

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2016/0001610**

Solicitud de Patente de Invención titulada: *"Formulaciones tópicas de heparina"*.

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals Limited

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 17382. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador y Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

1.1 Modificaciones la capítulo reivindicatorio.

Inicialmente, de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 y con el fin de atender a las objeciones presentadas por este Despacho en su oficio N° 17382, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 7 reivindicaciones en donde se limita y se precisa mejor la invención.

Específicamente, la reivindicación 1 ha sido de nuevo limitada al incluir como característica esencial *"más del 45% v/v de un vehículo miscible en agua seleccionado del grupo que consiste de propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos"*: el

sustento para esta limitación se halla en los soportes para estas correcciones se describen en la descripción original divulgada en la memoria descriptiva en la página 13, líneas 19 - 28.

1.2 Claridad de las reivindicaciones 1-6 y 10-12.

El examinador afirma que: *"Las reivindicaciones 1-6 y 10-12 no son concisas, toda vez que las definiciones como sales farmacéuticamente aceptables y alcoholes de cadena media conducen a obtener un sinnúmero de formulaciones posibles, en donde todas no se encuentran comprendidas dentro del objeto de la solicitud. Por lo tanto, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización de los ingredientes y proporciones que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados."* Para lo que el examinador da un cuadro con lo que a su parecer es el sustento y sugiere modificar.

Frente a lo anterior, el solicitante desea aclarar que la formulación tópica de sal de heparina como se reivindica en la presente invención cubre el intervalo de sal de heparina de 50 IU/ml a 2500 IU/ml. Dichos intervalos de sal de heparina están debidamente soportados en la memoria descriptiva, así como también se ejemplifican (véase el Anexo A - Ejemplo N° 10 - 12 de la formulación de sal de heparina que cubre el intervalo de 2500 UI/ml). Considerando la solubilidad de la sal de heparina, es claro para una persona experta en la técnica que también será factible solubilizar la proporción de sal de heparina por debajo de 1000 UI/ml.

Además, es pertinente observar que el intervalo de 50 a 2500 UI/ml es un intervalo terapéutico de sal de heparina y la invención no se encuentra en el intervalo/proporción de la sal de heparina. La presente invención se encuentra en el sistema portador de la sal de heparina que no solo mantiene toda el rango de sal de heparina 50 a 2.500 UI/ml en estado solubilizado, sino que también asegura que se logre una penetración transdérmica máxima a pesar de una proporción muy baja de agua en la formulación.

De manera similar, con respecto a la cantidad de alcohol usado en la presente formulación de sales de heparina que es de 10-30% v/v, es importante notar que intervalos de etanol mayores al 10% comprendido en la formulación de heparina están bien soportados por ejemplo, en el ejemplo No. 8 con 12,5% de etanol y en el Ejemplo No. 12 con 15% de

etanol (véase en el anexo A). Dicho intervalo está incluido en la actual reivindicación 1, en el alcohol se caracteriza por ser de un alcohol de cadena inferior (de C1-C5).

Por todo lo anterior, el solicitante respetuosamente afirma que todas las definiciones y rangos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio están plenamente soportadas por la descripción y los ejemplos, correspondiendo de esta manera a una razonable generalización de la materia divulgada.

1.3 Novedad

El examinador reconoce la novedad de la presente solicitud, por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

1.4 Nivel Inventivo

El examinador cita los documentos: “*Penetration enhancer effects on in vitro of heparin sodium percutaneous absorption salt*” (**D1**) y WO2011138265 “*Topical pharmaceutical composition comprising heparin*” (**D2**) como documentos que anticipan el objeto de la solicitud.

El examinador menciona que la forma de dosificación descrita en D1 difiere de la invención reivindicada solo por las cantidades de heparina sódica entre 50 a 2500 UI/ml. También afirma que D2 ya describe una composición en forma de solución en la que la concentración de heparina es 2400 UI/ml.

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador afirma que la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la suficiente motivación de incluir en la formulación revelada en el documento D1 heparina sódica en una concentración terapéuticamente aceptable de acuerdo con los divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo tanto, la actual reivindicación 1 y sus dependientes carecerían de nivel inventivo.

Frente a las objeciones del examinador, el solicitante respetuosamente afirma que las enseñanzas de las referencias citadas **D1** y **D2** se deben considerar como un todo en lugar de sólo limitarse a señalar la única diferencia referente a la cantidad de heparina sódica.

