

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108827- -00020-0000

Fecha: 2014-05-08 15:16:52

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 21

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
COMPRENDE LA COMBINACIÓN DE UNA
SAL DE KETOROLACO Y VITAMINAS DEL
COMPLEJO PARA EL TRATAMIENTO DE LA
NEURALGIA PRESENTADA POR LA SOCIEDAD
LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.**

EXPEDIENTE No. : 08-108827

CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN, S.A. DE C.V.**, existente y organizada conforme a las leyes de México, con domicilio en Chapultepec Polanco, Distrito Federal, México,, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio No. 23163, bajo los siguientes argumentos:

1. ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

1.1 Respecto al examen de patentabilidad, el señor examinador hace referencia a los siguientes documentos del estado de la técnica:

- D1: Proc. West. Pharmacol Soc. 2004; y,
- D4: Hospira Inc, Lake Forest. II 60045. USA. 2005.

Bajo ese respecto, el señor examinador establece una comparación bajo una tabla y al final concluye que en materia de Nivel Inventivo, las reivindicaciones 1 a 10 se ven afectadas por los documentos D1 y D4.

1.2 El Señor Examinador, en su Oficio No. 23163, cita los documentos Medina-Santillán et al., Western Pharmacology Society, 2004 (en lo sucesivo D1) y Hospira Inc. (en lo sucesivo D4), como perjudiciales para el nivel inventivo de la invención reclamada. Con el ánimo de mejorar la distinción de la materia reivindicada respecto al arte anterior, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio



modificado que reemplaza en su totalidad al capítulo reivindicatorio anterior. Las enmiendas a las reivindicaciones se detallan a continuación:

Reivindicación Nueva	Reivindicación Anterior	Modificación
1	1	Se limitó el alcance de esta reivindicación a los excipientes y cantidades que forman cada una de las soluciones y al modo de uso del kit. Además el conector “que comprende” de interpretación abierta, se sustituye por el conector “que contiene”
-	1-4	Se eliminan
2	5	Se especifica en una modalidad la concentración de cada principio activo en cada unidad de solución
-	6-8	Se eliminan
3	9	Se agrega una frase para aclarar la relación entre la combinación de las dos unidades y la forma de administración de la composición parenteral resultante
4	10	Se agrega una frase para aclarar la relación entre la combinación de las dos unidades y la forma de administración de la composición parenteral resultante

- 1.3 Las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio actual cumplen con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, ya que no implican ampliación de la protección correspondiente a la divulgación originalmente presentada.
- 1.4 Acerca de las enmiendas a la reivindicación 1, nos permitimos aclarar que la inclusión de los excipientes y concentraciones dentro de cada unidad surge como resultado del examen de fondo realizado por el Señor Examinador en su Oficio No. 23163. Asimismo, la inclusión del modo de uso del kit en la reivindicación 1 surge de las razones expuestas en la parte considerativa de la Resolución No. 55327 emitida para este mismo trámite. Específicamente, nos referimos a la página 4 de dicha Resolución, donde se menciona que la reclamación de un kit debe involucrar una interacción directa entre los componentes para el propósito final.
- 1.5 De acuerdo con el numeral 3 del Oficio No. 23163, la Superintendencia de Industria y Comercio parte del hecho que: *“el problema técnico de la solicitud se refiere a la necesidad de proporcionar una combinación farmacéutica para tratar el dolor*

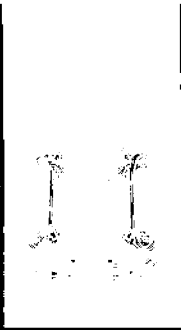


moderado a severo y neuralgias de diversa localización...” En el mismo numeral 3 del Oficio No. 23163, la Superintendencia de Industria y Comercio plantea la solución al problema técnico de la siguiente manera: “...para solucionar este problema la solicitud presenta un kit que comprende una solución que contiene ketorolaco y otra que contiene vitaminas del complejo B.”

- 1.6 Respetuosamente consideramos que tanto el problema técnico, como la solución a dicho problema, se deberían plantear de manera más precisa. La invención va más allá de la simple separación de las dos soluciones y su comercialización en forma de un kit. La invención se centra en el desarrollo de una solución de vitaminas del complejo B con un pH determinado y **con estabilidad reforzada**, y una solución de ketorolaco con valores de pH y excipientes determinados, y todos estos factores permiten que la **combinación de las dos soluciones** genere una composición parenteral estable en la cual no exista la precipitación del ketorolaco y no se afecte la estabilidad de las vitaminas.
- 1.7 Cabe agregar que actualmente existe una solución parenteral de tiamina, piridoxina y cianocobalamina, comercialmente disponible en el producto Dolo-Neurobió®. Sin embargo, aunque esta solución es estable *per se*, cuando se combina con una solución de ketorolaco, la mezcla resultante no es estable, tal como se demuestra en el “Protocolo de Estabilidad Indicativa y Acelerada” que fuera previamente presentado por el solicitante en el memorial No. 08-108827-00010-0000 que obra en este expediente.
- 1.8 De manera que el hecho de tener una solución de vitaminas y una solución de ketorolaco que sean estables por separado, y el hecho de proporcionar ambas soluciones en forma de kit farmacéutico, no necesariamente resuelven el problema de estabilidad cuando las dos unidades se mezclan. De ahí la necesidad de plantear el problema técnico y la solución de manera más específica, como se detalla más adelante.
- 1.9 Nivel inventivo: En procura de realizar un correcto examen del nivel inventivo resulta pertinente basarse en lo establecido en el numeral 3.1.8.2 “Examinar nivel inventivo” de la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD, donde se establece:

“Se examinará si la invención tiene nivel inventivo, mediante el Método Problema –Solución, que consta de las siguientes etapas:

1. *Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*



2. *Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano*
3. *Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial*
4. *Deducir el problema técnico objetivo*
5. *Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.*

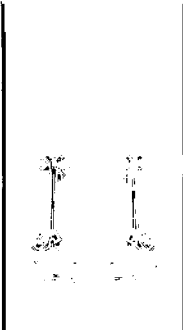
1.10 Con respecto de: “Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada”, en el Oficio No. 23163 se consideran a los siguientes documentos como el estado de la técnica cercano:

- *Medina-Santillan et al., Proc. West. Pharmacol. Soc. (en lo sucesivo D1);*
- *Hospira, Inc., Lake Forest, (en lo sucesivo D4); y*
- *La página 487 del documento Volker Bühler, Generic Drug Formulations, Fine Chemicals, 2ª edición 1998, BASF (en lo sucesivo BASF)*

El documento D1 divulga la administración conjunta de ketorolaco y vitaminas del complejo B (tiamina, piridoxina y cianocobalamina). El documento D4 divulga una solución de ketorolaco que contiene 10% de alcohol, cloruro de sodio en agua destilada, y puede contener hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7.4 (6.9 a 7.9). BASF divulga una solución inyectable de vitaminas del complejo B que contiene EDTA, propilenglicol, Kollidon 17 PF, ácido cítrico y propilgalato con un pH de aproximadamente 4.

1.11 Con respecto de: “Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano”, el Oficio No. 23163 señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la divulgación del documento D1 consiste en que es una forma de presentación comercial en la que los dos medicamentos: ketorolaco y vitaminas del complejo B están en solución y permanecen separados en dos viales diferentes hasta el momento en que se administran al paciente. Sin embargo, existen otras diferencias entre la divulgación del documento D1 y la materia actualmente reclamada, que no han sido consideradas en el Oficio No. 23163, como se explica a continuación.

1.12 La invención reivindicada corresponde a dos composiciones farmacéuticas, la primera de ketorolaco y la segunda con las vitaminas del complejo B, que al combinarse forman una composición para administración parenteral, mientras que D1 divulga un estudio para evaluar la interacción sinérgica entre estos principios activos, en donde los ingredientes activos se administran oralmente. Otra



diferencia radica en los excipientes usados, ya que D1 menciona que para administrar a las ratas bajo estudio, se disolvieron los principios activos en solución salina. En ningún momento D1 divulga los excipientes de las dos unidades que forman el kit reclamado.

- 1.13 El documento D4 divulga una solución parenteral de ketorolaco con 10% (p/v) de alcohol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH. Este documento no divulga los ingredientes que forman la solución de ketorolaco del kit reclamado, ni mucho menos indica que esta solución se deba combinar con otra composición de vitaminas del complejo B. El pH de la solución de D4 se encuentra entre 6.9 y 7.9, mientras que el pH de la solución reclamada es de 7.5 a 9.5.

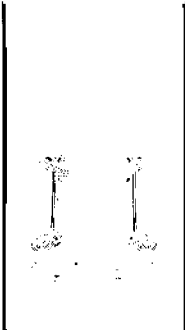
- 1.14 Por su parte, el documento BASF divulga la siguiente solución de vitaminas:

Clorhidrato de Tiamina (BASF)	1,100 mg
Riboflavina	660 mg
Nicotinamida	4,400 mg
Clorhidrato de Piridoxina (BASF)	440 mg
Cianocobalamina	880 µg
EDTA, sal disódica	20 mg
Propil galato	50 mg
Kollidon 17 PF	10 g
Parabenos	160 mg
Acido Cítrico	2,270 mg
Propilenglicol Pharma	20 mL
Agua para inyectables	aproximadamente 200 mL

- 1.15 Una diferencia consiste en que BASF no divulga los ingredientes que forman la solución de vitaminas del kit reclamado. La solución de BASF contiene Kollidon 17 PF, propil galato y ácido cítrico, que no se utilizan en la invención reclamada.
- 1.16 Otra diferencia consiste en las concentraciones de vitaminas. En la invención reclamada, las concentraciones de vitaminas son: de 15 a 250 mg/mL de vitamina B1, de 15 a 250 mg/mL de vitamina B6 y de 0.1 a 10 mg/mL de vitamina B12. Estas concentraciones son considerablemente diferentes a las divulgadas en BASF. Por ejemplo, la concentración de tiamina en el documento citado es de 5.5 mg/mL, la concentración de piridoxina es de 2.2 mg/mL, y la concentración de cianocobalamina es de 0.0044 mg/mL.



