades de diclofenaco. Los ejemplos 1-12 utilizan, como máximo, 2,44 % en peso de diclofenaco sodio. La columna 6, líneas 61-64 establecen que esto da origen a 25 mg/ml de diclofenaco sodio. Esto es considerablemente inferior a los 75-100 mg/ml utilizados en la presente invención y requeridos en las presentes reivindicaciones. Por lo tanto, los ejemplos de la citada patente no enseñan a una persona experta en la técnica cómo hacer una formulación de inyección de sal de diclofenaco que tenga más de 2,44 % en peso de diclofenaco sodio/potasio.

Se cree que las formulaciones de D1, que tienen altos niveles de tensoactivo, serían completamente inadecuadas para las altas concentraciones de la presente invención y las viscosidades serían inaceptablemente altas. Por primera vez, la presente invención demuestra formulaciones específicas de altas concentraciones de diclofenaco y viscosidades aceptables. Así, las reivindicaciones de la presente invención son novedosas sobre los ejemplos 1-12.

Además, D1 solamente se relaciona con preparar formulaciones de liberación lentas y dirige a la persona experta al uso de aceite de castor hidrogenado de polioxietileno como un tensoactivo particular con bajas concentraciones de diclofenaco. Sin embargo, este ejemplo solo tiene 25 mg/ml de diclofenaco sodio, muy por debajo de los 75 mg/ml requeridos en las actuales reivindicaciones. Las presentes reivindicaciones son por lo tanto novedosas sobre el ejemplo comparativo. La US5554650 solo se relaciona con preparar formulaciones de liberación lenta y sus enseñanzas se alejan del ejemplo comparativo mediante la adición de tensoactivos específicos adicionales. No existe enseñanza de que el diclofenaco se pudiera

incrementar tres o cuatro veces mientras mantiene viscosidades adecuadas. En razón a que las enseñanzas de D1 se alejan de este ejemplo comparativo de la presente invención éste también posee nivel inventivo sobre el ejemplo comparativo del ejemplo 1.

Una vez más, es la selección rigurosa de los cosolventes y la composición la que posibilita lograr estas altas concentraciones de diclofenaco en las inyecciones que sean predominantemente acuosas, la baja viscosidad siendo la consecuencia de tales preparaciones, una consecuencia que no se había logrado jamás en la técnica anterior.

Es claro de lo anterior el nivel inventivo de la presente invención sobre D1.

D2 (US 5,389,681):

El resumen del documento D2 establece:

“La invención se relaciona con una composición parenteral que se relaciona con una composición farmacéutica en la forma de una solución parenteral esterilizable que comprende una sal de diclofenaco y estabilizadores, tales como etil lactato combinados con glutatión o N-acetilcisteína.”

“Se conoce que pequeñas cantidades de sales de diclofenaco en solución acuosa, especialmente a elevadas temperaturas bajo condiciones de esterilización en caliente, pueden ciclizarse para formar 1-(2,6-diclofenil)-indolin-2-ona con la división de los iones hidróxido. La oxidación con oxígeno presente en la solución puede resultar en la formación de productos secundarios adicionales no deseados.

Ese problema se resuelve por medio de la presente invención, la cual se relaciona con una composición farmacéutica en la forma de una solución parenteralmente administrable que comprende los ingredientes activos diclofenaco o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. Esa solución de inyección comprende:

- a) *una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco;*
- b) *1,2-propilenglicol o polietilenglicol 300-400 como solubilizante;*
- c) *un estabilizador farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de glutatión, glutatión combinado con un ácido alcanocarboxílico C₂₋₃ alquilester C₂₋₄, o con hidroxí-ácido alcanocarboxílico C₂₋₄ alquilester C₂₋₄ o con N-acetilcisteína y N-acetilcisteína combinadas con un ácido alcanocarboxílico C₂₋₃ alquil ester C₂₋₄ o con hidroxí-ácido alcanocarboxílico C₂₋₄ alquil ester C₂₋₄; y*
- d) *un líquido portador aceptable para formulaciones en inyección y, donde sea apropiado, además, excipientes que sean aceptables para este propósito.*

Se le da especial preferencia a la sal de sodio y a la sal de potasio de diclofenaco, ver el Merk Index, Onceava edición No. 3071. Aquellas sales se presentan en una solución para inyección de desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg. La concentración del ingrediente activo preferido en la composición farmacéutica va de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml.

