

Cra. 7 # 74 – 64
Oficina 506
P.O. Box 21848
Bogota, D.C.
Colombia

HUMBERTO RUBIO & CIA.
ABOGADOS - LAWYERS

Tel: (571) 3132408 - 3132423
3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Web: www.rubiolawyers.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-115511- -00010-0000

Fecha: 2013-01-14 13:38:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

Ref: Expediente No. 08-115.511
Patente de Invención: COMPOSICIONES DE
TAPENTADOL Y UN AINES
COMO IBUPROFENO O
KETOPROFENO
Solicitud Internacional: PCT/EP2007/003631
Titular: GRÜNENTHAL GmbH

RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA
RESOLUCIÓN NO. 71500 DE 26 DE NOVIEMBRE DE
2012, NOTIFICADA POR FIJACION EN LISTA DE 4 DE
DICIEMBRE DE 2012, DESFIJADA EL 4 DE ENERO DE
2013.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., con la Oficina 506 de la Carrera 7 No. 74-64 de ésta ciudad, Abogado en Ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de la sociedad **GRÜNENTHAL GmbH**, domiciliada en Zieglerstrasse 6, 52078, Aachen, Alemania; reconocido por su despacho y encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal, por medio del presente escrito interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución No. 71500 de 26 de Noviembre de 2012, notificada por fijación en lista el 4 de Diciembre de 2012, desfijada el 4 de enero de 2013; con el propósito que sea revocada y en su lugar proferir otra, en que se **OTORGUE** el privilegio de la Patente de Invención denominada: “**COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO**” denominada inicialmente con el titulo

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS
www.rubiolawyers.com

COMBINACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE 3-(3-DIMETILAMINO-1-ETIL-2-METILPROPILO) FENOL Y UN NSAID, conforme a lo siguiente:

1. MOTIVOS DE INCONFORMIDAD.

Base de la Negativa

- 1.1. Mediante la Resolución objeto del presente recurso, su Despacho niega el privilegio de patente de invención denominada: **“COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO”** solicitado por mí representada la sociedad **GRÜNENTHAL GmbH**; al considerar que no cumple con los requisitos dispuestos en la legislación comunitaria vigente.
- 1.2. La División de Nuevas Creaciones decidió negar el derecho de patente de invención por no cumplir con el requisito de nivel inventivo, y que de conformidad con el estado de la técnica, la solicitud de estudio resulta obvia. Se puede establecer con la simple lectura de la Resolución que esa división de ninguna manera considera la inversión, la importancia y el alcance del objeto de la presente solicitud y a pesar de tener novedad y nivel inventivo decide negarla, haciéndose una interpretación equivocada.
- 1.3. Nos permitimos respetuosamente indicar que no compartimos la interpretación realizada por el examinador con respecto a los documentos citados, en los cuales se fundamentó el rechazo de la presente solicitud, interpretación equivocada teniendo en cuenta los siguientes argumentos:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

a) Interpretación de los Documentos D1 y D2

Al parecer, en el presente caso, el rechazo por falta de actividad inventiva se basa fundamentalmente en una interpretación errónea de los documentos del arte previo D1 (Pain, Volume 111, pages 13-21) y D2 (The Journal of Pain, Volume 7, Issue 4, Supplemental page 26). ***Estaremos presentando la traducción al Español de los documentos D1 y D2, que solicitamos respetuosamente al examinador tener en cuenta para que se realice un completo estudio idóneo y correspondiente de los documentos que se indican afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.***

b) Nivel Inventivo

El solicitante manifiesta respetuosamente que, al parecer, la interpretación del examinador respecto a lo divulgado en los documentos del estado de la técnica es incorrecta y que el examinador basa su análisis en varios supuestos erróneos, (por ejemplo, al sostener que el tramadol es un AINE), por lo que el análisis de nivel inventivo está distorsionado, tal es el caso, por ejemplo, al definir el efecto a ser alcanzado y cómo se formula el objeto del problema técnico.