De esta manera podemos observar que **D1** muestra los efectos de los potenciadores de la penetración tales como Azona, N-metilpirrolidona, propilenglicol y ácido oleico en la absorción percutánea de sal sódica de heparina. D1 describe el uso de alcohol solo para solubilizar el potenciador de la penetración Azona (página 173, columna izquierda, líneas 13-15), y no usándolo como ingrediente esencial.

Se describe claramente en D1 en la página N ° 173, columna izquierda, líneas 15-21 que, cuando se aplicó una solución que contiene etanol: agua (50:50) a la piel, no se encontraron diferencias significativas en el flujo de heparina en comparación con la solución acuosa (es decir, 100% de agua). Por lo tanto, D1 enseña que el etanol no tiene ningún papel significativo para aumentar el flujo de heparina. La enseñanza de D1 también sugiere que no se aumenta la concentración de propilenglicol por encima del 20% para mejorar la penetración de la sal de heparina (Página No. 174, Columna derecha, líneas 3-6).

En contraste, la presente invención describe y ejemplifica el uso de 10 a 30% de alcohol como potenciador de la penetración de sal de heparina y también recomienda el uso de disolvente miscible en agua que incluye propilenglicol en una proporción siempre > 45% de la formulación.

Por su parte, D2 muestra la formulación farmacéutica tópica de solución de heparina, en la que al menos un éster de polioxialquileo de un ácido graso de hidroxilado (tensioactivo no iónico) se usa como ingrediente esencial. El sistema disolvente adoptado por la presente invención es distinto de las enseñanzas de D2.

Por el contrario, la presente invención reivindica la formulación de sal de heparina que comprende un sistema disolvente distinto al descrito en la técnica anterior D1 y D2. Dicho sistema disolvente comprende una cantidad de vehículo miscible en agua siempre superior a la cantidad de agua. Además, el vehículo miscible en agua se utiliza en una proporción siempre superior al 45% y se selecciona de "un grupo que consiste en propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol y mezclas de estos".

Por lo tanto, a diferencia de D1 y D2, la presente invención proporciona una excelente penetración transdérmica usando un sistema disolvente que está alejado de las enseñanzas de D1 y D2. También a diferencia de D2 en donde para alcanzar una alta concentración de sal de heparina, se usa una proporción muy alta de agua, la formulación de la presente invención logra la concentración y penetración deseadas al limitar la proporción de agua a "menos de o igual a 30% v/v de agua".

Con el fin de demostrar y esclarecer las anteriores afirmaciones, el solicitante ahora procede a analizar las técnicas anteriores citadas para sustentar la altura inventiva de la presente invención sobre las formulaciones divulgadas y enseñadas en las referencias citadas.

La referencia D1: (1992)

La referencia D1 divulga el estudio sobre el efecto en la absorción percutánea *in vitro* de la sal sódica de heparina. Los mejoradores de la penetración utilizados en dicho estudio son Azona, N-metilpirrolidona, propilenglicol (PG) y ácido oleico. Del resumen del artículo se desprende que los autores de D1 han concluido a favor de N-metilpirrolidona y Azona sobre otros potenciadores de la penetración. En principio, debe observarse que los autores de la referencia D1, la técnica anterior más cercana, han divulgado una única concentración de sal de heparina (1 mg/ml) solamente y no divulgan ni enseñan cómo llegar a la formulación de solución de alta concentración de sal de heparina.

La siguiente discusión establecerá claramente que el sistema disolvente adoptado por la formulación de la presente invención es claramente diferente del de D1 y, por lo tanto, no es obvio para una persona experta en la técnica llegar a las formulaciones reivindicadas en la presente solicitud incluso después de considerar la referencia D1 sola o en combinación con la(s) técnica(s) anterior(es) citada(s).

Debe indicarse que D1 divulga el uso de etanol como un solubilizante para Azona y, por lo tanto, en D1, el etanol se usa ÚNICAMENTE en las formulaciones que contienen Azona. (Ver la página 173, columna izquierda, líneas 13-15). Además, los autores de D1 van un paso adelante para evaluar categóricamente el efecto del etanol en la penetración transdérmica de la sal de heparina y concluyen explícitamente lo siguiente:

"No se encontró que el flujo de heparina de esta última solución (agua: etanol) difiera significativamente de la solución acuosa determinada" (ver la página 173, columna izquierda, líneas 15-21).

