



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0001610
Recibo: 18-63667
Fecha: 27/08/2018

JUAN PABLO CONCHA DELGADO
CC: 80.416.654
Pago PSE No: 209906
CUS: 363748957

Patente PCT
FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

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. 4471. 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 de prórroga solicitado el 4 de julio de 2018:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador y argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

1.1 Modificaciones al capítulo reivindicatorio.

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° 4471, el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 12 reivindicaciones en donde se elimina el término "uno o más" de las reivindicaciones.

1.2 Claridad de las reivindicaciones

- (a) El examinador afirma que: *"La reivindicación 9 no es clara, porque la expresión "uno o más" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la misma y no precisa el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir una expresión concreta de acuerdo con los ejemplos sustentados."*

La anterior objeción se supera completamente ya que dicho término ha sido eliminado de las reivindicaciones.

- (b) El examinador afirma que: *"Las reivindicaciones 1-12 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 el presente caso la sal de heparina sustentada corresponde a la sódica y el alcohol de cadena media sustentado corresponde al etanol. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Con respecto a "sales farmacéuticamente aceptables", el solicitante respetuosamente aclara que el término "sales farmacéuticamente aceptables" es un término comúnmente usado en el campo farmacéutico; de manera que el uso de dicho término no conducirá a ningún tipo de ambigüedad. En la sección de antecedentes, página 3, líneas 11-14 de la descripción tal como fue presentada, el solicitante ha reconocido diferentes sales y variantes de heparina. Por lo tanto, el término sales farmacéuticamente aceptables está debidamente sustentado por la Descripción de la presente invención. Es importante hacer notar que la presente invención no se encuentra meramente en la forma de sal de la heparina en absoluto, de hecho se encuentra en el sistema de vehículo que proporciona formulaciones ventajosas de sales de heparina. La heparina sódica se describe en una realización no limitativa de la presente invención. Por lo tanto, limitar las reivindicaciones de la presente invención a sal sódica limitará drásticamente el alcance de la invención.

Con respecto al término "alcoholes de cadena media", el solicitante sostiene respetuosamente que las actuales reivindicaciones no utilizan en absoluto el término "alcohol de cadena media". En cambio, el término utilizado para el alcohol es alcohol de cadena inferior. Con respecto a lo mismo, debe tenerse en cuenta que el solicitante ha definido claramente dicho término con una definición de alcohol de cadena inferior con una longitud de cadena de carbono que varía de C1 a C5. Además, en la página 13, líneas 1-7 de la Descripción tal como fue presentada, el solicitante describe dicho término con ejemplos, es decir, etanol, isopropanol y similares o mezclas de los mismos. Por lo tanto, dicho término está debidamente sustentado en la descripción.

Adicionalmente, quisiera aclarar que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Por lo tanto, los ejemplos no están para limitar el alcance de las reivindicaciones. Para el presente caso y el estado del arte del área técnica, el conocimiento de la persona versada en la materia es tal que hace innecesario el uso de ejemplos para todas y cada una de las posibilidades de formulaciones, ya que las características esenciales para poner en práctica la invención son descritas a lo largo de la Descripción y las reivindicaciones. Reiteramos que el limitar la invención solamente con etanol limitaría de manera injustificada el alcance de la invención.

1.3 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 afirma que las reivindicaciones 1 a 12 de la solicitud en estudio se encuentran afectadas en su requisito de nivel inventivo debido a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

El examinador menciona que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, y 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 el documento 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 lo 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.

1.3.1 Argumentos en favor del nivel Inventivo

A continuación me permito demostrar el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-12 de la solicitud en estudio con relación a los documentos D1 y D2.

Las enseñanzas de las referencias citadas **D1** y **D2** no llevan a la persona versada en la materia a deducir de manera obvia la invención tal como se encuentra reclamada con todas y cada una de las características esenciales de la misma.