Por ejemplo, **D1** describe la administración de fármacos individuales, a saber, de celecoxib o naproxeno (ver los resultados dados en los diferentes gráficos o tablas). D1 describe que el acetaminofeno está disponible como medicamento de rescate (ver p.15, col. izq., segundo párrafo), y que durante las seis semanas del ensayo sólo cuatro de los 24 sujetos del grupo de tratamiento con celecoxib o 5 de los 22 sujetos del grupo de tratamiento naproxeno tomaron la medicación de rescate en una cantidad

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

inferior a 8 tabletas en total (ver p.16, col. der., segundo párrafo). No hay absolutamente ninguna enseñanza o sugerencia en D1 para combinar celecoxib con naproxeno o con acetaminofeno, o para combinar naproxeno con acetaminofeno. La disponibilidad de la medicación de rescate en estos ensayos clínicos es una medida estándar para aliviar el dolor en el grupo placebo. El uso de la medicación de rescate de los nueve sujetos no se refleja en los resultados globales que se dan en las tablas y en las figuras de D1, lo que de nuevo demuestra que la administración de paracetamol en combinación con los medicamentos en estudio, correspondientes a celecoxib o naproxeno, no es en absoluto materia del ensayo realizado.

D1 *sólo resume* los resultados de un estudio controlado que evalúa los efectos de naproxeno (un AINE que es un inhibidor no-selectivo de COX-I y COX-II) o celecoxib (un inhibidor selectivo de COX-II) en los trastornos temporomandibulares clínicos (TTM) con dolor en las articulaciones. No es posible deducir nada más a partir de lo divulgado en D1.

Se hace presente respetuosamente que la interpretación del examinador respecto a D1 dada en la página 189 de la notificación No. 12142 (art. 9), que se repite en la en la página 4 de la Resolución No. 71500, es incorrecta. Por otra parte, el examinador no hizo comentarios en referencia a los argumentos ya presentados en este sentido en respuesta al Concepto Técnico.

Del mismo modo, se hace presente respetuosamente que también ocurrió una mala interpretación sobre el contenido del documento **D2**. En D2 se indica que tapentadol-HCl exhibe efectos analgésicos en una amplia gama de modelos animales de dolor agudo y dolor crónico neuropático e inflamatorio en ratas y

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

ratones. En la mayoría de los modelos, la potencia de tapentadol-HCl estaba entre los resultados obtenidos para los compuestos de referencia: morfina y tramadol (ver las frases 1 a 4 de D2). D2 no da a conocer combinaciones de fármacos, sólo la administración de fármacos individuales.

Por lo tanto, se hace presente respetuosamente al examinador que cuando en D2 se indica "compuestos de referencia", tal expresión significa que la morfina y el tramadol se han probado en paralelo, pero no en forma de una combinación, en un mismo montaje experimental. Las pruebas en paralelo con una práctica estándar y necesaria poder comparar la actividad de un compuesto con otro.

Por lo tanto, respetuosamente se manifiesta que la interpretación de D2 que se da en la página 189 de la notificación No. 12.142 (art. 9), que se repite en la página 4 de la Resolución No. 71500, no es correcta por lo que el rechazo de la presente solicitud no se puede justificar por las razones expuestas. También en este caso, el examinador no hizo comentarios en referencia a los argumentos ya presentados en este sentido en respuesta al Concepto Técnico.

