

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062884- -00008-0000

Fecha: 2012-12-21 11:07:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Re: Expediente N° 09-062.884

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN EN EL GANADO Y EN OTROS ANIMALES”.

Solicitante: SCHERING-PLOUGH LTD.

Nuestra Ref: P2009/000114

RESPUESTA AL OFICIO No. 14054, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 432

DE FECHA 14 DE AGOSTO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado el 07 de enero de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- la nueva Reivindicación 1 encuentra soporte en las Reivindicaciones originales 7 a 9 y 13 y ahora reclama una preparación líquida transdérmica que comprende:
 - i. un primer y segundo mejorador de la penetración dérmica;
 - ii. un solvente primario aprótico; y

iii. una cantidad terapéuticamente efectiva de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y

donde el primer mejorador de la penetración dérmica se selecciona del grupo de terpenoides integrado por mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, 1-8 cineol y mezclas de los mismos; el segundo mejorador de la penetración dérmica se selecciona de xileno, d-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, decilalcohol, ácido oléico y mezclas de los mismos; y el solvente primario aprótico se selecciona de 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos.

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 9, 11 a 13, 18, 19 y 21.

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

2. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 21 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 21 fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador señala que el título de la solicitud no define las características técnicas de la invención. Adicionalmente, el título menciona un método de tratamiento, por lo que sugiere hacer la corrección necesaria.

b- Atendiendo la observación del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN POTENCIADORES DE LA PENETRACION Y UN SOLVENTE APROTICO UTILES COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS EN GANADO Y OTROS ANIMALES”

4. a- El Examinador señala que la Reivindicación 6 no está sustentada en la descripción puesto que en los ejemplos no se especifica la cantidad del segundo mejorador de la penetración y no es posible definir la relación reclamada en dicha reivindicación.

Adicionalmente, indica que las Reivindicaciones 10, 14, 15, 20 y 21 no son claras porque utilizan términos como “aproximadamente” los cuales son imprecisos, porque no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. De igual manera indica que la reivindicación 14 no especifica el valor inferior del rango de proporciones del solvente primario.

El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1, y 3 a 6 no son concisas por cuanto los términos “primer mejorador de la penetración dérmica”, “segundo mejorador de la penetración dérmica” y “un solvente primario aprótico” son definiciones genéricas que no definen un compuesto o componente como tal. De igual manera señala que las reivindicaciones 11 a 13 son muy amplias y sugiere restringir el alcance de las reivindicaciones a preparaciones con componentes específicos.

Por último, sugiere definir las proporciones o porcentajes de los componentes de las preparaciones en términos de peso a volumen y sugiere eliminar las Reivindicaciones 18 y 19 ya que no son concisas al utilizar el término “que comprende además un segundo compuesto farmacéuticamente activo”.

b- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reclamada y atendiendo las sugerencias del Examinador, me permito llamar respetuosamente su atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de acuerdo con el punto 1 de este memorial, en el que se limitó drásticamente el alcance de la presente solicitud. En este sentido, el primer mejorador de la penetración dérmica se limita al grupo de terpenoides integrado por mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, 1-8 cineol o mezclas de los mismos; el segundo mejorador de la penetración dérmica se limita al xileno, d-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, decilalcohol, ácido oléico, o mezclas de los mismos y el solvente primario aprótico se selecciona de 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, o mezclas de los mismos.

Así las cosas, las preparaciones farmacéuticas aquí reclamadas se encuentran definidas por sus características técnicas esenciales, tal como se evidencia en el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Adicionalmente, atendiendo las sugerencias del Examinador, el término “aproximadamente”, fue retirado completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De igual manera, se especificaron concretamente los rangos inferior y superior de los componentes de las composiciones en porcentajes p/v y se eliminaron las reivindicaciones 18 y 19.

Con respecto a la objeción realizada a la reivindicación 6, me permito resaltar que la relación entre el primer y el segundo mejorador de la penetración se encuentra soportada en el segundo párrafo de la página 13 del capítulo descriptivo.

Por último, con respecto a la objeción realizada a las reivindicaciones 11 a 13, me permito aclarar que éstas hacen referencia a diferentes modalidades de la presente invención y responden al derecho del inventor de en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad y concisión, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente la materia reclamada.

5. a- El Examinador indica que las patentes WO0135883 (D1) y WO2005009510 (D2), afectan la novedad de las reivindicaciones 1, 2, 7 a 9, 11, 18 y 19.