- 1.17 De acuerdo con el método de preparación descrito en el inciso 2 del documento de BASF, la solución resultante tiene un pH de aproximadamente 4, mientras que el pH de la solución de vitaminas del kit reclamado tiene un pH entre 2.5 y 4.5.
- 1.18 Con respecto a: “*Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial*”, el método problema-solución propone, en esta etapa y en las siguientes, evaluar si un experto en la materia podría alcanzar los mismos efectos técnicos, de la misma forma en que lo hace la invención reclamada, si tuviese como punto de partida el documento del estado de la técnica más cercano, valiéndose para ello de sus propias competencias y grado de creatividad, y todas las enseñanzas del estado de la técnica. Es en esta etapa del método problema-solución, que se debe considerar el efecto o resultado que es directamente atribuible a las **características que diferencian a la invención**, del estado de la técnica cercano.
- 1.19 En el Oficio No. 23163 el Examinador considera que **no hay evidencia de que el presentar los dos medicamentos por separado hasta el momento en que se administran al paciente** proporcione algún efecto técnico sorprendente, dado que la solicitud solamente presenta resultados según los cuales la aplicación conjunta de los fármacos logra el efecto analgésico. Al respecto, el solicitante desea aclarar que durante el trámite de la solicitud en que se actúa se han presentado ensayos experimentales que demuestran que sí existe un efecto técnico sorprendente, que consiste en la estabilidad de la composición formada de la mezcla de las dos unidades. Esta evidencia se encuentra en el “Protocolo de Estabilidad Indicativa y Acelerada” que previamente fuera presentado por el solicitante en el memorial No. 08-108827-00010-0000.
- 1.20 En este punto, es importante destacar que, como una persona normalmente versada en la materia reconocerá, si las vitaminas y el ketorolaco fueran comercializados en una formulación única, la estabilidad de la composición resultante se vería notablemente afectada y la vida de anaquel sería sumamente reducida. Por ello, tal como se menciona en la descripción de la presente solicitud, los principios activos se presentan en dos unidades, separadas para evitar la interacción entre los componentes y se prefiere que la mezcla de las dos unidades se haga antes de administrarse al paciente. Pero una vez formada la mezcla, se debe garantizar la estabilidad de la composición parenteral. De nada serviría presentar los dos medicamentos por separado hasta el momento de administrarse al paciente, si las dos unidades ya mezcladas provocan la degradación de los componentes.
- 1.21 Luego entonces, el efecto técnico (estabilidad) no debe asignarse al hecho de que las soluciones se encuentran separadas en el kit. Se debe considerar el efecto o resultado que es directamente atribuible a **todos los elementos diferenciales**, es decir, se debe de entender la invención reivindicada en su conjunto, como un todo



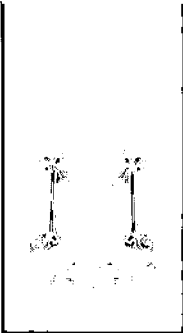
técnico. De ese modo, el planteamiento correcto del efecto o resultado técnico sería el siguiente:

“Una solución que contiene vitamina B1, B6 y B12 y una solución de ketorolaco que forman una composición parenteral estable al combinarse entre sí, gracias a que la solución de vitaminas tiene una estabilidad reforzada otorgada por los excipientes que forman dicha solución, y gracias a los valores de pH de cada solución individual”.

- 1.22 El Solicitante considera que la reivindicación 1 actual es lo suficientemente clara y no deja lugar a dudas sobre la funcionalidad del producto, ya que se especifica el modo de uso del kit, de lo cual se desprende que existe una interacción directa entre los componentes para un propósito final.
- 1.23 Con respecto a: *“Deducir el problema técnico objetivo”*, en esta etapa es necesario definir el problema técnico que es efectivamente resuelto a partir de las características novedosas de la solicitud en estudio, pudiendo ser el mismo problema planteado por el solicitante.
- 1.24 El Examinador menciona en el Oficio No. 23163 que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular de la siguiente manera:

“...cómo diseñar una forma de presentación comercial de ketorolac y vitamina B alternativa a las dos formas divulgadas en el documento D1, que logre efecto analgésico cuando se administre al paciente.”

