

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

Señor
BOSTON MEDICAL GROUP DE COLOMBIA SAS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE PAROXETINA Y TALADAFILO DE ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL PARA EL TRATAMIENTO DE DISFUNCIONES SEXUALES”

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

La modificación de la descripción y de las reivindicaciones 1 a 7 radicadas mediante escrito N° NC2021/0012388 el 22 de septiembre de 2021 no es aceptable porque incluye:

- Una composición farmacéutica que comprende paroxetina entre 8 y 29% (p/p), tadalafilo entre 8 y 13% (p/p) (Reiv. 1)(pág. 3), polietilenglicol 400 entre 1% (p/p) y 3% (p/p), polisorbato 80 entre 1% y 17% (p/p) (Reiv. 2)(pág. 7), y conservantes como metilparabeno y propilparabeno (Reiv. 5)(pág. 5).
- Un spray sublingual con una mezcla de los principios activos paroxetina y tadalafilo en porcentajes de 8 y 29% (p/p) (pág. 5 y 7).
- El proceso para elaborar la composición que comprende los pasos de diluir paroxetina del 8 al 29% (p/p) con polisorbato 80 del 1 al 17% (p/p) y polietilenglicol 400 del 1 al 3 % (p/p), y la etapa de diluir tadalafilo del 8 al 13% (p/p) en alcohol (Reiv. 6).
- El proceso de preparación de tadalafilo en el que se hace la dilución del activo a 20°C (pág. 6), y
- El ajuste del pH de la mezcla entre 6.5 y 7.2 (pág. 7) que no habían sido considerados inicialmente, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud.

Se aclara que en la descripción y en las reivindicaciones inicialmente presentadas con el radicado N° NC2019/0004525 del 01 de mayo de 2019, la composición farmacéutica divulgada comprende paroxetina entre 6 y 10% (p/p) y tadalafilo entre 2 y 5% (p/p) (Reiv. 1)(pág. 3 y 4), en contraposición a la modificación realizada en donde la paroxetina esta entre 8 y 29% (p/p) y el tadalafilo entre 8 y 13% (p/p). Igualmente, la solicitud inicial menciona que la composición contiene de 1 o 2g de polietilenglicol 4000 en lugar de polietilenglicol 400 entre 1% (p/p) y 3% (p/p), de 1 o 2g de propilenglicol a diferencia de polisorbato 80 (pág. 6, Ej. 3) y un solo conservante que es el benzoato de sodio (Reiv. 5)(pág. 5).

Además, en principio se enseña un spray sublingual con una mezcla de los principios activos paroxetina y tadalafilo en porcentajes de 8 y 2,8% (pág. 5) u 8 y 14% (pág. 7) a diferencia de los porcentajes de 8 y 29% de la modificación; el proceso de preparación de la composición en donde del 6 al 10% de paroxetina se disuelve en propilenglicol y polietilenglicol 4000 en cantidades iguales (Reiv. 9)(pág. 6, Ej. 3) y en el que del 2 al 5% de tadalafilo se diluye en 8 y 10 ml de alcohol entre 40 y 78°C (pág. 6) (Reiv. 8) contrario



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

a la temperatura de 20°C, con el ajuste del pH de la composición entre 6 y 7 (pág. 5) más no de 6.5 a 7.2.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 10 del radicado N° NC2019/0004525 del 01 de mayo de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de una composición farmacéutica sublingual con menores efectos secundarios, tiempo de respuesta más rápido, concentración más segura y a la medida, para personas que sufren de disfunción eréctil y eyaculación precoz al mismo tiempo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica sublingual que comprende paroxetina y tadalafilo con uno o más excipientes incorporados en un vehículo aceptable, y el método de preparación de la composición farmacéutica.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0012987 el 18 de diciembre de 2017, tituló la invención como: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE PAROXETINA Y TALADAFILO DE ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL PARA EL TRATAMIENTO DE DISFUNCIONES SEXUALES". Este título presenta un error tipográfico en el nombre del principio activo tadalafilo, por lo cual se sugiere el título siguiente: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE PAROXETINA Y TADALAFILO DE ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL PARA EL TRATAMIENTO DE DISFUNCIONES SEXUALES"

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 2, 6, 8 a 10 no son claras porque presentan un error tipográfico en el nombre del activo tadalafilo, dado que este aparece nombrado como "*Taladafilo*". Se sugiere reemplazar por "*Tadalafilo*".
- La reivindicación 2 no es clara porque con las frases "*Paroxetina está disuelta en polietilenglicol 4000 entre 1 y 2%*" y "*el Tadalafilo se encuentra en una solución alcohólica entre un 2 y 5%*", no se identifica con claridad cuál es el componente al que hace referencia dicho porcentaje (porcentaje de los principios activos o de los diluyentes en la composición). Se sugiere aclarar y redactar apropiadamente los porcentajes de cada componente en la formulación, de modo que se diferencie con



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

precisión a qué componente corresponde cada porcentaje, lo anterior con el debido sustento de lo divulgado inicialmente en la solicitud.

