

SEÑOR DIRECTOR
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	13196006
	Oficio No.:	3520
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS SENOSIAIN S.A DE C.V**, doy respuesta al **Oficio No. 3520**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *"Oral pharmaceutical composition for use in respiratory diseases"* (WO2010094996), identificado de ahora en adelante como D1, y *"Pharmaceutical formulation"* (WO2010021607), identificado de ahora en adelante como D3.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

2.1. Antes de abordar las observaciones formuladas en el oficio No. 3520, el Solicitante se permite explicar brevemente el problema técnico que la invención reclamada resuelve.

2.2. Para diseñar una composición conteniendo el antihistamínico loratadina o desloratadina y montelukast, la persona experta en la materia podría empezar con la forma farmacéutica de tabletas. No es sino hasta la evaluación de los perfiles de liberación de las tabletas (Ejemplo 1 de la presente solicitud), que el Solicitante detectó que la composición en tabletas resultaba en un bajo porcentaje de disolución del antihistamínico.

2.3. Antes de la invención, se desconocía la razón por la cual el antihistamínico tenía un bajo porcentaje de disolución en la tableta que también contiene montelukast. De hecho, los documentos citados durante el examen de patentabilidad son incapaces de vislumbrar un problema de este tipo. El Solicitante fue descartando diferentes teorías (por ejemplo, que el desintegrante no era el adecuado, que el tamaño de partícula no era apropiado, etc.) hasta que se pudo detectar que la fuente del problema técnico de la baja solubilidad del antihistamínico era la competencia por el medio de disolución entre montelukast y loratadina.

2.4. El documento D3 divulga dos problemas técnicos que ocurren con los principios activos desloratadina y montelukast, que no corresponden al problema técnico que resuelve la

presente invención (competencia por el medio de disolución), sino que se refieren a una incompatibilidad entre principios activos (química) e inestabilidad (química y física) como se explica a continuación:

2.5. La desloratadina se degrada química y físicamente ante condiciones severas de temperatura y presión. Un pH ácido provoca degradación en su estructura y color. Por ello es necesario usar en formulaciones de desloratadina, una sal básica como carbonato, fosfato, silicato o sulfato de calcio, magnesio o aluminio (página 7 líneas 6 a 23 de D3), o bien un estabilizante como antioxidante o un compuesto orgánico que proporcione pH básico, un aminoácido, o un poliol (página 8 líneas 1-11 de D3).

2.6. El montelukast por su parte es muy sensible a la luz y al oxígeno. Se degrada durante la preparación de formulaciones que lo contienen, y también bajo condiciones de almacenamiento.

2.7. Cuando se combinan montelukast y desloratadina en una sola forma farmacéutica, existen problemas derivados de formular las sustancias activas juntas, además de los problemas de estabilidad de cada principio activo. El uso de excipientes ácidos como povidona, ácido esteárico, crospovidona y lactosa requeridos para formular montelukast, provocan la degradación de desloratadina. Por lo tanto, existe un problema de incompatibilidad entre ambas sustancias (página 8 líneas 24 a 30 de D3).

2.8. Entonces se trata de dos problemas que resuelve la invención de D3. Por un lado, el problema de estabilidad de montelukast (sensible a la luz y oxígeno) y desloratadina (sensible a excipientes ácidos), y, por otro lado, la incompatibilidad de ambas sustancias al momento de formularse, ya que montelukast requiere de ciertos excipientes que afectan a la desloratadina.

2.9. La manera en que D3 resuelve estos problemas es a través de un proceso donde se preformula desloratadina y montelukast por separado y se alimenta cada preformulación por separado en la máquina tableteadora (página 9 líneas 30-33 y página 10 líneas 1 a 7 de D3). Nótese que este tipo de solución definitivamente no resolvería el problema de competencia por el medio de disolución, pues no hay nada que impida que el montelukast se disuelva primero que el antihistamínico, y, por ende, la disolución del antihistamínico se verá afectada.