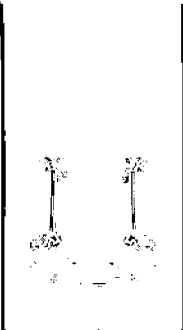
- 1.25 El solicitante respetuosamente desea definir el problema técnico de otra manera, ya que el diseñar una forma de presentación comercial de ketorolaco y complejo B alternativa probablemente pueda considerarse como una característica novedosa, pero no tiene efecto técnico sobre la estabilidad de la composición. Este tipo de características novedosas pero que no inciden en el efecto técnico (en este caso, la estabilidad mejorada), se deben excluir del análisis y solamente considerar aquellos elementos que realmente contribuyan al efecto técnico alegado.
- 1.26 De ese modo, el problema técnico debe plantearse de la siguiente manera: cómo obtener una solución conteniendo vitamina B1, vitamina B6 y vitamina B12, con estabilidad reforzada, y una solución de ketorolaco, para que al momento de combinarse entre sí, no exista degradación de los principios activos. Nótese que este problema técnico es perfectamente congruente con el efecto técnico (estabilidad) atribuible a los elementos diferenciales, es decir, los excipientes que forman cada



solución, así como los valores de pH tanto para la solución de vitaminas como para la solución de ketorolaco.

- 1.27 Con respecto a: *“Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia”*, a continuación se presenta un análisis de la información contenida en el estado de la técnica cercano, es decir, los documentos D1, D4 y la página 487 de BASF, para determinar si estos documentos pudieran motivar a una persona normalmente versada en la materia a obtener la solución al problema de estabilidad tal como lo resuelve la invención reclamada.
- 1.28 El documento D1 probablemente motivaría a la persona versada en la materia a buscar una forma de administrar conjuntamente las vitaminas del complejo B y el ketorolaco. Debido a la incompatibilidad entre estas sustancias, probablemente sería evidente presentar los principios activos en unidades separadas para prolongar la vida de anaquel.
- 1.29 Para formular la solución de ketorolaco, probablemente el experto en la materia estaría motivado a consultar el documento D4. Éste describe una solución de ketorolaco trometamina para administración intravenosa o intramuscular que contiene alcohol, cloruro de sodio y agua, pudiendo contener hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH entre 6.9 y 7.9. Sin embargo, el documento D4 no resultaría motivante para lograr la invención reivindicada, ya que el pH que maneja este documento es notablemente menor que el pH de la solución de ketorolaco que forma el kit reclamado, es de 7.5 a 9.5. No es claro cuál es la serie de pensamientos lógicos que llevarían a la persona experta en la materia a aumentar el pH de la solución de ketorolaco hasta los valores de 7.5 a 9.5 con una expectativa razonable de éxito. Por el contrario, dado que D4 ya divulga una solución de ketorolaco de estabilidad comprobada, el técnico medio más bien estaría motivado a reproducir la solución de D4, respetando los excipientes y el pH ahí divulgados, en lugar de buscar formas alternativas de formar la solución.
- 1.30 El Examinador agrega que: *“el hecho de que la reivindicación 1 mencione que la solución de vitamina B contiene propilenglicol y EDTA, y su pH es de 2.5 a 4.5, no se consideran características patentables”*, citando la página 487 de BASF, que describe la siguiente Formulación:

Clorhidrato de Tiamina (BASF)	1,100 mg
Riboflavina	660 mg
Nicotinamida	4,400 mg
Clorhidrato de Piridoxina (BASF)	440 mg
Cianocobalamina	880 □g



EDTA, sal disódica	20 mg
Propil galato	50 mg
Kollidon 17 PF	10 g
Parabenos	160 mg
Acido Cítrico	2,270 mg
Propilenglicol Pharma	20 mL
Agua para inyectables	aproximadamente 200 mL

- 1.31 La persona experta en la materia, teniendo a la vista la información divulgada por BASF, probablemente podría pensar que esta solución de vitaminas sería adecuada para combinarse con otra solución de ketorolaco para lograr la mezcla de administración parenteral. Probablemente la persona versada en la materia, a la luz de D1, estaría motivada a eliminar de la solución de BASF la riboflavina y la nicotinamida.
- 1.32 La persona experta notaría de la divulgación de BASF que las cantidades de Kollidon 17 PF y de ácido cítrico son sumamente grandes (10 g y 2,270 mg respectivamente) comparadas con las cantidades del resto de los ingredientes, lo cual llevaría a una persona experta en la técnica a pensar que estos componentes son realmente importantes para formar la solución parenteral. Definitivamente, la persona versada en la materia no intentaría eliminar Kollidon 17 PF y ácido cítrico con una expectativa razonable de éxito de lograr una solución de vitaminas estable, ni mucho menos con una expectativa razonable de éxito de lograr una solución de vitaminas **con estabilidad reforzada**.
- 1.33 La persona experta en la materia también podría notar que la solución divulgada en BASF contiene un componente amortiguador de pH (identificado con la letra II en ese documento), y que este amortiguador le permitiría soportar cualquier cambio de pH que la solución de ketorolaco pudiera provocar al formar la mezcla. Por esta razón la persona experta no intentaría eliminar este componente amortiguador de la solución divulgada en BASF.
- 1.34 De manera que la persona experta podría pensar en reproducir la solución de vitaminas divulgada en BASF (sin nicotinamida ni riboflavina), tomar 1 mL de esta solución de vitaminas y 1 mL de la solución de ketorolaco, esperando obtener una mezcla estable. Sin embargo, tal como se ha argumentado anteriormente, el hecho de tener una solución de vitaminas estable *per se* no significa que al combinarla con una solución de ketorolaco la mezcla resultante **también** sea estable.
- 1.35 Para demostrar lo anterior, el solicitante reprodujo la solución divulgada en BASF, eliminando la nicotinamida y la riboflavina, combinó 1 mL de esta solución y con 1 mL de la solución de ketorolaco que forma parte del kit reclamado. El solicitante