El Examinador sostiene que D1 describe una formulación transdérmica anti-inflamatoria que comprende una mezcla de potenciadores de la permeación (página 14, línea 20), pirrolidonas (página 15, líneas 24 a 26), y flunixinina meglumina (página página 4, líneas 22 y 23). El Examinador concluye que todas las características esenciales de la presente invención están divulgadas por D1.

A su vez, D2 describe formulaciones para administración tópica o transdérmica que comprenden un primer y un segundo potenciador de la penetración (página 112, reivindicación 44), un vehículo farmacéuticamente aceptable (disolventes tales como acetona, dimetilformamida, polietilenglicol, etoxi-diglicol) y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un medicamento

3

(flunixinina y flunixinina meglumina párrafo 0078). El examinador concluye que todas las características esenciales de la presente invención están divulgadas en D2.

b- Para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención¹. El Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención².

D1 describe genéricamente sistemas de administración transdérmica de alcaloides analgésicos de especies de Aconitum. En particular, D1 da a conocer formulaciones transdérmicas que comprenden potenciadores de la penetración con un vehículo inerte. Sin embargo, no describe formulaciones líquidas transdérmicas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de flunixinina o sus sales, un primer y un segundo potenciador de la penetración y un disolvente aprótico tal como se reivindica en la presente solicitud.

Si bien D1 menciona la flunixinina como principio activo de las formulaciones allí divulgadas, la describe como un agente no narcótico **adicional** al alcaloide de Aconitum; es decir, debe estar presente junto con el alcaloide en la formulación. Dada esta diferencia, D1 no revela composiciones idénticas con los mismos elementos de las preparaciones transdérmicas aquí reivindicadas y por ende no destruyen su novedad.

Por su parte, D2 divulga diferentes métodos, entre ellos el INSIGHT, para llevar a cabo experimentación de alto rendimiento para identificar mezclas efectivas de potenciadores de penetración químicos. Describe composiciones que comprenden un primer y un segundo potenciador de la penetración química con una alta capacidad para aumentar la permeabilidad de la piel y con un bajo potencial de irritación. Sin embargo D2 no revela explícitamente preparaciones líquidas transdérmicas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de flunixinina o sus sales aceptables, un primer y un segundo potenciador de la penetración y un disolvente aprótico.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que nada en el arte previo citado por el Examinador divulga específica e inequívocamente una composición líquida transdérmica que comprende flunixinina o sus sales farmacéuticamente aceptables, un primer y un segundo potenciador de la penetración y un disolvente aprótico, por lo que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedosa.

6. a- El Examinador señala que D1, D2, y las patentes US20030175531 (D3) y JP11222443 (D4), afectan a la actividad inventiva de la presente invención.

Indica que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y la formulación de D1 consiste en que éste no divulga las proporciones de cada uno de los potenciadores de la penetración dérmica. De otro lado señala que D2 describe una formulación farmacéutica que comprende una combinación de potenciadores de la penetración (página 9, párrafo 0022; página 112, reivindicación 44) que se diferencia de la invención en que D2 no divulga las proporciones de cada uno de los potenciadores de la penetración dérmica.

Adicionalmente, menciona que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3, y la formulación D3 consiste en que éste describe específicamente la primera penetración dérmica de 2 a 20% y no describe la flunixinina como ingrediente activo de la formulación. El efecto que se consigue mediante la inclusión de la primera penetración dérmica en un porcentaje entre 2 y 20% es útil para acelerar la administración de la preparación de flunixinina en animales.

Menciona que D3 describe una formulación farmacéutica anti-inflamatoria para uso tópico (página 1, párrafo 0007, páginas 2 y 3, tablas 1 y 2, los ejemplos 1 a 4) y D4 da a conocer una preparación de absorción percutánea farmacéutica que comprende dos potenciadores de la penetración dérmica (página 2, párrafo 0001; página 3, párrafos 0007 a 0010), ambas se diferencian de la presente invención en que en que no describen la flunixinina como ingrediente activo de la formulación.