Se hace presente también que el examinador malinterpreta la conclusión D2 en la última frase. Esta conclusión sólo se refiere a que el nuevo compuesto tapentadol tiene un modo de acción dual y que muestra un perfil analgésico amplio y que debido a este modo de acción dual este compuesto podría ser más resistente al desarrollo de tolerancia en los pacientes en comparación a lo que ocurre con los opiáceos clásicos, como la morfina. D2 es totalmente silente sobre los "casos difíciles" y a la tolerancia a analgésicos distintos a la morfina. Nada se dice en D2 sobre una potencial ruptura o forma de evitar la tolerancia a las drogas mediante la administración de dos fármacos.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

Por consiguiente, resumiendo todo lo anterior, el documento **D1** no describe una combinación de celecoxib y naproxeno, y el documento **D2** no describe la combinación de tapentadol con cualquier otro analgésico, como el tramadol.

En primer lugar, se debe tener en cuenta que una persona experta en la técnica no habría tenido ninguna motivación en absoluto para combinar las divulgaciones de las dos citadas referencias D1 y D2, ya que no hay relación alguna entre ellas.

Sin embargo, si una persona experta en la técnica hubiese combinado las divulgaciones de D1 y D2 para llegar a la invención reivindicada en la presente solicitud de patente, tal persona tendría que seleccionar arbitrariamente naproxeno partir de la descripción de D1 y combinarlo con tapentadol de D2, sin ningún incentivo para hacerlo, pues en ningún documento se describe como punto de partida una combinación farmacéutica.

Finalmente, se hace presente respetuosamente que cuando el examinador selecciona ciertos elementos individuales de la composición reivindicada en la presente invención para compararlos con diferentes documentos de la técnica anterior y combina estos elementos sin ofrecer ninguna razón para realizar dicha combinación, tal enfoque se basa en un análisis en retrospectiva que sólo se puede hacer en conocimiento de la presente invención. Este enfoque retrospectivo no es admisible para determinar la actividad inventiva.

Además, los errores de interpretación en que se basa el rechazo manifestado en la resolución, se pueden ejemplificar de la siguiente manera:

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

1. El Examinador considera tramadol como un analgésico perteneciente al grupo de los AINE (ver Resolución N° 71500, página 4, último párrafo). Esto es incorrecto: tramadol es un analgésico que pertenece a los analgésicos opioides y no a los analgésicos AINE. La información al respecto se puede encontrar en diversas fuentes, incluyendo internet. Lo mismo es cierto para tapentadol que es (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol. Este compuesto es un fármaco opiáceo y no un analgésico AINE.

2. El examinador es de la opinión de que la presente solicitud resuelve el problema de reducir los efectos de tolerancia analgésica. Una vez más, la presente solicitud está más bien dirigida a reducir los efectos secundarios no deseados y no a tratamiento de la tolerancia analgésica. Los efectos secundarios que ocurren comúnmente cuando se toman medicamentos para el dolor son aquellos como los indicados en la sección 3.5 de D1.

3. Debemos nuevamente recalcar que los inventores han encontrado que las combinaciones farmacéuticas de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y los AINEs, particularmente ibuprofeno, diclofenaco sódico, Ketoprofeno y metamizol sódico, mostraron un efecto sinérgico (supra-aditivo) (ver WO 2007/128412, páginas 21 y 22, tablas 1 y 2).

El documento D1 se refiere a un estudio comparativo de celecoxib, un inhibidor de la ciclooxygenasa-2, y naproxeno, un AINE, en el tratamiento de dolor de las articulaciones temporomandibulares. Sin embargo, como ya se hace evidente a partir del resumen de D1 [ver líneas 3 y 4], los pacientes recibieron 100 mg de celecoxib dos veces al día ó 500 mg de naproxeno dos veces al día o placebo. Contrariamente a la opinión del examinador los pacientes no fueron tratados con una combinación de celecoxib y naproxeno.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubirolawyers.com

Por su parte, D2 describe en pocas palabras el perfil analgésico de tapentadol-HCl, es decir, de hidrocloreto de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y menciona entre otras cosas, una comparación con tramadol y morfina en diferentes modelos de dolor y usando diversas vías de administración. Sin embargo, dicha referencia (al contrario de la opinión del examinador) no describe el uso de tapentadol en combinación con otros analgésicos, tales como tramadol.

