

P-4362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-134.491**

Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSIDAD DE CHILE y
LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de las sociedades UNIVERSIDAD DE CHILE y LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A., de acuerdo con la sustitución presentada junto a este memorial, domiciliadas en Santiago, Chile, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6280** notificado por fijación en lista el 31 de mayo de 2016, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título ya que éste hacía referencia al uso de la composición reclamada. De esta manera, el nuevo título que describe el objeto de la presente solicitud es: *“ANILLO VAGINAL QUE COMPRENDE COMO PRINCIPIO ACTIVO DHEA O DHEA SULFATO Y PVP-K30 COMO AGENTE MODULADOR DE LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO”*.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de tres (3) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

-
- 2.1 Como primera medida, se aclara que se modificó el capítulo reivindicatorio con el fin de mejorar la claridad de la materia reclamada. Además, no se incluyen las antiguas reivindicaciones 4 a 13.
 - 2.2 Se definió la composición reclamada en la antigua reivindicación 1 mediante sus ingredientes y correspondientes proporciones.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

- 4.1 Como primera medida, se aclara que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye las antiguas reivindicaciones 4 a 13. De esta manera, las objeciones realizadas a las antiguas reivindicaciones 9 a 13 las cuales eran relativas al uso de la composición reclamada y a las antiguas reivindicaciones 4 a 6 que incluían resultados a alcanzar, han sido subsanadas.
- 4.2 Adicionalmente, se aclara que se han incluido las proporciones específicas, valores en porcentaje en peso, de los ingredientes de la composición en la antigua reivindicación 1, de manera que la composición reclamada es definida apropiadamente. Para ello, se incluyeron en la reivindicación 1 las características técnicas descritas en las antiguas reivindicaciones 7 y 8. Cabe resaltar que dicha modificación está soportada en la información incluida en la descripción originalmente presentada, específicamente en las Tablas 1, 1ª y 3 (páginas 19, 20 y 23).

Por otra parte, se aclara que se incluyó en la reivindicación 1, la materia reclamada en la antigua reivindicación 4, de acuerdo con la información descrita en las páginas 27 a 29 y en las Figuras 1 a 3 de la descripción originalmente presentada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye tres (3) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 8 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US2009/0054383 (D1) y “*The Role of Excipients in the Control of Dehydroepiandrosterone Inclusion Complex Delivery*” citado como D2.

En este sentido, me permito indicar que 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*”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante presentar argumentos en contra de las declaraciones del examinador objetando el nivel inventivo de la presente invención. Para lo cual, son referenciados los siguientes documentos, los cuales se adjuntan al presente memorial:

- **DA1** → Mora PC1, Cirri M, Guenther S, Allolio B, Carli F, Mura P. *Enhancement of dehydroepiandrosterone solubility and bioavailability by ternary complexation with alpha-cyclodextrin and glycine*. J Pharm Sci. 2003 Nov; 92(11):2177-84; y
- **DA2** → WO 0037109-A2. “*Clathrates of dehydroepiandrosterone and corresponding pharmaceutical compositions*”.

Es así como el solicitante aclara que la presente invención consiste en un anillo vaginal de liberación sostenida que comprende como ingrediente activo DHEA o DHEA

sulfato y que contiene PVP K-30, excipiente capaz de incrementar la liberación del agente activo de forma sostenida en el tiempo.

En relación con los documentos citados por el examinador, cabe señalar que en la memoria descriptiva de D1 se mencionan formulaciones tales como supositorio y crema vaginal, las que comprenden, entre otros precursores de hormonas sexuales, DHEA o DHEA-sulfato. Por su parte, en el pliego de reivindicaciones se protege un método de tratamiento que consiste en administrar diariamente DHEA por vía vaginal, mencionándose entre otras formulaciones un anillo (reivindicaciones 19 y 20 de D1) que no se encuentra ejemplificado en la memoria descriptiva, donde sólo de manera general y para aludir al estado del arte, se menciona un anillo y su uso para administrar por vía vaginal E2, entre otras hormonas, (párrafos [0025], [0027] y [0034]).

En cuanto al documento D2, éste analiza el efecto de una mezcla de excipientes sobre la liberación de DHEA a partir de formulaciones que comprenden DHEA en forma de un complejo de inclusión con alfa-ciclodextrina (c-DHEA, ver DA2). Este complejo tiene una solubilidad 200% mayor que el DHEA libre y es un 40% más soluble que el complejo binario (DHEA con ciclodextrina) (ver DA1). Es decir, las formulaciones analizadas en D2, comprenden c-DHEA y una mezcla de al menos dos excipientes, entre los que se encuentran Kollidon PK30 (PVP) y Methocel K4M. Adicionalmente, el documento D2 en la Figura 2, muestra el porcentaje de liberación durante 210 min, de DHEA desde comprimidos que comprenden c-DHEA y distintas proporciones de Kollidon PK30 y Methocel K4M. De los resultados obtenidos, se desprende que los comprimidos que contienen una mayor cantidad de Kollidon PK30 respecto de Methocel® K4M, liberan más rápido DHEA (Aw y Ad) en comparación con las formulaciones que comprenden una menor cantidad de Kollidon PK30 respecto de Methocel® K4M, lo que significa que la liberación de DHEA se hace más lenta cuando el contenido de PVP se reduce respecto al Methocel K4M (Bw, Bd, Cw y Cd).