La composición farmacéutica comprende un total de desde, aproximadamente, 0,1 mg/ml a, aproximadamente, 3 mg/ml, preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, del componente c).

El volumen del líquido portador d) en mezcla con los componentes a), b) y c) es, por ejemplo, aproximadamente desde 1 a 5 ml. Preferiblemente desde 1 a 2 ml. En formas preferidas, las soluciones de inyección que comprenden las dosis acostumbradas de 50, 75 o 100 mg de diclofenaco sodio tienen un volumen total de aproximadamente 1 a 5 ml, preferiblemente 3 ml. Esto, leído junto con la concentración máxima de sal de diclofenaco (50 mg/ml) y la cantidad máxima de sal de diclofenaco (150 mg), indica que la solución de inyección de 1 ml puede, como máximo, tener 50 mg de las de diclofenaco. Dosis superiores de la sal de

diclofenaco se pueden administrar al incrementar el volumen de la solución de inyección.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede utilizar como una solución de inyección para administración parenteral, especialmente, i.m. e i.v., en el tratamiento del dolor, inflamación y/o enfermedades reumáticas en animales de sangre caliente (humanos). Se pueden administrar dosis diarias aproximadamente de 25 a 200 mg de ingrediente activo, la forma de dosis individual comprende la cantidad de costumbre del ingrediente activo de, por ejemplo, 25, 50, 75, 100 o 150 mg.

El ingrediente activo a) se agrega a un porción del líquido portador d) preferiblemente en forma desmenuzada, especialmente en forma finamente molida. La sal de diclofenaco finamente molida tiene un tamaño de partícula preferido promedio de menos de 200 μm y se puede utilizar especialmente con un tamaño de partícula de menos de 100 μm ."

Las composiciones dadas en los ejemplos son también reproducidas adelante:

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención descrita en forma completa anteriormente; ellos no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Diclofenaco sodio (®Voltarol)	75,0 mg
1,2-propilenglicol (dist.)	1000,0 mg
Etil lactato	0,1 mg
Solución de NaOH 1N	a pH 8,3
Agua por inyección	3,0 ml

Ejemplo 2

Diclofenaco sodio (®Voltarol)	75,0 mg
Polietilenglicol 300	1000,0 mg
Glutation o N-acetilcisteina	2,0 mg
Etil lactato	0,1 mg
Solución de NaOH 1N	a pH 8,0
Agua por inyección	3,0 ml

Ejemplo 3*(Análogo al ejemplo 1 o 2)*

Diclofenaco sodio (®Voltarol)	75,0 mg
Polietilenglicol 300	780 mg
Benzilalcohol	120 mg
Mannitol	8,6 mg
Etil lactato	0,1 mg
Glutation o N-acetilcisteina	2,0 mg
Solución de NaOH 1N	a pH 8,0
Agua por inyección	2,0 ml o 3,0 ml

Ejemplo 4*(análogo al ejemplo 1 o 2)*

Diclofenaco sodio (®Voltarol)	75,0 mg
1,2-propilenglicol (dist.)	780 mg
Benzilalcohol	120 mg
Mannitol	8,6 mg
Etil lactato	0,1 mg
Glutation o N-acetilcisteina	2,0 mg
Solución de NaOH 1N	a pH 8,0
Agua por inyección	2,0 ml o 3,0 ml

Los siguientes hechos son claros de los párrafos anteriores:

- El ejemplo 1 enseña composiciones de inyectables con 75 mg de diclofenaco sodio en 3 ml utilizando propilenglicol o polietilenglicol como cosolventes.
- Los ejemplos 3 y 4 enseñan composiciones de inyectable que contienen 75 mg de diclofenaco sodio en 2 ml o 3 ml. Las concentraciones de diclofenaco sodio en la inyección son por lo tanto 2,5 % P/V a un máximo de 3,75 % P/V.
- A diferencia de las composiciones de inyección citadas en el documento US5,389,681, la concentración de sal de diclofenaco como se reivindicó en la reivindicación 1 es 7,5 % P/V y se logró al utilizar la combinación precisa de disolventes que pertenecen a diferente clase, con agua como disolvente principal para lograr viscosidades en el rango deseado utilizando cantidades totales de disolventes de manera que ellas no excedan 35 % V/V de la composición. Además nuestra solicitud de patente también describe y reivindica inyectables en los cuales la concentración de diclofenaco sodio es 7,5 % P/V utilizando un cosolvente único junto con agua como disolvente principal para lograr la viscosidad en el rango en el cual el disolvente utilizado llega a un máximo de 45 %.
- Un análisis de los datos dados en el ejemplo 1 en D2 muestra que la composición contiene 75 mg de diclofenaco sodio, 1000 mg de polietilenglicol en 3 ml de la solución de inyección en agua. La composición en el ejemplo 2 contiene 75 mg de diclofenaco sodio, 1000 mg de polietilenglicol 300 en 3 ml de la inyección en agua. Esto muestra que 33,3 % P/V del disolvente (o PG o PEG) se requieren para solubilizar 2,5 % P/V de diclofenaco sodio.
- El ejemplo 3 utiliza 780 mg de polietilenglicol 300 y el ejemplo 4 utiliza 780 mg de propilenglicol para solubilizar 2,5 % P/V y 3,75 % V/V de diclofenaco sodio. Así de acuerdo con las cantidades descritas en el ejemplo 3, se requiere 26 % P/V de disolvente para solubilizar 2,5 % P/V de

diclofenaco sodio y se requiere 39 % P/V de disolvente para solubilizar 3,75 % P/V de diclofenaco sodio. Si las enseñanzas de esta patente van a ser utilizadas para solubilizar 7,5 P/V de diclofenaco, entonces uno tendría que utilizar cantidades sustancialmente superiores de los disolventes de PG o PEG. A diferencia de esto, nuestra solicitud de patente describe y reivindica formulaciones en las cuales se prepara un sistema de disolvente mediante una selección laboriosa y se combinan los disolventes que pertenecen a diferentes clases para solubilizar 7,5 P/V de la sal de diclofenaco en cantidades mucho menores de disolventes, no excediendo 35 % V/V de la composición total, y al mismo tiempo manteniendo la viscosidad dentro de los rangos deseados.

- Es interesante notar de los ejemplos 3 y 4, que cuando los inventores del documento US 5,389,681, incrementan la concentración de sal de diclofenaco de 2,5 % P/V a 3,75 % P/V, ellos lo han hecho así al incrementar la cantidad de disolventes utilizados en las composiciones. Por lo tanto, en el ejemplo 3, al disolver 2,5 % P/V de diclofenaco, se utiliza 26 % P/V de disolvente. Sin embargo, cuando 3,75 % P/V de diclofenaco se van a disolver, se utiliza 39 % P/V de disolvente. Es muy diferente con nuestra presente invención, en donde la alta concentración de sales de diclofenaco se solubiliza utilizando menos cantidad de disolvente.
- Los integrantes esenciales de la invención como un todo no se encuentran presentes en el documento citado y por lo tanto no se afecta la novedad. Además por las razones indicadas en los párrafos precedentes, si se siguen las enseñanzas de la técnica anterior para producir inyectables de diclofenaco sodio de 7,5 % P/V a 10% P/V entonces la cantidad de disolventes PG o PEG sería muy alta dando como resultado viscosidades inaceptables. Estas enseñanzas no se pueden utilizar para llegar a las composiciones descritas y reivindicadas en la presenta invención y por lo tanto no se afecta el nivel inventivo.
- En apoyo del punto anterior de las viscosidades inaceptablemente altas, los solicitantes presentan una **declaración** junto con este escrito como evidencia

que muestra que las formulaciones de Galli poseen inherentemente una solución de alta viscosidad. En las viscosidades de preparación como se describen en el ejemplo 3 y 4 de Galli, se midieron tanto de 75 mg/3 ml como 75 mg/2 ml, y se determinó que un incremento de sal de diclofenaco (es decir, diclofenaco sodio) de 25 mg/1 ml a 37,5 mg/1 ml incrementan significativamente la viscosidad, lo cual no es adecuado para inyección particularmente inyecciones intramusculares.