Con respecto al uso de etanol, las siguientes formulaciones divulgadas en la Tabla 2 (página 174) de D1 y los resultados del flujo, refuerzan los puntos indicados anteriormente:

Listada	PG	Azona	Etanol	H ₂ O	Flujo $\pm$ D.E.
3 ^{era}	20	5	55	20	0.163 $\pm$ 0.011
4 ^a	40	5	45	10	0.096 $\pm$ 0.006
5 ^a	60	5	25	10	0.086 $\pm$ 0.027
6 ^a	20	1	59	20	0.060 $\pm$ 0.014

Al comparar la sexta formulación con la quinta formulación, queda claro que a pesar del uso de una cantidad muy alta de etanol (59%), dado que la cantidad de azona utilizada es solo del 1%, el flujo es malo y se dispara significativamente (ver la 3^a formulación) cuando la cantidad de azona se incrementa al 5%. Sin embargo, incluso en esta (3^a) formulación, la cantidad de etanol utilizada es del 55% (mucho más alta que la recomendada por la presente invención). De los resultados de la 4^a y 5^a formulación se observa que, a pesar del uso del 5% de Azona, si la cantidad de alcohol se reduce por debajo del 55%, el flujo cae significativamente.

De lo anterior queda claro que, si el objetivo es lograr una mayor penetración de la sal de heparina de las soluciones tópicas, entonces la referencia D1 sugiere el uso de etanol solo como un solubilizante para Azona y no como un ingrediente esencial. Además, incluso si uno elige usar etanol en la formulación, la referencia D1 enseña que en una proporción baja de etanol (25% - 5^a formulación) el flujo transdérmico de heparina es pobre en comparación con las formulaciones con una alta proporción de etanol (45%, 55%).

En marcado contraste, las formulaciones de la presente invención usan etanol como ingrediente esencial independientemente del uso de cualquier potenciador de penetración adicional tal como Azona. Además, yendo en contra de las enseñanzas de D1, las presentes formulaciones proporcionan de forma muy sorprendente una penetración transdérmica excelente usando alcohol (tal como etanol) en el intervalo de 10 a 30% v/v SOLAMENTE.

Además, la siguiente declaración en la página 174 de D1 es importante:

"Dado que la incorporación de PG influye sinérgicamente en la efectividad de Azona, preparamos un 5% de Azona que contiene varios porcentajes de PG (20, 40, 60 - 3ra, 4ta y 5ta formulaciones en la tabla anterior). Como puede verse en la Fig. 1, se observó un efecto sinérgico solo para la solución que contiene 20% de PG; una concentración óptima de PG para aumentar la eficacia de Azona ya ha sido notada por otros (Pribrosky et al 1987). Probablemente, una concentración de PG por encima del 20% produce una disminución en la actividad termodinámica y desfavorece el reparto de heparina en la piel. En cualquier caso, el efecto sinérgico de PG no fue pronunciado como se esperaba con base en los datos obtenidos con la técnica de pretratamiento.

Lo anterior establece claramente que, siguiendo el conocimiento general común, la referencia D1 recomienda usar PG en una proporción de hasta 20% solamente. Se continúa declarando y demostrando explícitamente que más allá del 20%, el uso de PG reducirá el reparto de heparina en la piel. Esto puede verse en la tabla 2 de D1 en la que el flujo de todas las formulaciones con propilenglicol en una proporción superior al 20% es consistentemente pobre.

El solicitante presenta respetuosamente una lista de formulaciones relevantes que indican las enseñanzas de D1 con respecto al uso de PG:

Listado	PG	Azona	Etanol	H ₂ O	Flujo $\pm$ D.E.
1 st	-	-	-	100	0.034 $\pm$ 0.010
8 th	20	-	-	80	0.039 $\pm$ 0.007
9 th	40	-	-	60	0.032 $\pm$ 0.015

La simple lectura de los resultados de las formulaciones anteriores muestra que los autores de D1 han demostrado que cuando la proporción de PG aumenta más allá del 20% (novena formulación), el flujo transdérmico de heparina comienza cayendo a un nivel incluso más bajo que el de la composición que contiene 100% de agua. Esto desanima a una persona experta en la técnica a contemplar formulaciones con una proporción de PG superior al 20%. Lo anterior, además, aclara que la quinta formulación en la que PG se divulga en una

proporción del 60% de aumento en el flujo se debe al uso de otro potenciador de la penetración-Azona.

Por lo tanto, si uno sigue las enseñanzas de la Referencia D1, para mejorar la penetración del fármaco, una persona experta en la técnica nunca intentaría usar PG en una proporción superior al 20% esto también cuando un potenciador adicional de la penetración como Azona es simplemente un ingrediente opcional. Mientras que, los presentes inventores han adoptado un camino diametralmente opuesto a D1 y más sorprendentemente proporcionado una excelente penetración transdérmica a pesar del uso de una proporción muy alta (no menor que 45% - Ver página 8 líneas 12-14 de la presente solicitud) de solvente no volátil tal como PG. Es por esto que el solicitante ha decidido incluir la limitación de la proporción mínima de vehículos miscibles en agua en el capítulo reivindicatorio modificado.

