



No. 09-046047- -00007-0000

Fecha: 2013-04-08 16:40:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Señor Superintendente

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia Expediente No. **09.046.047**
Asunto Solicitud de patente para
**PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE
PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA**
Solicitante **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**, solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **5154** del 19 de febrero de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA**" a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **5154** del 19 de febrero de 2013, fue notificada el primero (1) de abril de dos mil trece (2013), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el ocho (8) de abril de dos mil trece (2013). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 La preparación líquida reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una preparación líquida que comprende un derivado de ciclodextrina eterificada y pimobendan, en la que el derivado de ciclodextrina eterificada se selecciona del grupo que consiste en: éter de alfa, beta y gamma-ciclodextrina y en donde la preparación líquida tiene un pH entre 5.5 y 7.5"*

3.2.2 La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1		
Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Preparación líquida	Preparación sólida	Preparación líquida
Ciclodextrina eterificada		Ciclodextrina eterificada
(éter de alfa, beta ó gamma ciclodextrina)		(éter de alfa, beta ó gamma ciclodextrina)
Pimobendan	Pimobendan	Cardiotónico
	(Pág 15, línea 15 a Pág 16, línea 4 y reivindicación 1)	(Reivs 1 y 8)
pH 5,5 a 7,5	Solubilidad de pimobendan es altamente dependiente del pH por lo cual se formula con ácido cítrico	pH controlado
	(Pág. 1, líneas 20 a 25)	(Tabla 3, Pág. 62)

- 3.2.3 El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga soluciones acuosas parenterales de fármacos que son insolubles o poco solubles en agua, combinadas con el derivado hidroxipropil, hidroxietil, glucosil, maltosil o maltotriosil de beta o gamma-ciclodextrina, lo cual soluciona el problema de precipitación del fármaco en el sitio de inyección, en los pulmones o en otros órganos después de la administración parenteral. El documento D2 divulga que se habían realizado ya ensayos de la solubilidad de diversos compuestos activos en ciclodextrina, durante los cuales se mantuvo controlado el pH. De tal estudio resultó que la solubilidad de todos los compuestos activos ensayados aumentó por la adición de la ciclodextrina.
- 3.2.4 La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la preparación de D2 consiste en que el cardiotónico que contiene es pimobendan, específicamente, y en que su pH es 5,5 a 7,5. No hay evidencia de que el incluir específicamente pimobendan proporcione una preparación con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la preparación de D2.
- 3.2.5 Con referencia a los resultados presentados por la solicitante en la descripción de la solicitud (figura 2), se observa que antes de elaborar una preparación farmacéutica el formulador debe conocer las propiedades físicas y químicas de la droga; entre estas, es fundamental conocer su solubilidad (acuosa, pKa, sales, solventes, coeficiente de partición, disolución) y su constante de disociación. El formulador normalmente versado en la materia sabe, como se conoce bien en el medio y lo presentan los manuales de uso común que si se disminuye el pH de una solución que contiene una droga débilmente ácida entonces aumenta la proporción de ácido no ionizado y la precipitación puede ocurrir porque la solubilidad de las especies no ionizadas es menor que la de las formas ionizadas. Además, en D2 se habían realizado ya ensayos de la solubilidad de diversos compuestos activos en ciclodextrina, durante los cuales se mantuvo controlado el

pH. De tal estudio resultó que la solubilidad de todos los compuestos activos ensayados aumentó por la adición de ciclodextrina.

- 3.2.6 Por lo tanto, los resultados de la solicitud estudiada no son evidencia relevante de que se haya logrado algún efecto técnico sorprendente para la persona versada, que haya sido causado, ni pueda ser directamente atribuido al hecho de que la preparación de esta solicitud contiene pimobendan y su pH es 5,5 a 7,5; porque D1 ya indicaba que la solubilidad del compuesto activo pimobendan depende del pH, por lo cual en este caso particular el ajuste del pH de la preparación no es un aporte a la técnica, sino el resultado de un trabajo de rutina.
- 3.2.7 En consecuencia, la persona normalmente versada de la materia, incluiría el cardiotónico pimobendan en las preparaciones que se conocen en D2, con el fin de proporcionar una composición alternativa para tratar falla cardíaca congestiva, evitando así el problema de precipitación de la droga en el sitio de inyección, en los pulmones o en otros órganos después de la administración parenteral, logrando de este forma una preparación como la de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia y en consecuencia, no tiene nivel inventivo.
- 3.2.8 Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.
- 3.2.9 Respecto a la reivindicación 8 que se refiere al procedimiento de obtención de la preparación líquida, se considera que la diferencia entre este procedimiento y aquel divulgado en el documento D2 consiste en que el cardiotónico que contiene es pimobendan, específicamente, y en que su pH es 5,5 a 7,5. No hay evidencia de que el incluir específicamente pimobendan proporcione un procedimiento con algún efecto técnico diferente al que proporcionaba la preparación de D2.