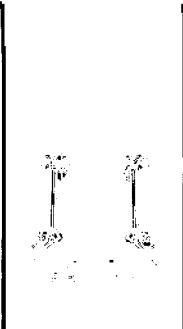


determinó el pH de la mezcla final y valoró las tres vitaminas al inicio, a los 10 días y a los 25 días bajo condiciones aceleradas de estabilidad. Los resultados de este análisis de estabilidad se presentan en el Anexo I.

- 1.36 De acuerdo con el Anexo I, al inicio de la valoración, el pH que originalmente era de 4 para la solución de vitaminas de BASF, se eleva drásticamente hasta 6.76 cuando se combina con la solución de ketorolaco. Otro indicativo de baja estabilidad es la valoración de tiamina y cianocobalamina, ya que estos resultados demuestran que las vitaminas se degradan considerablemente desde el día 10, llegando a una pérdida de prácticamente la mitad de las vitaminas a los 25 días.
- 1.37 El Anexo II muestra un estudio de estabilidad de una mezcla formada por 1 mL de solución de ketorolaco y 1 mL de solución de vitaminas preparada de acuerdo a la formulación reclamada (identificada como "Solución Senosiain"), es decir, con una concentración de 100 mg/mL de tiamina, 100 mg/mL de piridoxina y 5 mg/mL de cianocobalamina, los aditivos EDTA disódico, propilparabeno, metil parabeno, propilenglicol y solución de NaOH 1 M. El pH de la solución de vitaminas era de 3.54. Al inicio de la valoración, el pH de la mezcla se eleva ligeramente a 4.36, además la valoración de tiamina y piridoxina permite detectar que prácticamente no hay degradación de éstas a los 10 días. Si bien es cierto que a los 25 días ya existe degradación de vitaminas, los porcentajes de vitamina valorada en la solución del Anexo II siguen siendo por mucho, mejores que los obtenidos con la solución de BASF del Anexo I.
- 1.38 Por si las pruebas anteriores no fueran suficientes, el Solicitante ha preparado también una solución de vitaminas conforme a las enseñanzas de BASF, eliminando la riboflavina y nicotinamida, pero aumentando las concentraciones de tiamina, piridoxina y cianocobalamina a 100 mg/mL, 100 mg/mL y 5 mg/mL, respectivamente, para lograr un mayor acercamiento con la solución de vitaminas valorada en el Anexo II. Los resultados de este tercer estudio se muestran en el Anexo III. El procedimiento consistió en mezclar 1 mL de la solución de BASF concentrada, con 1 mL de la solución de ketorolaco que forma parte del kit reclamado. Puede notarse que la estabilidad de las vitaminas en la mezcla final sigue siendo inferior a la estabilidad lograda con la solución evaluada en el Anexo II.
- 1.39 Para observar más claramente la estabilidad de las vitaminas en los tres estudios, el Anexo IV contiene gráficas comparativas de valoración de cada vitamina en función del tiempo. A partir de las gráficas de este Anexo, se demuestra una estabilidad notablemente mejorada en las tres vitaminas empleando la solución reclamada, contra la solución de BASF.



- 1.40 De manera que la solución de vitaminas del kit reclamado cumple con el requisito de estabilidad reforzada, sin necesidad de emplear los excipientes divulgados en BASF. Es decir, por la divulgación de BASF la persona experta no estaría motivada a eliminar el propilgalato, el ácido cítrico y el Kollidon 17 PF, ni reemplazar el sistema amortiguador de BASF, por los aditivos que forman la solución de vitaminas como se reclama en las reivindicaciones. La persona experta no podría imaginar que un sistema tan sencillo como el reclamado, fuera más estable que el complicado sistema divulgado en BASF.
- 1.41 Nótese que ninguno de los documentos D4 o BASF especifican o sugieren los valores de pH de las dos unidades, ni el sistema de excipientes que permite la estabilidad reforzada de la unidad de vitaminas. Por el contrario, D4 más bien motivaría al técnico experto a usar un pH de solución de ketorolaco entre 6.9 y 7.9; mientras que BASF motivaría a dicha persona experta a usar los excipientes propilgalato, ácido cítrico, Kollidon 17 PF y el sistema amortiguador ahí descritos, en lugar de reemplazarlos por el sencillo sistema de excipientes reclamados para la solución de vitaminas.
- 1.42 En conclusión, la composición reclamada cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que resuelve el problema técnico de estabilidad entre ketorolaco y las vitaminas, mediante la preparación de una solución de vitaminas y una solución de ketorolaco con excipientes y valores de pH especialmente diseñados para que al momento de combinar las dos unidades se logre la estabilidad de la composición parenteral. Esta solución al problema técnico no resulta evidente a partir de los documentos del arte previo.
- 1.43 Por todo lo anterior, se ha probado que estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NIVEL INVENTIVO de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.
- 1.44 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese Despacho, esta solicitud sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones, conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.



2. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 2.1 Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 2.2 En las demás normas concordantes.

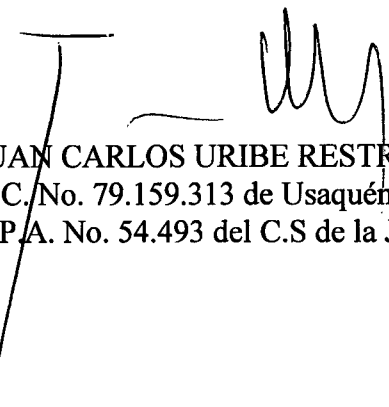
3. ANEXOS.

- 3.1 Nuevas Reivindicaciones.
- 3.2 Anexo I. Resultados de Estabilidad Indicativa para la solución de BASF en combinación con la solución de ketorolaco.
- 3.3 Anexo II. Resultados de Estabilidad Indicativa para la solución reclamada (SENOSIAIN) en combinación con la solución de ketorolaco.
- 3.4 Anexo III. Resultados de Estabilidad Indicativa para la solución de BASF concentrada, en combinación con la solución de ketorolaco.
- 3.5 Anexo IV. Gráficas comparativas de valoración de cada vitamina en función del tiempo para las tres combinaciones.

4. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48 P.4 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Director,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Usaquén
T.P.A. No. 54.493 del C.S de la J.

REIVINDICACIONES

1. Un kit farmacéutico para el tratamiento del dolor de moderado a severo y neuralgias de diversa localización caracterizado porque contiene las siguientes dos unidades de soluciones parenterales:

a) una primera unidad en solución que contiene de 2 a 30 mg/mL de una sal de Ketorolaco, de 85 a 115 mg/mL de alcohol etílico 96°GL, de 28.5 a 38.5 mg/mL de fosfato de sodio anhidro, de 1.1 a 1.5 mg/mL de ácido cítrico y agua c.b.p. 1 mL, en donde el pH de la solución es de 7.5 a 9.5; y

b) una segunda unidad en solución que contiene de 15 a 250 mg/mL de Vitamina B1 (tiamina clorhidrato o mononitrato), de 15 a 250 mg/mL de Vitamina B6 (piridoxina clorhidrato), de 0.1 a 10 mg/mL de Vitamina B12 (cianocobalamina), de 0.08 a 0.115 mg/mL de EDTA, de 0.068 a 0.092 mg/mL de propilparabeno, de 0.52 a 1.08 mg/mL de metilparabeno, de 0.06 a 0.08 mL/mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, de 0.085 a 0.15 mL/mL de propilenglicol y agua c.b.p. 1 mL, en donde el pH de la solución es de 2.5 a 4.5;

en donde el modo de uso del kit consiste en la combinación de la primera y segunda unidades antes de su administración, formando una solución parenteral fisicoquímicamente estable.

2. El kit farmacéutico de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque la primera unidad comprende 15 mg/mL de Ketorolaco trometamina, mientras que la segunda unidad comprende 100 mg/mL de Vitamina B1 (clorhidrato de tiamina), 100 mg/mL de vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) y de 1 a 5 mg/mL de Vitamina B12 (cianocobalamina).

3. El kit farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la composición parenteral resultante de la combinación de las dos unidades es para la administración intramuscular.

4. El kit farmacéutico de acuerdo a la reivindicación 1, en donde la composición parenteral resultante de la combinación de las dos unidades, en combinación con soluciones fisiológicas farmacéuticamente aceptables, es para la administración intravenosa.

-/-

ANEXO I

Evaluación de Estabilidad de la Solución de BASF (5.5 mg/mL de Tiamina Clorhidrato, 2.2 mg/mL de Piridoxina Clorhidrato, 0.0044 mg/mL de Cianocobalamina, pH=4.0)

			40°C calor seco	
Determinación	Especificación	t=0	10 días	25 días
		01-abr-14	10-abr-14	25-abr-14
pH	Informativo	6.76	6.76	6.77
Valoración Vitamina B1 (Tiamina HCl 2.25 mg/mL)	Informativo	92.2%	73.2%	55.4%
Valoración Vitamina B6 (Piridoxina HCl 1.11 mg/mL)	Informativo	101.4%	94.3%	99.5%
Valoración Vitamina B12 (Cianocobalamina 0.0025 mg/mL)	Informativo	0.0394 mg/mL (100%)	0.0306 mg/mL (77%)	0.01781 mg/mL (45%)
Color	Solución traslúcida de color rojo claro	Solución traslúcida de color rojo claro	Solución traslúcida de color anaranjado - rojizo	Solución traslúcida de color anaranjado - rojizo