El solicitante aclara nuevamente las diferencias claves entre la invención y los documentos citados por el Examinador:

- D1 describe el uso de alcohol solo para solubilizar el potenciador de la penetración Azona, y no usándolo como ingrediente esencial.
- D1 enseña que el etanol no tiene ningún papel significativo para aumentar el flujo de heparina. 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.
- 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, a diferencia del uso de disolvente miscible en agua que incluye propilenglicol en

una proporción siempre $> 45\%$ de la formulación de la presente invención.

- El sistema solvente adoptado por la presente invención es distinto de las enseñanzas de D2, ya que D2 muestra la formulación farmacéutica tópica de solución de heparina, en la que al menos un éster de polioxialquileno de un ácido graso de hidroxilado (tensioactivo no iónico) se usa como ingrediente esencial. 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 de la invención, 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, 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 tensioactivos tales como el éster de polioxialquileno de un ácido graso de hidroxilo como el ingrediente esencial de la invención.
- El documento D2 usa una proporción muy alta de agua para alcanzar una alta concentración de sal de heparina. En contraste, 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".

Por lo tanto, el solicitante afirma que el sistema disolvente adoptado por la formulación de la presente invención es claramente diferente de lo revelado en 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 al documento D1 solo o en combinación con D2.

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. Como se sustentó en la respuesta al Oficio No. 17382, 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% - 5ª 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.

Adicionalmente, 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.

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 actual.

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.

Adicionalmente, el solicitante quiere agregar que ha notado que el Examinador al objetar el nivel inventivo de la presente invención, ha señalado a la quinta formulación de la lista de formulaciones descrita en la Tabla 2 de D1.

Sin embargo, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Todas las formulaciones en D1 se preparan en una sola concentración de 1 mg/ml, no hay absolutamente ninguna enseñanza en llegar a una concentración más alta de sal de heparina mucho menos de 50 a 2500 UI/ml.
- La quinta formulación de la Tabla 2 usa un 5% de Azona como el ingrediente esencial de dicha formulación y el alcohol se usa como un solubilizante para Azona. Esto se vuelve claro a partir de la página 173, columna izquierda, las líneas 13-15 de D1 leídas con las formulaciones 8ª a 14ª de la Tabla 2, en donde no se usa etanol debido a la ausencia de Azona.
- Lo que es más acorde con las enseñanzas de D1, dicha quinta formulación (con 60% de PG, 10% de agua y 25% de alcohol) muestra un flujo significativamente menor en comparación con la otra formulación, en donde se usa una proporción relativamente mayor de etanol (45% en el Cuarta formulación y 55% en la tercera formulación). **Por lo tanto, si el objetivo es mejorar el flujo transdérmico del fármaco, nunca se pensaría en reducir el % de alcohol en absoluto. Más aún cuando el uso de Azona es meramente opcional.**

Adicionalmente, el examinador menciona en el Oficio No. 4471 la siguiente afirmación: *"En la Fig. 2 se evidencia el combinaciones de NMP con propilenglicol entre el 10% al 20% aumentan la penetración dérmica de la heparina sódica"*. Tal parece que dicha afirmación parece estar errada porque en la Figura 2 no hay formulaciones con

propilenglicol (PG) y N metil pirrolidona (NMP) en absoluto. Incluso si leemos la Fig. 2 como la Tabla 2, lo que puede deducirse es que a medida que aumenta el % de PG, para un % dado de N-metilpirrolidona, el flujo del fármaco disminuye significativamente.

Por lo tanto, D1, de hecho, desalienta a usar PG en una proporción superior al 20%. En marcado contraste, la cantidad de propilenglicol o sus equivalentes contemplados para su uso en la presente invención es siempre mayor que 45%.