Además basados en las formulaciones tal como se describen en los ejemplos 3 y 4 de Galli, con la excepción de que la cantidad de agua por inyección disminuye en 1 ml, Galli no puede enseñarle a una persona experta en la técnica como preparar/elaborar inyecciones con alta concentración de sales de diclofenaco, sin incrementar significativamente la viscosidad de la solución.

Del punto anterior es claro que las formulaciones descritas en la invención de Galli no son de ninguna manera equivalentes o idénticas o similares a la formulación descrita en la presente invención. Por lo tanto, los productos de la técnica anterior no anticipan ni hacen obvia la preparación actualmente reivindicada, tal como se reivindica en la presente solicitud de patente.

Por lo tanto, la presente invención posee nivel inventivo con relación a D2.

De acuerdo con todo lo anterior es completamente claro que la presente invención si posee nivel inventivo teniendo en cuenta los documentos de la técnica anterior citados

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

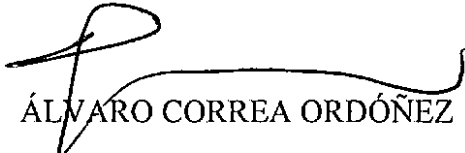
A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que para esta misma invención han sido concedidas patentes en los siguientes países:

País	No. Patente	Fecha de concesión
India	231479	Marzo 4 de 2009
Sur África	2007/05729	Agosto 27 de 2008
Myanmar	4731/2007	Julio 25 de 2007
Benin	13832	Mayo 30 de 2008
Burkina Faso	13832	Mayo 30 de 2008
Camerun	13832	Mayo 30 de 2008
República central de África	13832	Mayo 30 de 2008
Chad	13832	Mayo 30 de 2008
Congo	13832	Mayo 30 de 2008
Guinea Ecuatorial	13832	Mayo 30 de 2008
Gabon	13832	Mayo 30 de 2008
Guinea	13832	Mayo 30 de 2008
Guinea Bissau	13832	Mayo 30 de 2008
Ivory Coast	13832	Mayo 30 de 2008
Mali	13832	Mayo 30 de 2008
Mauritania	13832	Mayo 30 de 2008
Niger	13832	Mayo 30 de 2008
Senegal	13832	Mayo 30 de 2008
Togo	13832	Mayo 30 de 2008
Australia	2006221633	Noviembre 12 de 2009
Armenia	No. 013616	Junio 30 de 2010
Azerbaijan	No. 013616	Junio 30 de 2010
Belarus	No. 013616	Junio 30 de 2010
Kazakhstan	No. 013616	Junio 30 de 2010
Kyrgyzstan	No. 013616	Junio 30 de 2010
Moldova	No. 013616	Junio 30 de 2010
Rusia	No. 013616	Junio 30 de 2010
Tajikistan	No. 013616	Junio 30 de 2010
Turkmenistán	No. 013616	Junio 30 de 2010
Ucrania	No. 200708877	-----

Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de nivel inventivo, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Declaración

RAC/BOGDMS-739045-V1-P2007_000199-0710.DOC



TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED

R&D Department.

Ahmedabad.

State: Gujarat.

INDIA

Contact No: +91 79 26856242/26856243/26856244/26856245

Fax: +91 79 26856246

Email: troikaa@troikaapharma.com

www.troikaa.com.

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT DICLOFENAC SODIUM INJECTION

Reason for Study Protocol	To study the viscosity parameter with increase in concentration of Diclofenac Sodium Injection from 25mg/ml to 37.5mg/ml.
Name of Product	Diclofenac Sodium Injection (25 mg/ml & 37.5 mg/ml)
Reference	Examples 3 and 4 of US Patent No: 5,389,681 (Galli et al) On column 5 & column 6.
Batch Size	200 ml & 300 ml
Pack Size	NA
Document No.	RD/005/2006
Supersede No.	NA
Report Date	30/n/2006



Pharmaceuticals Ltd.