Lo anterior establece que todo el sistema de vehículo/disolvente previsto por los inventores de la presente solicitud está totalmente en contra de las enseñanzas explícitas de la referencia D1. Esto claramente, le otorga nivel inventivo a la presente invención.

La discusión anterior deja en claro que la proporción en la cual se encuentra que los componentes de la presente invención proporcionan una penetración mejorada está totalmente en contra de las enseñanzas de la(s) técnica(s) anterior(es). En especial, los autores de D1 han concluido explícitamente basándose en estos resultados que la proporción óptima de PG encontrada para mejorar la penetración de la sal de heparina es solo del 20% y que se encuentra que una mayor PG afecta adversamente la penetración de dicho fármaco.

En vista de tal declaración por los autores de D1, mucho menos la motivación, una persona experta en la técnica está de hecho desanimada de seleccionar la quinta formulación tal como se divulgó en la Tabla 1 de D2 y aún esperar una penetración transdérmica potenciada de la sal de heparina en el rango de 50 a 2500 UI, con respecto a las formulaciones conocidas en la técnica que incluyen las que usan potenciadores de la penetración en combinación con agua.

En vista de lo anterior, el solicitante respetuosamente considera que las formulaciones divulgadas en la presente solicitud, consideradas solas o en combinación con cualquiera de las técnicas anteriores citadas, son novedosas e inventivas.

La referencia D2: (2011)

La referencia D2 se refiere a la composición tópica de heparina, en la que al menos un éster de polioxialquileo de un ácido graso de hidroxilo (un tipo de tensoactivo no iónico) se usa como un ingrediente esencial en la composición. El solicitante respetuosamente considera que, aunque la referencia D2 describe soluciones de heparina de alta concentración (2400 UI/ml), el camino adoptado por los inventores de D2 es diferente del de la presente invención.

Los inventores de D2 han sostenido que las soluciones acuosas de heparina superan varias desventajas de las formulaciones liposomales y en gel de heparina (ver página 4 líneas 18-28; página 5, líneas 1-3, y página 5, líneas 18-27; página 6, Líneas 1-9).

De manera similar, los presentes inventores también han divulgado en la memoria descriptiva tal como se ha presentado que existen varias desventajas asociadas con los geles y los liposomas (ver la página 2, líneas 30-34; página 3, líneas 21-24).

El presente solicitante ha observado en la memoria descriptiva tal como se ha presentado que muchos de los inventores han intentado proporcionar la dosis recomendada de sal de heparina (50 a 2500 UI /ml) en las formulaciones tópicas, proporcionando soluciones predominantemente acuosas con o sin el uso de potenciadores de penetración específicos y/o tensoactivos. (Ver página 3, líneas 25 a 29 de la presente descripción tal como se presentó).

Sin embargo, para superar el inconveniente de las versiones anteriores de las formulaciones de heparina, la solución proporcionada por los presentes inventores es claramente diferente de la adoptada por los inventores de D2. Dicha referencia ha recomendado el uso de un ingrediente específico de éster de Polioxialquileo de un ácido graso hidroxílico [Un tensoactivo no iónico tal como ésteres de polioxietileno del ácido 12-hidroxiesteárico (Solutol HS 15)] Por lo tanto, si el objetivo es mejorar las formulaciones tópicas de sales de heparina conocidas en la técnica, siguiendo las enseñanzas de la referencia D2, nunca se trataría de eliminar el uso de tensoactivos tales como el éster de polioxialquileo de un ácido graso de hidroxilo como el ingrediente esencial de la invención.