2.10. Resulta interesante destacar que, para lograr una formulación estable según D3, **se requiere agregar un agente estabilizante** acompañando a cada sustancia activa (página 10 líneas 33-34, página 11 líneas 10-16 de D3). La invención reclamada no requiere de agente(s) estabilizante(s), lo que constituye una diferencia adicional con respecto a D3.

2.11. D3 enseña que **tanto montelukast como desloratadina deben forzosamente preformularse con agentes estabilizantes**. Para eliminar a los agentes estabilizantes de la composición de D3, tendría que haber sugerencia para ello en D1. Sin embargo, D1 utiliza otro principio activo (fenilefrina) que no es incompatible con el antihistamínico. D1 en ningún

momento hace referencia a agentes estabilizantes, por ello no existe referencia alguna en D1 para eliminar dichos estabilizantes.

2.12. Nótese que D3 resuelve un problema distinto a través de una solución distinta a lo que se reclama actualmente. D3 resuelve el problema de **incompatibilidad e inestabilidad** de los principios activos. El problema de **inestabilidad e incompatibilidad** de las sustancias es diferente a la **competencia por el medio de disolución** que resuelve la invención reclamada. Específicamente, este problema de competencia por el medio de disolución se refiere a que, cuando se coloca loratadina y montelukast en una composición en tabletas, resultaba en un bajo porcentaje de disolución del antihistamínico. Evidentemente este problema no es identificado en D3.

2.13. Considerando las enseñanzas de D3, la persona normalmente versada en la materia entendería que para incorporar montelukast y desloratadina en la misma forma farmacéutica, se requiere a) preformularlos por separado; y b) agregar agente estabilizante a cada principio activo. Si dicha persona buscara una composición alternativa estable con desloratadina o loratadina y montelukast, considerando las enseñanzas de D1, probablemente podría pensar en incorporar los principios activos sobre diferentes capas dentro de la microesfera.

2.14. Sin embargo, tomando **de manera directa** las enseñanzas contenidas en el documento D1, la persona versada en la materia colocaría la loratadina en la capa interna, tal como está indicado en la composición de D1. Sin embargo, este arreglo no habría permitido resolver el problema técnico de incompatibilidad por el medio de disolución. Por el contrario, al encontrarse el montelukast en la capa externa, éste se disolvería primero, impidiendo la disolución del antihistamínico. Esto confirma que las enseñanzas contenidas en D1 se alejan de la solución propuesta en la presente invención.

2.15. Este problema no había sido detectado tal como se explicó anteriormente, ni por D1 ni por D3. D1 utiliza otros principios activos que no presentan competencia por el medio de disolución. D3 se enfoca en problemas de estabilidad e incompatibilidad, distintos del problema de disolución.

2.16. Por lo tanto, se confirma que la solución al problema técnico **no resulta obvia** de la divulgación de D3 en combinación con D1, y también se confirma que tanto D1 como D3 se alejan de la solución propuesta en la presente invención.

2.17. Es importante destacar que de conformidad con el estado de la técnica y aplicando los conocimientos técnicos, no se habría llegado a la invención reclamada. Cuando mucho, se habría obtenido una composición en microesferas con montelukast en la capa externa y loratadina en la capa interna.

2.18. Respetuosamente consideramos que sería un error pensar que los documentos D1 y D3 motivaron al experto en la materia a utilizar microesferas para resolver el problema de la

baja solubilidad de loratadina. No hay nada en D1 y D3 que permita detectar que el problema de la baja disolución del antihistamínico es por la misma acción de montelukast. De manera que no existen indicaciones en D1 y D3 que pudieran llevar a una persona con habilidad en la técnica a resolver el problema de solubilidad de loratadina en la forma que la presente invención lo resuelve.

2.19. Tal como lo señala el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, 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. Ninguno de los documentos D1 y D3 había reconocido el problema técnico de disolución de loratadina, ni mucho menos el origen de dicho problema. Nunca se había documentado en el arte previo un parámetro sobre el cual la persona normalmente versada en la materia pudiera trabajar para mejorar la solubilidad de loratadina cuando se encuentra en la misma composición que montelukast. Y es que la composición de D1 utiliza otro principio activo, fenilefrina, que no interfiere con la disolución del antihistamínico. A su vez, el documento D3 sugiere colocar ambos principios activos separados para evitar incompatibilidades, pero la competencia por el medio de disolución seguiría sin resolver porque ambos principios activos se disolverán al mismo tiempo.