Así, teniendo en cuenta lo anterior, ninguna de las referencias citadas describe el uso de (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con otro analgésico, y mucho menos con un AINE, tales como diclofenaco, diclofenaco sódico, Dipirona (Metamizol), Metamizol Sódico, ketoprofeno, (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno.

Además, incluso si D1 divulgara una combinación de celecoxib y naproxeno, tal combinación no habría hecho que las combinaciones de la presente invención fuese obvias, debido a que, al contrario de lo indicado en el Concepto Técnico, el (1R, 2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol no es un inhibidor de la ciclooxigenasa, y mucho menos un inhibidor selectivo de la COX-2.

Por lo tanto, no habría habido ningún incentivo para una persona experta en la técnica, y en vista de las referencias citadas D1 y D2, para combinar un compuesto 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol con un componente AINE, tal como diclofenaco, diclofenaco sódico, dipirona (metamizol), metamizol sódico, ketoprofeno, (+)-ibuprofeno e (-)-ibuprofeno, obteniendo de ese modo una combinación farmacéutica en donde los dos componentes muestran un efecto sinérgico.

c) Interpretación de WO2004/047823

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que las combinaciones farmacéuticas de 3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol y AINE, particularmente ibuprofeno, diclofenaco sódico, ketoprofeno y metamizol sódico muestran un efecto sinérgico (supra-aditivo) [ver WO2007/128412, páginas 21 y 22, tablas 1 y 2].

Sin embargo, de acuerdo con la opinión del examinador, el hallazgo de efecto sinérgico que no sería sorprendente para los expertos en la técnica en vista de la divulgación de WO2004/047823. El solicitante se encuentra respetuosamente en desacuerdo con esta opinión del examinador.

Es generalmente bien conocido por cualquier experto en la técnica que dos fármacos pueden o no pueden interactuar entre sí tras ser administrados a un paciente. Si se produce una interacción, esto puede ser negativo, por ejemplo, con respecto a la existencia de toxicidad. Sin embargo, la interacción también puede conducir a un efecto aditivo o incluso un efecto supra-aditivo.

Un efecto supra-aditivo se observa cuando los fármacos interactúan de una manera que mejora o amplifica uno o más de los efectos de estos fármacos.

En cualquier caso, el comportamiento global de una combinación de dos o más fármacos tras la administración a un paciente no se puede predecir de forma fiable a partir del comportamiento de sus componentes individuales. La capacidad de los dos fármacos para mostrar un efecto supra-aditivo es determinada por sus

propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas y es, por ejemplo, una función de las características físico-químicas de los compuestos de un fármaco y de su modo de acción en el cuerpo del paciente. En consecuencia, se hace necesario realizar ensayos farmacológicos completos para evaluar si cierta combinación de fármacos muestra una interacción favorable y, posiblemente, un efecto supra-aditivo.

Una vez que se encuentra que cierta combinación de medicamentos interactúan favorablemente, los expertos en la técnica pueden asumir razonablemente que el intercambio de uno de estos medicamentos por otro fármaco que tiene similares propiedades físico-químicas, por ejemplo, una estructura molecular similar, y que ejerce sus efectos beneficiosos a través del mismo modo de acción, por ejemplo, a través del mismo tipo de receptor, también conduciría a obtener una combinación de fármacos que manifieste la misma interacción positiva después de ser administrada a un paciente.

El documento WO2004/047823 describe combinaciones de sustancias que comprenden ciertos analgésicos que incluyen compuestos 1-fenil-3-dimetilamino-propano e inhibidores de COX-II, los cuales muestran efectos supra-aditivos tras ser administrados.