- 3.2.10 D3 divulga un procedimiento que consiste en disolver ciclodextrina eterificada en un solvente y mezclar con un bencimidazol. Además, D3 da a conocer que la solución acuosa debe tener el pH al cual el compuesto activo es más soluble.
- 3.2.11 En consecuencia, la persona versada incluiría el cardiotónico pimobendan, al pH en el cual este compuesto activo cardiotónico es más soluble, en el procedimiento que se conoce en D2, con el fin de proporcionar un procedimiento alternativo para producir una preparación líquida que contenga pimobendan y ciclodextrina, que conste de disolver el derivado de ciclodextrina eterificada en un disolvente y mezcla con el pimobendan, logrando de esta forma un procedimiento como el de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.
- 3.2.12 El kit de la reivindicación 10 no tiene nivel inventivo dado que la preparación contenida en el mismo no tiene nivel inventivo.
- 3.2.13 Es oportuno aclarar a la solicitante, respecto a su argumento según el cual no se había divulgado previamente que la solubilidad que la solubilidad de pimobendan aumente en medio ácido, que contrario a su afirmación, D1 enseña que la solubilidad de pimobendan en agua es muy baja y es altamente dependiente del pH, por lo cual este problema se solucionó adicionando ácido cítrico a las composiciones, y dado que el formulador debe conocer las propiedades físicas y químicas del fármaco, en particular su solubilidad, tal formulador haría un medio con pH medianamente ácido con el fin de aumentar la solubilidad del compuesto activo pimobendan, esto sin necesidad de realizar alguna actividad inventiva, sino como un trabajo de rutina diaria.
- 3.2.14 En conclusión, los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

- 4.1 Revocar la Resolución No. **5154** del 19 de febrero de 2013.
- 4.2 Conceder el privilegio de patente de invención para **"PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA"** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que el estudio de la presente solicitud fue llevado a cabo en contravención de la legislación aplicable, y porque los hechos del caso no fueron estudiados de forma adecuada, llegando a una conclusión errada respecto al nivel inventivo de la solicitud de mi representada.

5.1 De lo establecido por la Normatividad Andina en relación al nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

La cuestión a ser evaluada por el señor Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia, no sólo estableciendo las diferencias entre el estado de la técnica más cercano, sino también probando que la materia reivindicada se derivó o no de manera evidente a partir de dicho estado de la técnica. En el presente

caso, la solución del problema técnico proporcionado por la presente invención no se deriva de manera evidente de los documentos D1, D2 ni D3, ni existe en su conjunto alguna indicación que lleve a la persona versada a la materia a modificar lo divulgado en los documentos D1, D2 y/o D3 para llegar a lo reivindicado en la presente solicitud.

5.2 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

La solicitante concuerda en que la diferencia entre la materia objeto de la reivindicación 1 y el documento D2 radica en que la preparación líquida de la presente invención comprende específicamente pimobendan y un valor de pH de la preparación líquida entre 5,5 y 7,5.

Ahora bien, el efecto técnico se encuentra en que la solubilidad del pimobendan, cuando se mezcla con un derivado de ciclodextrina eterificado, da como resultado una relación no-lineal a un pH entre 5 y 7 pero no a un pH de 3, en donde la solubilidad del pimobendan aumenta exponencialmente cuando la concentración del derivado de ciclodextrina eterificado aumenta también. De manera sorprendente e inesperada, este efecto muestra una tendencia exponencial con un aumento de más de un factor 1000. Así, la solicitante no está de acuerdo en que la reivindicación 1 no tiene un efecto técnico inesperado como se ha demostrado con las diferentes pruebas explicadas en la descripción. Una tendencia de este tipo no es evidente a partir del estado previo para una persona versada en la materia, es decir, para un formulador del campo farmacéutico.

Igualmente, dicho efecto exponencial era necesario para obtener una formulación con cantidades terapéuticamente efectivas de pimobendan (ver página 4 de la descripción). Es decir, el problema que se busca solucionar con la presente invención es proveer una composición líquida farmacéuticamente aceptable que comprende cantidades

farmacéuticamente efectivas de pimobendan en un estado farmacéuticamente activo, y el cual fue solucionado como se menciona en la página 4 y Figura 2 de la descripción.

Sin embargo, D2 no divulga el pimobendan y no menciona en ningún momento que la concentración del pimobendan pueda aumentarse a un pH fisiológicamente aceptable (pH de 5,5 a 7,5).