ANEXO II

Evaluación de Estabilidad de la Solución de Senosiain Reclamada (100 mg/mL de Tiamina Clorhidrato, 100 mg/mL de Piridoxina Clorhidrato, 5 mg/mL de Cianocobalamina, pH= 3.54)

			40°C calor seco	
Determinación	Especificación	t=0	10 días	25 días
		01-abr-14	10-abr-14	25-abr-14
pH	Informativo	4.36	4.50	4.46
Valoración Vitamina B1 (Tiamina HCl 50 mg/mL)	Informativo	91.0%	90.8%	82.7%
Valoración Vitamina B6 (Piridoxina HCl 50 mg/mL)	Informativo	97.7%	98.0%	95.4%
Valoración Vitamina B12 (Cianocobalamina 2.5 mg/mL)	Informativo	94.8%	69.1%	41.10%
Color	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color vino	Solución traslúcida de color vino

ANEXO III

Evaluación de Estabilidad de la Solución de BASF Concentrada (100 mg/mL de Tiamina Clorhidrato, 100 mg/mL de Piridoxina Clorhidrato, 5 mg/mL de Cianocobalamina, pH=4.0)

			40°C calor seco	
Determinación	Especificación	t=0	10 días	25 días
		01-abr-14	10-abr-14	25-abr-14
pH	Informativo	4.23	4.30	4.38
Valoración Vitamina B1 (Tiamina HCl 50 mg/mL)	Informativo	85.2%	81.3%	76.8%
Valoración Vitamina B6 (Piridoxina HCl 50 mg/mL)	Informativo	93.1%	88.7%	89.8%
Valoración Vitamina B12 (Cianocobalamina 2.5 mg/mL)	Informativo	93.70%	58.1%	26.3%
Color	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color vino	Solución traslúcida de color vino

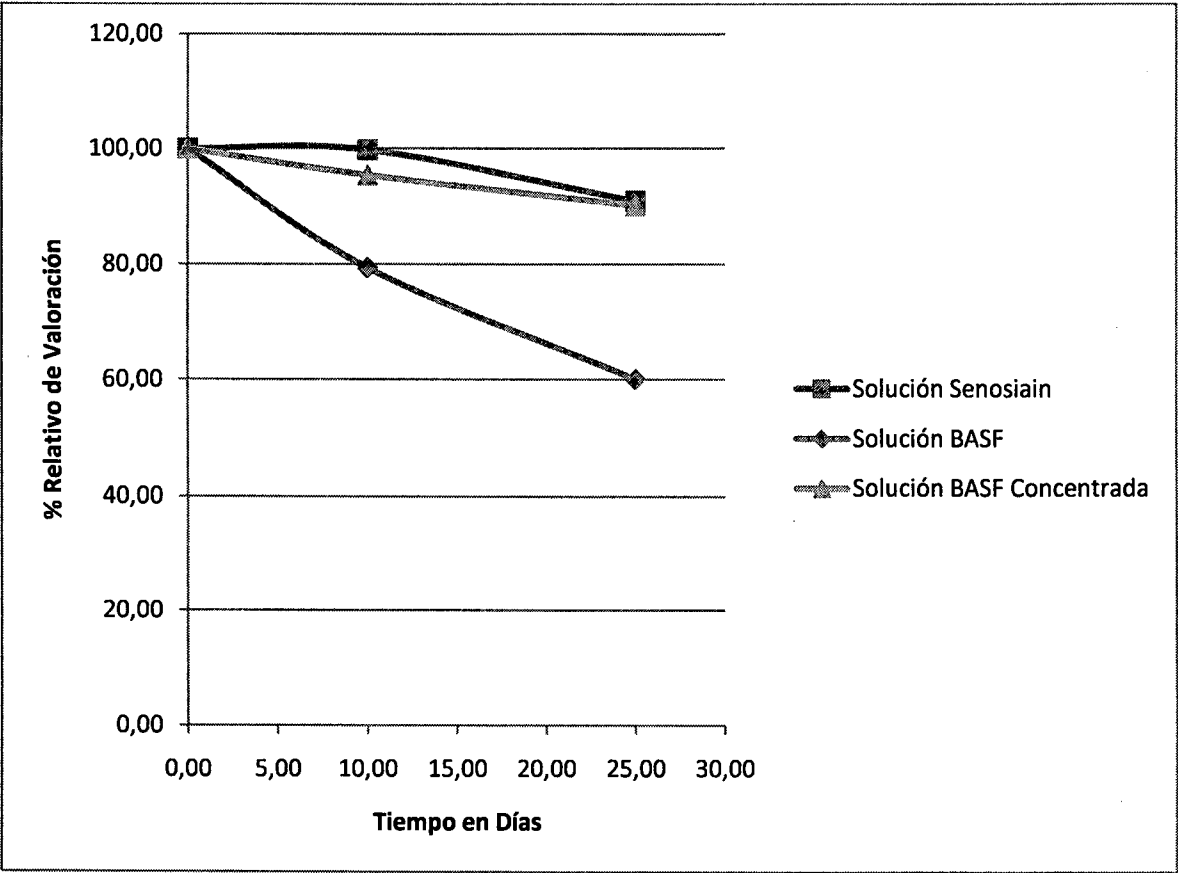
ANEXO III

Evaluación de Estabilidad de la Solución de BASF Concentrada (100 mg/mL de Tiamina Clorhidrato, 100 mg/mL de Piridoxina Clorhidrato, 5 mg/mL de Cianocobalamina, pH=4.0)