El Examinador concluye que cualquier experto en la materia habría modificado las proporciones descritas en el documento D3 de acuerdo con D4, y las incluiría en las composiciones descritas en D1 y D2, utilizando flunixinina como ingrediente activo, razón por la cual las preparaciones reivindicadas no tienen nivel inventivo.

b- Con el objeto de controvertir la anterior conclusión, empiezo por citar el estándar de nivel inventivo que establece el Manual Andino de Patentes: “para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse sino también que exista una “sugerencia o razón” tal que lleve a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de los documentos”³.

En este sentido, no es correcto, al momento de intentar desvirtuar el nivel inventivo, simplemente citar documentos aislados del estado de la técnica y combinarlos caprichosamente para llegar a la solución reclamada, como si de armar una colcha de retazos se tratara. El Examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención.

Dicho de otra manera, para desvirtuar la existencia de nivel inventivo, no es suficiente encontrar los diferentes elementos de la invención en diferentes documentos del estado de la técnica. Si fuese así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente ésta parecerá derivada de manera obvia la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud. El hecho es que nada se inventa de la nada, y por consiguiente siempre habrán elementos del estado de la técnica en toda la invención. El punto de análisis, pues, es determinar si el aporte inventivo no estaba ya sugerido o anticipado por el estado de la técnica.

Aplicando las anteriores reglas a este caso concreto, ninguno de los documentos citados por el Examinador, bien sea de manera individual o en su conjunto, sugieren las composiciones líquidas de flunixina aquí reclamadas ni le hubiesen permitido a una persona medianamente versada en la materia derivarlas de manera evidente.

El documento D1 describe composiciones de alcaloides analgésicos de especies de *Aconitum* que comprenden numerosos potenciadores de la penetración dérmica. Sin embargo, no describe formulaciones líquidas transdérmicas de flunixina ni menciona las proporciones en que deben incluirse los potenciadores de la penetración. Siguiendo las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia a lo sumo encuentra motivación para desarrollar

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. Sección 10.2, pag 78. Ejemplo 1.



formulaciones líquidas de alcaloides narcóticos a partir de extractos de plantas de *Aconitum*, pero en ningún aparte menciona cuales potenciadores de los allí listados funcionarían adecuadamente con la flunixinina, y mucho menos en qué proporción debían incluirse en la formulación.

D2 divulga métodos tales como el INSIGHT para realizar experimentación de alto rendimiento para identificar mezclas efectivas de potenciadores de penetración químicos. Si bien se mencionan las ventajas de los potenciadores de la penetración dérmica para aumentar la permeabilidad de la piel, no sugiere incluir específicamente terpenoides y ésteres de ácidos grasos o de propilenglicol como potenciadores de la penetración ni sus proporciones en preparaciones líquidas de flunixinina.

Es más, de acuerdo a lo mencionado en D2, son muy pocas las moléculas fisiológicamente compatibles que tienen la capacidad de generar un aumento significativo de la penetración dérmica (párrafo [0009]) en formulaciones líquidas. Es decir, encontrar una combinación adecuada de compuestos fisiológicamente compatibles que generen un aumento en la permeabilidad, no es tarea fácil. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en D2 una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de combinaciones de potenciadores de la penetración dérmica con propiedades mejoradas, pero jamás las combinaciones y proporciones específicamente reclamadas en esta solicitud.

El documento D3 enseña un parche hidrofóbico para implantación tópica de un analgésico anti-inflamatorio (Diclofenaco Sódico) que contiene un adhesivo sensible a la presión (PSA), pirrolidona o un derivado del mismo, un éster de alcohol polihidroxilado de ácido graso y un ácido orgánico. Esta forma farmacéutica y su mecanismo de liberación del principio activo es completamente diferente a las formas farmacéuticas líquidas de la presente invención, por lo tanto no habría ninguna razón para que una persona medianamente versada en la materia considere a D3 como un documento relevante para derivar de manera evidente las formulaciones líquidas aquí reivindicadas.

De manera similar, D4 describe de manera general el fomento de la absorción percutánea de composiciones que comprenden mentol y pirrolidona, pero no menciona específicamente proporciones adecuadas para mejorar la penetración, ni su utilidad en formulaciones líquidas de flunixinina, por lo que muy difícilmente lo hubiera considerado de utilidad. En este sentido, de nuevo, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación a partir de D4 para

seleccionar potenciadores de la penetración dérmica para formulaciones líquidas de flunixinina y mucho menos, en las proporciones aquí mencionadas.