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION**

Location: Ahmedabad

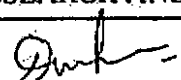
Document No.: RD/005/2006

Page No.: 2 of 11

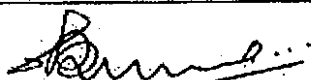
1.0 PROTOCOL AND REPORT APPROVAL:**1.1 This protocol and report is prepared by:**

Department	RESEARCH AND DEVELOPMENT	2 of 11
Signature		
Name	Mr. Mahendra Nakarani	
Designation	Sr. Executive R & D.	
Date	15/11/2006	

1.2 This protocol and report is reviewed by:

Department	RESEARCH AND DEVELOPMENT
Signature	
Name	Mr. Deepak Bhatt
Designation	DGM-R&D
Date	16/11/2006

1.3 This protocol & report is approved by:

Department	RESEARCH AND DEVELOPMENT
Signature	
Name	Mr. Prakash Shah
Designation	Head-R&D
Date	17/11/2006



Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION****Document No.: RD/005/2006****Page No.: 3 of 11****2.0 TABLE OF CONTENT:**

Sr. No.	CONTENT	PAGE NO.
1.0	PROTOCOL APPROVAL	02
2.0	TABLE OF CONTENT	03
3.0	OBJECTIVE	04
4.0	SCOPE	04
5.0	PRODUCT AND LAB SCALE MANUFACTURING DETAILS	04-05
6.0	LIST OF EQUIPMENT/ACCESSORIES	06
7.0	BATCH FORMULA DETAILS	07-08
8.0	EXPERIMENTAL DETAILS	09
9.0	OBSERVATION AND RESULT OF VISCOSITY	10
10.0	CONCLUSION & CERTIFICATION	11



Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION****Document No.: RD/005/2006****Page No.: 4 of 11****3.0 OBJECTIVE:**

To prepare Injection solutions of Diclofenac Sodium as disclosed by Examples 3 and 4 of US Patent No: 5,389,681(Galli et. al.) on column 5 & column 6 and to study the viscosity of resultant solution.

4.0 SCOPE:

The scope of the study is limited to preparation & study of viscosity of Injection solutions of Diclofenac Sodium as disclosed by Examples 3 and 4 of US Patent No: 5,389,681(Galli et. al.) on column 5 & column 6.

Example number 3 as disclosed by Galli et al, provides for two concentrations of diclofenac sodium, i.e. 25 mg per ml & 37.50 mg per ml. Accordingly, both versions of Example 3 were prepared.

Likewise Example number 4 as disclosed by Galli et. al, provides for two concentrations of diclofenac sodium, i.e. 25 mg per ml & 37.50 mg per ml. Accordingly, both versions of Example 4 were prepared

5.0 PRODUCT AND LAB SCALE MANUFACTURING DETAILS:

Product name	: Diclofenac Sodium Injections
Strength	: 1. Each ml contains Diclofenac Sodium 25 mg
	: 2. Each ml contains Diclofenac Sodium 37.5 mg
Batch size	: 200 ml and 300 ml

Batch details				
Sr. No.	Batch No.	Batch Size (Nos.)	Mfg. Date	Exp. Date
1.0	218/001 Example 3 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.3ml)	300ml	Nov. 2006	NA
2.0	218/002 Example 3 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.2ml)	200ml	Nov. 2006	NA

 Pharmaceuticals Ltd. Location: Ahmedabad	VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT	
	PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION	
	Document No.: RD/005/2006	Page No.: 5 of 11

3.0	218/003 Example 4 of US Patent No. 5,389,681 (water per Injection ad.3ml)	300ml	Nov. 2006	NA
4.0	218/004 Example 4 of US Patent No. 5,389,681 (water per Injection ad.2 ml)	200ml	Nov. 2006	NA



Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT

PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION

Document No.: RD/005/2006

Page No.: 6 of 11

6.0 LIST OF EQUIPMENT/ACCESSORIES:

Sr. No.	Equipment Name	Capacity
1.	Analytical Balance Make Metler	1mg to 100 gm.
2.	Type-A Glass Beaker	500 ml Graduated
3.	Glass Rod	--
4.	Type-A Glass Measuring Cylinder	500 ml graduated
5.	Type-A Conical Flask	500 ml
6.	Ostwald Viscometer Make Durasil Instrument I D No: ADL/1/101	-
7.	pH meter Make Lab India Instrument I D No: QC-I-070	-
8.	Laboratory Autoclave Make EIE Instrument I D No: QC-I-040	-



Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION****Document No.: RD/005/2006****Page No.: 7 of 11****7.0 BATCH FORMULA DETAILS:****Batch No.:218/001****Batch Size: 300 ml****Date of Trial: 27.11.2006****Reference:- Example 3 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.3ml)**

Diclofenac Sodium	7.5 gm
Polyethylene glycol 300	78 gm
Benzyl alcohol	12 gm
Mannitol	0.86 gm
Ethyl lactate	0.01 gm
Glutathione	0.2 gm
NaOH (1N) solution q.s to	pH 8
Water for injection q.s	300 ml

Note: Concentration of Diclofenac Sodium in Injection solution is 25 mg/ ml**Batch No.:218/002****Batch Size: 200 ml****Date of Trial: 27.11.2006****Reference:- Example 3 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.2ml)**

Diclofenac Sodium	7.5 gm
Polyethylene glycol 300	78 gm
Benzyl alcohol	12 gm
Mannitol	0.86 gm
Ethyl lactate	0.01 gm
Glutathione	0.2 gm
NaOH (1N) solution q.s to	pH 8
Water for injection q.s	200 ml

Note: Concentration of Diclofenac Sodium in Injection solution is 37.5 mg/ ml

L. A. A.
GROTH

Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION****Document No.: RD/005/2006****Page No.: 8 of 11**

Batch No.: 218/003

Batch Size: 300 ml

Date of Trial: 28.11.2006

Reference:- Example 4 of US Patent No. 5,389,681 (water per Injection ad.3ml)

Diclofenac Sodium	7.5 gm
1,2-propylene glycol	78 gm
Benzyl alcohol	12 gm
Mannitol	0.86 gm
Ethyl lactate	0.01 gm
Glutathione	0.2 gm
NaOH (1N) solution q.s to	pH 8
Water for injection q.s	300 ml

Note: Concentration of Diclofenac Sodium in Injection solution is 25 mg/ ml

Batch No.: 218/004

Batch Size: 200ml

Date of Trial: 28.11.2006

Reference:- Example 4 of US Patent No. 5,389,681 (water per Injection ad.2 ml)

Diclofenac Sodium	7.5 gm
1,2-propylene glycol	78 gm
Benzyl alcohol	12 gm
Mannitol	0.86 gm
Ethyl lactate	0.01 gm
Glutathione	0.2 gm
NaOH (1N) solution q.s to	pH 8
Water for injection q.s	200 ml

Note: Concentration of Diclofenac Sodium in Injection solution is 37.5 mg/ ml

 Pharmaceuticals Ltd. Location: Ahmedabad	VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT	
	PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION	
	Document No.: RD/005/2006	Page No.: 9 of 11

3.0 EXPERIMENTAL DETAILS

A. Manufacturing Process:

1. For Batch Number 218/001 and 218/002:

Reference:- Example 3 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.3ml and 2 ml))

The solutions prepared as per procedure described by Galli et al on column 4, para 5

The examples offer a choice between glutathione and N-acetylcysteine as anti-oxidants however we used Glutathione for the study

Process comprised dissolving Diclofenac Sodium in a mixture of polyethylene glycol 300, Benzyl alcohol and Water for Injection (The amount of water for injection used was about 75 % of theoretical quantity required as per formula). Mannitol, Ethyl lactate and Glutathione dissolved in the solution of Diclofenac Sodium. The pH of the resultant solution was adjusted to 8 with 1N Sodium Hydroxide Solution and the volume adjusted by Water for Injection.

Nitrogen flushing was maintained in the solution throughout the process.

The final Solutions was sterilized for 15 minutes at 121 degrees centigrade.

2. For Batch Number 218/003 and 218/004:

Reference:- Example 4 of US Patent No. 5,389,681(water per Injection ad.3ml and 2ml))

The solutions prepared as per procedure described by Galli et al on column 4, para 5

The examples offer a choice between glutathione and N-acetylcysteine as anti-oxidants however we used Glutathione for the study

Process comprised dissolving Diclofenac Sodium in a mixture of 1, 2 propylene glycol, Benzyl alcohol and Water for Injection (The amount of water for injection used was about 75 % of theoretical quantity required as per formula). Mannitol, Ethyl lactate and Glutathione dissolved in the solution of Diclofenac Sodium. The pH of the resultant solution was adjusted to 8 with 1N Sodium Hydroxide Solution and the volume adjusted by Water for Injection.