En respuesta a los argumentos dados en el Oficio No. 4471, el examinador señala acertadamente que el documento D1 sugiere que las mezclas hidroalcohólicas (50:50) no tienen una penetración dérmica mejorada de heparina sódica con respecto al control acuoso (es decir, 100% de agua). Esto se complementa con la referencia D2 donde la cantidad de agua utilizada en las formulaciones es muy superior al 50%. **Por el contrario, el sistema disolvente de la presente invención usa agua solo en un porcentaje de hasta 30%.**

Debe observarse que dicha descripción con respecto a 50:50 de etanol:agua en D1 (en la página 173, línea 17-21) se realiza en el contexto del sistema del portador (vehículo) en el que no se contempla en absoluto el uso de Azona. Mientras que la formulación con una relación de etanol/agua de 2,5:1 es para la composición en la que se basa el examinador (quinta formulación de la Tabla 2), la cual usa etanol solo como solubilizante para Azona, como se ha mencionado anteriormente.

El solicitante respetuosamente sostiene que a la vista de lo anterior, la presente invención claramente se aleja de las enseñanzas de la referencia D1 citada. Además, tal como se ha demostrado con los anteriores argumentos, para lograr la solución al problema técnico que la presente invención ofrece, una persona medianamente versada en la materia no tomaría a D1 como punto de partida para las formulaciones de la invención, ni utilizaría el documento D2 para establecer las limitaciones de la formulación reclamada, ya que nada en dichos documentos revela las características esenciales de la formulación como se encuentra reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado.

Lo anterior claramente demuestra que en D1 considerado solo o en combinación con D2, no existe motivación o enseñanza para que una persona normalmente versada en la materia desarrolle formulaciones tal como las reclamadas por la presente invención, por lo que la

presente invención cubierta en las reivindicaciones modificadas es inventiva sobre D1, ya sea considerado solo o en combinación con D2.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 12 de la solicitud en estudio cumplen a cabalidad con el requisito de nivel inventivo del artículo 18 de la Decisión 486.

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

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes en Estados Unidos, Canadá, Japón, Nueva Zelanda, Australia, Corea, y Taiwán equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas con los siguientes Números de Patente y Fechas de Otorgamiento:

País	Estatus	Números de Patente	Fecha de Otorgamiento
Estados Unidos	Concedida	US 9,861,655	09-01-18
Canadá	Concedida	CA 2,938,388	17-08-18
Japón	Concedida	JP 6275877	19-01-18
Nueva Zelanda	Concedida	NZ722830	27-04-18
Australia	Concedida	AU 2015213569	19-04-18
Corea	Concedida	KR 10-1822133	19-01-18
Taiwán	Concedida	TW I538697	21-06-16

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 otras Oficina de Patentes y el examinador 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 reclamada 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.
- Recibo de pago del examen de patentabilidad

SOLICITUD DE PATENTE NO. NC2016/0001610
REIVINDICACIONES MODIFICADAS-AGOSTO 2018

1. Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprende:

50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina;

30% v/v de proporción de agua o menos;

10 a 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior; seleccionado de alcohol(s) con una longitud de cadena de carbono que varía desde C1 hasta C5 o mezclas de los mismos; y

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.

2. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la cantidad de agua es 25 % v/v de la formulación o menos.

3. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad de alcohol de cadena inferior está en el rango de 10 a 20 % v/v de la formulación.

4. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el vehículo miscible en agua es propilenglicol.

5. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el

vehículo miscible en agua es una combinación de propilenglicol y glicerol.

6. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la cantidad de agua es menor de la cantidad de vehículo miscible en agua de la formulación.

7. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la viscosidad de las formulaciones está en el rango de 10 a 50 mPa s, cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

8. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la viscosidad de las formulaciones está en el rango de 25 a 40 mPa s, cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

9. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que además comprende mejoradores de penetración adicionales.

10. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 9, en donde los mejoradores de penetración adicionales se seleccionan de ácidos grasos, surfactantes, azonas, amidas, ésteres, éteres, sales biliares, polioles, o agentes que forman complejo y mezclas de los mismos.

11. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, agentes de coloración o perfumes, y mezclas de los mismos.

12. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde las formulaciones están en la forma de solución.