2.20. Nos enfrentamos entonces al **descubrimiento de un problema técnico** no documentado previamente. Para resolver este problema técnico es necesario **determinar el origen del problema**. Definitivamente ninguno de los documentos D1 o D3 permitirían a una persona normalmente versada en la materia determinar el origen del problema de baja solubilidad del antihistamínico. Al no existir indicios sobre el origen del problema de solubilidad de la loratadina, tampoco existe sugerencia sobre cómo resolver dicho problema.

2.21. El hecho de que las composiciones divulgadas en D1 y D3 tengan similitudes con respecto a la composición reclamada, no quiere decir que los documentos D1 y D3 tengan alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico. Por el contrario, la indicación contenida en los documentos D1 y D3 versa sobre otro tipo de variables (en un caso, el control de la liberación, y en otro caso, la inestabilidad de los principios activos). No existe indicación alguna en D1 y D3 sobre cómo resolver el problema técnico asociado a la baja solubilidad de loratadina.

2.22. El Examinador considera que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar la composición de D3 incluyendo un núcleo inerte como base para recubrirlo con capas que contienen los principios activos tal y como lo sugiere el documento D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1. Al respecto, se desea aclarar que este tipo de análisis en retrospectiva resulta lógico una vez que se conoce la invención, pero en

la realidad es necesario situarse en el momento de la realización de la invención, cuando no se conocía el problema técnico, ni el origen de dicho problema técnico, ni la solución.

2.23. Cuando la persona versada en la materia encuentra el documento D1, dicha persona solamente podría reconocer que éste divulga una composición efectiva para retardar la liberación de uno de los fármacos. De igual manera, cuando la persona versada en la materia encuentra el documento D3, solamente resulta evidente que la composición allí divulgada es estable porque se formularon por separado los principios activos. De modo que la persona normalmente versada en la materia no podría vislumbrar de manera obvia o evidente en la descripción de D1 ó D3 una solución al problema de bajo porcentaje de disolución del antihistamínico.

2.24. Es importante considerar que para la evaluación del nivel inventivo es esencial determinar si existe **motivación** para elegir una solución particular al problema técnico. En este sentido, no es suficiente que una persona normalmente versada en la materia **pueda** modificar una composición previamente divulgada, sino que el arte previo **debe sugerir** a dicha persona a hacer dichos cambios, con base en motivación para ello. El solicitante respetuosamente considera que tal motivación no existe.

2.25. También consideramos pertinente aclarar que una invención patentable puede yacer en el descubrimiento de la fuente de un problema, aun cuando el remedio a dicho problema pueda ser obvio una vez que el origen del problema ha sido identificado. El análisis de patentabilidad debe realizarse a la invención “como un todo”, es decir, no solamente a la invención reclamada, sino a todo lo que está detrás de dicha invención, lo que la invención resuelve y el problema técnico subyacente. En este sentido, ninguno de los documentos D1 y D3, ni los conocimientos de una persona normalmente versada en la materia, habían permitido dilucidar que la fuente del problema técnico radica en la competencia de montelukast por el medio de disolución. Si esto se hubiera sabido antes de la invención, entonces probablemente existiría una expectativa razonable de éxito para utilizar las microesferas. Dicho de otra manera, lo que realmente permitió resolver el problema técnico fue el descubrimiento del origen del problema técnico, no la divulgación contenida en D1 y D3.

2.26. Por todo lo anterior, se debe tener en cuenta que la composición reivindicada por la presente invención, cuentan con nivel inventivo frente a las anterioridades D1 y D3.

3. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que el nuevo pliego reivindicatorio es claro y cumple con los requisitos de patentabilidad, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.J.
CMR