Nitrogen flushing was maintained in the solution throughout the process.

The final Solutions was sterilized for 15 minutes at 121 degrees centigrade.

L. A. A. GROKHA Pharmaceuticals Ltd. Location: Ahmedabad	VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT	
	PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION	
	Document No.: RD/005/2006	Page No.: 10 of 11

B. Measurement of Viscosity by Ostwald viscometer:

Procedure. Fill the viscometer, previously washed and completely dried, with the liquid under examination through tube L to slightly above the mark G, using a long pipette to minimise wetting the tube above the mark. Place the tube vertically in a water-bath maintained at the temperature 25°C and allow to stand for not less than 30 minutes to allow the temperature to reach equilibrium. Adjust the volume of the liquid so that the bottom of the meniscus settles at the mark G. Suck or blow the liquid to a point about 5 mm above the mark E. After releasing pressure or suction, measure the time taken for the bottom of the meniscus to fall from the top edge of mark E to the top edge of mark F.

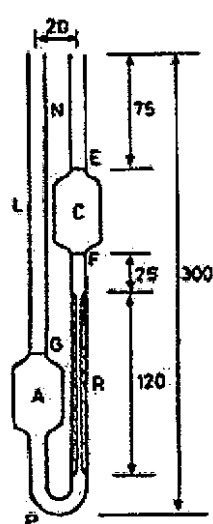
Calculate, as required, the dynamic viscosity (N) in centipoises (cPs) from the expression,

$$N = KPt,$$

Where, t = Time in seconds for the meniscus to fall from E to F,
P = mass/volume (g cm⁻³) obtained by multiplying the relative density of the liquid under examination by 0.998203 &
K = The instrument constant determined on a liquid of known viscosity.

Apparatus

Using Ostwald-type Viscometer



(Dimension in mm; tolerances ± 10 per cent)

2.0 OBSERVATIONS AND RESULTS OF VISCOSITY

Sr.No.	Batch No.	Conc. of Diclofenac Sodium	Viscosity at 25°C by Ostwald Viscometer in cPs
1	218/001	25 mg/ ml	2.63
2	218/002	37.5 mg/ ml	6.15
3	218/003	25 mg/ ml	2.50
4	218/004	37.5 mg/ ml	4.75

L. A. A.
brokan

Pharmaceuticals Ltd.

Location: Ahmedabad

VISCOSITY STUDY PROTOCOL & REPORT**PRODUCT NAME: DICLOFENAC SODIUM INJECTION****Document No.: RD/005/2006****Page No.: 11 of 11****10.0 CONCLUSION AND CERTIFICATION REPORT:****A. Conclusion:**

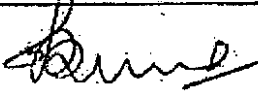
Viscosity of 25 mg/ml solution of Diclofenac Sodium vide B. No. 218/001 made as per Example-3 of US Patent No. 5,389,681 is 2.63 cPs. However when the concentration of diclofenac sodium is raised to 37.50 mg/ml as per B. No. 218/002 in accordance with the second option provided by Galli et al in Example 3, the viscosity of the solution significantly increases to 6.15 cPs.

Likewise viscosity of 25 mg/ml solution of Diclofenac Sodium vide B. No. 218/003 made as per Example 4 of US Patent No. 5,389,681 is 2.50 cPs. However when the concentration of Diclofenac Sodium is raised to 37.50 mg/ml as per B. No. 218/004 in accordance with the second option provided by Galli et al in Example-4, the viscosity of the solution significantly increases to 4.75 cPs.

B. Certification:

The study conducted on lab scale trial batches in accordance with example 3 and example-4 of US Patent No. 5,389,681 reveals that the increase in concentration of Diclofenac Sodium from 25 mg/ml to 37.5 mg/ml, the viscosity of the resulting Injection Solution is increased significantly.

This report is approved by:

Department	RESEARCH AND DEVELOPMENT
Signature	
Name	Mr. Prakash Shah
Designation	Head-R&D
Date	30/11/2006