Lo que es más, una mera lectura de las formulaciones ejemplificadas en la referencia D2 indica que las formulaciones de dicha referencia son predominantemente de naturaleza acuosa. Las fórmulas divulgadas en la referencia D2 junto con sus viscosidades medidas a 25 °C en nuestro laboratorio se resumen a continuación a modo de referencia rápida:

Ingredientes	Solución A (Ejemplo 2)	Solución B (Ejemplo 3)	Solución C (Ejemplo 4)
Heparina Sódica	2400 IU/ml	2400 IU/ml	2400 IU/ml
Hidroxiestearato macrogol 15	65 gm (10%)	65 gm (10%)	65 gm (10%)
96% Etanol	140 ml (21.5%)	-	-
Isopropanol	-	140 ml (21.5%)	-
Solución Amortiguadora	29 ml (4.5 %)	29 ml (4.5 %)	29 ml (4.5 %)
Agua	q.s. 650 ml (~66 % v/v)	q.s. 650 ml (~68 % v/v)	q.s. 650 ml (~84 % v/v)
Viscosidad (25°C)	3.81 mPa.s	4.43 mPa.s	2.09 mPa.s

Lo siguiente debe observarse en la tabla anterior:

- La referencia D2 enseña el uso de éster de polioxialquileo de un ácido graso de hidroxilo (por ejemplo, hidroxiestearato macrogol 15) como ingrediente esencial.
- Los resultados revelados en la tabla 1 de D2 establecen que en las formulaciones de D2, la presencia de alcohol (ya sea etanol o isopropanol) no es obligatoria ya que las soluciones B y C se comportan de manera similar a la Solución A (Ver línea 13-14 en la página 14 de D2).
- La proporción de agua utilizada en la formulación de D2 es muy superior al 50%, lo que hace que las formulaciones predominantemente sean acuosas.
- Esta viscosidad de las formulaciones de D2 está en el rango de 2 a 5 mPa.s a 25 °C.

Por el contrario, las formulaciones de la presente invención proporcionan más sorprendentemente soluciones tópicas mejoradas de sal de heparina al ir en contra de las enseñanzas de D2 sin usar ningún tensioactivo como ingrediente esencial **y al limitar el uso de agua a una proporción de 10 a 30% solamente**. Debe observarse que la viscosidad de las formulaciones de la presente invención (10 a 50 Cps = m.Pa.s) es muy superior a la de las formulaciones de D2, por lo tanto, las presentes formulaciones proporcionan un beneficio adicional de evitar la escorrentía durante la administración. Es más, las formulaciones de la presente invención usan alcohol de cadena inferior como ingrediente esencial y también usan disolvente(s) no volátiles tales como propilenglicol, glicofurol, polietilenglicol en una proporción siempre más alta que la del agua. El uso de tal disolvente no volátil ni siquiera está contemplado por los inventores de D2.

Lo anterior deja en claro que, con base en las enseñanzas de la referencia D2, no es obvio para una persona experta en la técnica llegar a las formulaciones de la presente invención. Por lo tanto, en vista de D2 considerado solo o en combinación con cualquier otro documento de la técnica anterior, las formulaciones de la presente solicitud son inventivas.

Lo anterior establece, claramente, que en D2 considerado solo o en combinación con D1, no hay motivación o enseñanza para una persona experta en la técnica de desarrollar, en primer lugar, formulaciones de la presente invención que hayan adoptado el camino desaconsejado por dichas referencias.

Una tabla que resume las características clave de la presente invención:

Características clave de la presente invención	D1	D2
Tipo de formulación - Solución (Viscosidad 10 a 50 Cps)	Solución	Soluciones (Viscosidad 2-5 CPS)
Alta concentración de Sal de Heparina (50 a 2500 IU/ml)	No	2400 IU/ml Solamente
Tensioactivo usado SOLAMENTE como ingrediente opcional	No	No

Uso de Alcohol en una proporción de 10 a 30% como un ingrediente esencial	No	No
Uso de disolvente No volátil tal como PG en una proporción mayor que la proporción de agua usada	Si*	No

*Sin embargo, estas formulaciones con una proporción de propilenglicol > 20% demuestran y se considera que tienen una penetración transdérmica pobre. Lo que es más D1, establece explícitamente que más del 20% del uso de Propilenglicol, no favorece el particionado de heparina en la piel.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas al pliego reivindicatorio así como los argumentos arriba expuestos, considero que la presente solicitud de patente no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que cumple también con el requisito de nivel inventivo.

2. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 9,861,655 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

Más aún, hacemos notar a su Despacho que los mismos documentos D1 y D2 fueron citados en la USPTO (Oficina de patentes Estadounidense) y el examinador estadounidense después de analizar los argumentos arriba mencionados así como el pliego reivindicatorio que ahora se presenta en esta solicitud colombiana, encontró que la formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de heparina reivindicada cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo y por lo tanto, otorgó la patente.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA
C.C. 80.416.654
TP. 80677

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado comprendido por 12 reivindicaciones.
- Anexo A (Formulación ejemplificada de heparina QPS)
- Anexo B (copia de las reivindicaciones otorgadas en la USPTO US 9,861,655)
- Pago de examen de patentabilidad