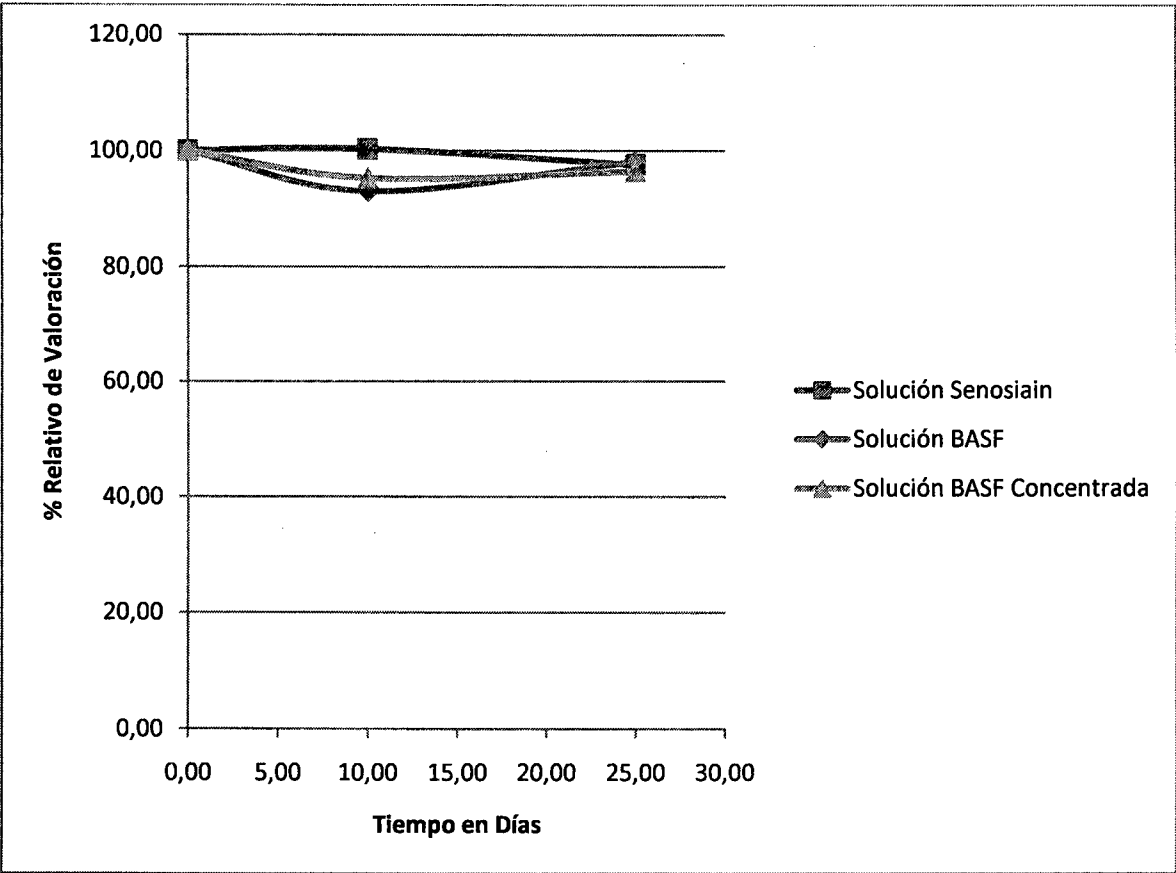
			40°C calor seco	
Determinación	Especificación	t=0	10 días	25 días
		01-abr-14	10-abr-14	25-abr-14
pH	Informativo	4.23	4.30	4.38
Valoración Vitamina B1 (Tiamina HCl 50 mg/mL)	Informativo	85.2%	81.3%	76.8%
Valoración Vitamina B6 (Piridoxina HCl 50 mg/mL)	Informativo	93.1%	88.7%	89.8%
Valoración Vitamina B12 (Cianocobalamina 2.5 mg/mL)	Informativo	93.70%	58.1%	26.3%
Color	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color rojo intenso	Solución traslúcida de color vino	Solución traslúcida de color vino

ANEXO IV

Comparativa de Valoración de Tiamina (Vitamina B1) en solución de Vitaminas sometida a temperatura de 40°C.



Comparativa de Valoración de Piridoxina (Vitamina B6) en solución de Vitaminas sometida a temperatura de 40°C.



Comparativa de Valoración de Cianocobalamina (Vitamina B12) en solución de Vitaminas sometida a temperatura de 40°C.