Sin embargo, la interpretación de los resultados experimentales de la tabla 1 del WO2004/047823 es incorrecta, ya que los valores de la última columna de dicha tabla están sólo en las tres primeras filas para los valores de DE50 y de la fila 4 en adelante se refieren al porcentaje de actividad a una concentración fija. El examinador, sin embargo, compara el nivel de actividad a una concentración fija con el valor ED50 que corresponde a la

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

concentración para un nivel de actividad fija. Por lo tanto, tal comparación es completamente inexacta y no se puede hacer.

El examinador se refiere al experimento Randal Sellito indica en la fila 4 de la tabla 1 del documento WO2004/047823 que muestra el nivel de actividad calculado (es decir, 24,5%) y el nivel de actividad medida (es decir, 29,7%) para la combinación tapentadol + rofecoxib utilizada, conocida bajo el nombre comercial "VIOXX" y compara las actividades con los valores de ED50 obtenidos para la combinación tapentadol + ibuprofeno (35,51 mg/kg) y niega la existencia de una sinergia subyacente en la presente invención (ver Resolución N° 71500, página 5, último párrafo, página 6, primer párrafo).

Por otra parte, a partir de una combinación de tapentadol y celecoxib o rofecoxib como inhibidor selectivo de COX-II como se describe en WO2004/047823, una persona experta en la técnica no habría tenido ninguna motivación en absoluto a partir de esta referencia o cualquiera de las otras referencias citadas para sustituir cualquiera de los inhibidores selectivos de COX-II por un AINE, que es un inhibidor no-selectivo de COX-I y COX-II, llegando así a la presente invención reivindicada.

Tal y como lo manifesté anteriormente, se presentara la traducción al español de los documentos D1 y D2 señalados por el examinador como arte previo que afecta la presente invención, para una interpretación mas adecuada.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS

www.rubiolawyers.com

2. PETICIONES.

a) Pretensión Principal.

De acuerdo a lo señalado en el transcurso de este recurso, solicito respetuosamente a su despacho, tener en cuenta los argumentos anteriormente propuestos y con base a ello, proceder con la concesión de la Patente de Privilegio de Invención, **“COMPOSICIONES DE TAPENTADOL Y UN AINES COMO IBUPROFENO O KETOPROFENO”**.

b) Pretensiones Subsidiarias.

- 1). REVOCAR** la Resolución No. 71500 de 26 de noviembre de 2012, y en su lugar proferir otra en la que otorguen en forma parcial las reivindicaciones solicitadas, todo de conformidad con los documentos que hacen parte esencial del trámite.
- 2). REVOCAR** la Resolución No. 71500 de 26 de noviembre de 2012, y en su lugar proferir otra en la que si su Despacho, no obstante la claridad de la invención, considera que es necesaria alguna precisión, se requiera a mi representada con las explicaciones pertinentes, pues reiteramos que la invención solicitada encaja dentro de las normas vigentes, por lo tanto en aras de los principios de equidad y justicia deberá ser otorgada, como respetuosamente lo solicito.

3. PRUEBAS.

- 3.1.** Todos y cada uno de los documentos que reposan en el expediente citado en la referencia.
- 3.2.** Resolución No. 71500 de 26 de noviembre de 2012.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS - LAWYERS
www.rubiolawyers.com

3.3. La actuación surtida.

3.4. Traducción al Español de los documentos D1 y D2.

4.- FUNDAMENTOS DE DERECHO.

Las disposiciones legales que invoco como fundamento para promover el presente recurso los artículos 14, 16, 18, y 34 y demás aplicables de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, en las normas aplicables del Código Contencioso Administrativo, y en las demás disposiciones vigentes.

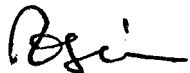
5.- OPORTUNIDAD.

La Resolución recurrida fue notificada el 4 de Diciembre de 2012, por lo tanto me encuentro dentro de la debida oportunidad legal, consagrada en el Código Contencioso Administrativo.

6.- NOTIFICACIONES.

Mí representada y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado, situada en la Carrera 7 No. 74-64 de Bogotá.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

**T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura**

COD. 4134