D1 describe que el pimobendan es casi insoluble en agua y que se sabe que su solubilidad es mejor en una solución más ácida como por ejemplo cuando se agrega ácido cítrico (página 1 de D1). Por lo tanto, D1 alejaria a la persona versada de la presente invención ya que lo divulgado en D1 enseña la utilización de soluciones más ácidas para aumentar la solubilidad del pimobendan y al experto no se le ocurriría usar un medio casi neutral para aumentar la solubilidad del pimobendan. Además, D1 describe que la resorción del pimobendan tiene la tendencia a fluctuar de manera importante cuando se administra en una forma de administración oral conocida y convencional, lo cual sugiere que la producción de una nueva forma de administración oral no se obtendría fácilmente (página 1 de D1).

D3 describe un incremento en la solubilidad de cinco bencimidazoles en solución con un derivado de ciclodextrina, incluyendo hidroxipropil-beta ciclodextrina. Los bencimidazoles utilizados son los compuestos antelmínticos albendazol, ricobendazol, fenbendazol, oxfenbendazol y parbendazol. No hay descripción ni sugerencia alguna de que este enfoque se pudiera transferir al pimobendan de forma directa y evidente. Adicionalmente, no hay mención de ningún efecto no-lineal en la solubilidad de uno de los derivados de bencimidazol en una mezcla con un derivado de ciclodextrina, lo cual era necesario para producir una cantidad farmacéuticamente efectiva de la solución reivindicada de pimobendan. D3 divulga que el Ricobendazol es un bencimidazol (página 2, líneas 9 y 10 de D3), y que el Ricobendazol sólo es soluble en agua a niveles de pH extremos, es decir, a pH menor de 2 o mayor de 11 (página 3, líneas 14 a 16).

Asimismo, la composición de la presente invención difiere de la descrita en D3 respecto a la concentración del bencimidazol sustituido (5% p/v de ricobendazol en D3 comparado con 0,0015-0,15% de pimobendan), el pH (el cual es 3 en D3 comparado con 6,5 a 7,5) y no se describe la osmolalidad (reivindicaciones 5 y 6 de la solicitud en estudio). Por lo tanto, D3 sólo alejaría a la persona versada de la presente invención ya que D3 divulga que el bencimidazol tiene mejor solubilidad a un pH de 3 o menor de 2 o mayor de 11. En consecuencia, D3 no sugiere que la concentración de pimobendan pueda aumentarse a un pH fisiológicamente aceptable (pH 5,5 a 7,5).

Otro punto adicional a tenerse en cuenta es que estos derivados de bencimidazol son estructuralmente muy diferentes al pimobendan. La única característica en común es la estructura bencimidazol pero los grupos sustituidos son estructuralmente muy diferentes del pimobendan, lo cual también podría ser la razón de sus muy diferentes usos e indicaciones. De nuevo pongo de presente que las diferencias estructurales afectan de forma importante el comportamiento de la solubilidad. Por lo tanto, es altamente cuestionable si el método de D3 se podría transferir directamente con el uso de pimobendan. Como con las demás anterioridades, D3 no sugiere ni indica de forma alguna que se puede obtener una formulación líquida con pimobendan como la reivindicada en la presente solicitud.

5.3 Conclusión

Ni D1, D2 ni D3, solos o en conjunto, dan una indicación a la persona versada en la materia para obtener una formulación líquida en la que la concentración de pimobendan pueda incrementarse a un pH fisiológicamente aceptable (pH entre 5,5 y 7,5), ya que todas las anterioridades hubieran guiado al versado en la materia a utilizar valores de pH mucho más bajos, es decir, soluciones ácidas con pH menor a 3, alejándolo así de la presente invención. En otras palabras, la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo y no es obvia a partir de lo divulgado en el estado de la técnica.

Considero que el señor Examinador está pasando por alto el hecho de que la presente invención si tiene un claro efecto técnico y ventaja sobre el arte previo que, además de inesperado, es una solución sencilla que solo confirma el nivel inventivo de la materia en estudio de la presente solicitud. En particular, si se tienen en cuenta las características de la formulación contenidas en las reivindicaciones dependientes.

Por todo lo anterior, considero que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicito en consideración lo siguiente:

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **5154** del 19 de febrero de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para: **"PREPARACIÓN LÍQUIDA QUE COMPRENDE UN COMPLEJO DE PIMOBENDAN Y CICLODEXTRINA"** a favor de **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim Am Rhein

Alemania

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-04484-0841-017-9
RBL\RBL\ID-239270\WPCL4484
No. M-2013-239270\RBL