Como se mencionó anteriormente, en D2 las formulaciones comprenden c-DHEA y la combinación de al menos dos excipientes Kollidon PK30 y Methocel® K4M. En la presente invención, en cambio, los anillos comprenden DHEA libre y PVP-K30 por lo que los resultados expuestos en D2 no son extrapolables a la invención. Sin embargo, si aun así se hiciera, se esperaría que la incorporación de PVP-K30 en la formulación, indujera una más rápida liberación de DHEA, que la de anillos sin PVP K-30. No obstante, en la presente invención se observa que los anillos con PVP K-30 alcanzan una liberación de DHEA incrementada respecto a los anillos sin PVP K-30, y que dicha liberación es sostenida en el tiempo, sin aumentar la pendiente de la curva de liberación (Figuras 1, 2, 3 y 7 de la presente invención), es decir, no se observó en presencia de PVP K-30 una liberación inicial alta y luego un descenso sostenido de la cantidad liberada de DHEA, desde el anillo vaginal.

Por otra parte, en D2 no se analizó en ningún momento el efecto de PVP K-30 como único excipiente sobre la liberación de c-DHEA, ni menos sobre la de DHEA libre, por lo que no existen antecedentes divulgados en D2 a partir de los cuales se pueda establecer que la presencia de PVP K-30 como único excipiente pudiera inducir una liberación de DHEA aumentada y prolongada en el tiempo.

De este modo, con los antecedentes descritos en D2, un experto en la materia no se vería motivado a utilizar PVP para modificar la liberación de DHEA o DHEA sulfato desde anillos vaginales (ambos APIs sin complejar), a fin de obtener una liberación de la hormona sostenida en el tiempo.

Como se mencionó anteriormente, el anillo vaginal de la presente invención comprende, DHEA o DHEA-S y PVP K-30 como único modulador de la liberación del agente activo, donde la hormona se libera de manera sostenida.

Además, la presente invención en las Figuras 1, 2 y 3 muestra que los anillos que contienen PVP K-30 (10%, 15%, o 20%) presentaron una liberación de DHEA mayor y sostenida durante al menos 90 días, comparada con la liberación observada en los anillos sin PVP-K-30. La cantidad de DHEA liberada permanece constante entre los días 30 a 90, manteniéndose en 15 mg y 18 mg en los anillos que contienen 2 g de DHEA y 10% PVP K-30 o 15% PVP K-30, respectivamente (Figura 1). Una situación similar se observó en los anillos que comprenden 1,0 g de DHEA (Figura 2), donde la liberación de la hormona desde los anillos que contienen 10% o 15% PVP K-30 se mantuvo constante entre los días 30 a 90 siendo aproximadamente de 13 mg y 16 mg, respectivamente. En cambio en los anillos sin PVP K-30, la liberación entre los días 30 y 90 disminuyó a aproximadamente la mitad, desde 8 mg hasta alrededor de 4 mg. A su vez, los anillos que contenían 0.5 g de DHEA y 15% o 20% PVP K-30, liberaron entre los días 30 y 90, aproximadamente 14 mg de DHEA (Figura 3).

Adicionalmente, la cantidad de principio activo liberada aumenta a medida que se incrementa la concentración de PVP K-30 en el anillo (Figuras 2 y 3 de la presente invención), de tal forma que aquellos anillos con 2,5 g de DHEA, presentaron una liberación promedio de DHEA, entre los días 31 al 90 de 17,5 mg, 14,7 mg y 9,3 mg en presencia de 15%; 10% y 5% de PVP K-30, respectivamente, (Figura 6, barras blancas de la presente solicitud).

En resumen, un anillo de las características antes descritas no es posible derivarlo de forma obvia a partir de lo divulgado en los documentos D1 y D2, ya que ninguno de los documentos citados define un anillo vaginal que comprende DHEA ni tampoco que la liberación de DHEA sea modulado con el uso de PVP K-30, como único excipiente, de forma de lograr una liberación sostenida de DHEA. Del mismo modo, la

sola combinación de los documentos D1 y D2 no le permitirían a un experto en la materia llegar a la solución propuesta en la presente invención. Por lo tanto, la presente invención posee nivel inventivo sobre los documentos citados por el examinador.

De esta manera, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 no mencionan o sugieren, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas por el solicitante, no es posible afirmar que la invención hubiera podido haber sido derivada en forma obvia a partir de los mismos.

Considerando lo anterior, es claro que las nuevas reivindicaciones 1 a 3 cumplen con el requisito de nivel inventivo, tal como se define en el artículo 18 de la Decisión 486 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Documento de sustitución de poder de SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ a mí.
- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por tres (3) reivindicaciones.
- Documento DA1: Mora PC1, Cirri M, Guenther S, Allolio B, Carli F, Mura P. *Enhancement of dehydroepiandrosterone solubility and bioavailability by ternary complexation with alpha-cyclodextrin and glycine*. J Pharm Sci. 2003 Nov; 92(11):2177-84.
- Documento DA2: WO 0037109-A2. *“Clathrates of dehydroepiandrosterone and corresponding pharmaceutical compositions”*.