Adicionalmente, en aras de refutar los argumentos esbozados por el Examinador en contra del nivel inventivo de la presente invención, cito nuevamente el Manual Andino de Patentes, que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo⁴, al tiempo que señala que una selección específica es inventiva si exhibe un efecto o propiedad técnica no descrita en el arte anterior y que además es inesperada.⁵

En este caso concreto, el capítulo descriptivo de la solicitud (Ejemplos 2, 4, 6, 7 y 9) muestra los perfiles farmacocinéticos y la eficacia de las composiciones transdérmicas de la presente invención, demostrando ventajas y resultados inesperados que constituyen indicios de existencia de nivel inventivo.

El ejemplo 6 demuestra que la combinación del primer y segundo potenciador de la penetración dérmica de la invención provee un incremento sinérgico de la biodisponibilidad sistémica de flunixinina (el sinergismo es un efecto, por antonomasia, inesperado). Por su parte, los ejemplos 2 y 4 demuestran que el perfil farmacocinético en animales de las formulaciones de la invención es similar a los de las dosificaciones comercialmente disponibles IV, IM y SC de Banamine® a 2,2 mg/Kg. Esta equivalencia es igualmente inesperada.

Así las cosas, es evidente que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado enseñanza o motivación alguna que lo llevara a derivar de manera evidente las composiciones líquidas transdérmicas de flunixinina o sus sales aceptables, junto con un primer y un segundo potenciador de la penetración y un solvente aprótico, y mucho menos lo llevaría a esperar, con alguna expectativa de éxito, que dichas composiciones pudieran generar de manera sorprendente un incremento sinérgico de la biodisponibilidad sistémica de flunixinina y una eficacia antipirética mejorada, por lo tanto las composiciones de la presente invención revisten nivel inventivo.

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 4.6.1.

⁵ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

10

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una preparación líquida transdérmica que comprende:
 - a) un primer y segundo mejorador de la penetración dérmica;
 - b) un solvente primario aprótico; y
 - c) una cantidad terapéuticamente efectiva de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde el primer mejorador de la penetración dérmica se selecciona del grupo de terpenoides integrado por mentol, alcanfor, d-limoneno, nerolidol, 1-8 cineol y mezclas de los mismos; el segundo mejorador de la penetración dérmica se selecciona de xileno, d-limoneno, miristato de isopropilo, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, ácido decanoico, decilalcohol, ácido oléico y mezclas de los mismos; y el solvente primario aprótico se selecciona de 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos.

2. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es flunixinina meglumina.

3. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde el primer mejorador de la penetración dérmica comprende desde el 2 hasta el 20% p/v de la preparación líquida transdérmica.

4. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 3, en donde el primer mejorador de la penetración dérmica comprende entre el 5% y el 15% p/v de la preparación líquida transdérmica.

5. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde el segundo mejorador de la penetración dérmica comprende entre el 2% y el 50% p/v de la preparación líquida transdérmica.

12

6. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde la relación primer mejorador de la penetración dérmica : segundo mejorador de la penetración dérmica está desde 4:1 hasta 1:4.
7. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde la preparación líquida transdérmica comprende desde el 1% hasta el 20% p/v de flunixinina.
8. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, en donde el solvente primario aprótico comprende desde el 5% hasta el 90% p/v de la preparación líquida transdérmica.
9. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 1, que comprende además un segundo vehículo o solvente que comprende hasta un 80% p/v de la preparación líquida transdérmica.
10. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 9, en donde el segundo vehículo o solvente es agua, etanol, isopropanol, 1,2-isopropanodiol, glicerina, bencil alcohol, dimetilisorbida, triacetina, propilenglicol, éteres de glicol, lactato de etilo y/o las mezclas de los mismos.
11. La preparación líquida transdérmica de la Reivindicación 10, en donde el éter de glicol está seleccionado del grupo integrado por monoetil éter de etilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, y/o monoetil éter de dipropilenglicol.
12. Una preparación líquida transdérmica según la Reivindicación 1, que comprende:
 - a) desde el 5% hasta el 15% p/v del primer mejorador de la penetración dérmica;
 - b) desde el 2% hasta el 50% p/v del segundo mejorador de la penetración dérmica;
 - c) desde el 5% hasta el 15% p/v de flunixinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en base al contenido de ácido libre de flunixinina;



- d) desde el 5% hasta el 90% p/v del solvente primario aprótico; y
- e) hasta un 80% p/v de un segundo vehículo o solvente.