- Las expresiones "entre otros" y "sin limitarse a ellos" de las reivindicaciones 4 y 5, no limitan el alcance de la invención y en consecuencia sugieren de forma imprecisa que la protección se extendería a posibles variaciones o modificaciones. Se sugiere eliminarlas.
- La reivindicación 5 no es clara porque precisa un agente quelante, un conservante, un estabilizante coloidal, edulcorantes y espesantes, que no se encuentran dentro del alcance de la reivindicación 4, de la cual depende. Se sugiere que la reivindicación 5 sea dependiente de la reivindicación 3.
- La reivindicación 5 hace referencia a los excipientes "natrozol, nipagin, nipasol y aerosil", los cuales son marcas registradas que no definen el producto, porque sus características técnicas pueden cambiar con el paso del tiempo, aunque conserven el mismo nombre. Se sugiere definirlos con el nombre químico respectivo.
- Las reivindicaciones 6 a 10 no son claras ni concisas, puesto que las secuencias de etapas para preparar la composición farmacéutica son muy generales y no precisan con exactitud las condiciones técnicas esenciales y las proporciones de cada componente para la obtención de la formulación. Se sugiere unificarlas, especificando en cada etapa la proporción de cada componente en la formulación de tal forma que se evidencie con claridad que la suma de todos estos corresponde al 100% en peso de la formulación, incluyendo además las condiciones necesarias para su preparación.
- La reivindicación 7 no es clara ni concisa, dado que la expresión "Ajustar el pH de la mezcla anterior" es de carácter general y sugiere de forma imprecisa que la protección se extendería a posibles variaciones o modificaciones. Se sugiere definir el rango o valor de pH.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- Se solicita definir las marcas "natrozol, nipagin, nipasol y aerosil" (Pág. 5).
- La descripción no es clara porque presenta un error tipográfico en el nombre del principio activo tadalafilo, toda vez que este aparece nombrado como "Taladafilo". Se sugiere reemplazar por "Tadalafilo".
- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), dado que no es claro cómo preparar la composición farmacéutica en forma de spray a partir de los ejemplos 1 a 4, pues no se menciona con precisión las cantidades de los componentes en cada etapa, ni cómo la suma de sus proporciones completa el 100% en peso de la composición.
- En el presente caso, el ejemplo 1 menciona porcentajes de excipientes que sobrepasan el 100% ya sea del peso total de la base o del peso total de la composición, esto teniendo en cuenta que solo con el 20% de glicerina y el 90% de agua se completa un 110%. Además, estos porcentajes no indican si se trata de la proporción de los componentes en la base o en el total de la composición, es oportuno mencionar que si es del % del peso total de la composición, su valor es superior al 100% sin añadir aún los principios activos. Ahora bien, el ejemplo 1 tampoco especifica cuál es la



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

cantidad de base que se debe preparar o cuál es su proporción en la formulación, ni refiere cantidades lógicas de los excipientes para la obtención de su proporción en la composición. Se sugiere aclarar indicando la proporción o porcentaje de la base en la formulación que se debe preparar, la cual debe coincidir con la suma de todos los porcentajes de los excipientes adicionados en la base (Ej: Sí la base es el 50% de la formulación, la suma del porcentaje de sucralosa, ácido cítrico, (...) y dióxido de silicio debería dar el 50% en peso de la formulación).

- Ahora bien, los ejemplos 2 y 3 tampoco son claros porque los porcentajes de tadalafilo (2 al 5%) y paroxetina (6 al 10%) no especifican que se calcularon con base en el peso total de la composición según se menciona en la reivindicación 1.

Además, estos mencionan la adición de 8 a 10 ml de alcohol y de 1 o 2 g de propilenglicol y polietilenglicol, expresando las cantidades con diferentes unidades como mililitros, gramos o porcentajes, lo cual dificulta el entendimiento de cómo se prepara la invención.

Así mismo, se mencionan expresiones como “Agregar algo de la base con los excipientes a la mezcla” “Agregar el resto de la base con los excipientes a la mezcla” y “Transferir la mezcla a un balón completando el volumen con la base”, con las que se dificulta determinar qué cantidad o proporción de base de excipientes se debe adicionar, y cuál es el volumen de la mezcla de tadalafilo que se debe completar con la base.

Con base en lo previamente descrito, se sugiere aclarar y especificar cuál es la proporción de la mezcla de tadalafilo y de la mezcla de paroxetina respecto al peso total de la formulación, las cuales deben coincidir con la suma de los diluyentes, de los excipientes y de los activos utilizados en la preparación de cada mezcla. Además se sugiere especificar la cantidad de base respecto al total de la composición que se debe añadir en cada paso, la cual debe ser coherente con la proporción total de la base en la formulación, a manera de ejemplo, si la proporción total de la base en la formulación es del 50% (50g de base/ 100g de formulación), en el paso c) del ejemplo 2 se añade 10% de base (10g de base/ 100g de formulación), en el paso d) del ejemplo 2 se completa con 20% de base (20g de base/ 100g de formulación) y de acuerdo con la expresión del ejemplo 3 “Agregar el resto de la base con los excipientes a la mezcla”, el restante sería el 30% de la base (30g de base/ 100g de la formulación) para que se complete el total de la base en la formulación que es el 50% (p/p).

- Finalmente, el ejemplo 4 no es claro ni acorde con lo mencionado en los ejemplos previos y en lo reclamado en las reivindicaciones 6 a 10, ya que refiere “Colocar los activos que corresponden entre el 8 y el 14% de la mezcla a un mortero”, lo cual es contrario a preparar: i) una mezcla de tadalafilo que contiene alcohol, base de excipientes y gotas de aroma/saborizante y ii) una mezcla de paroxetina con propilenglicol, polietilenglicol, base de excipientes y gotas de aroma/saborizante (Ej. 2 y 3)(Reiv. 6 a 10), pues este paso hace alusión a la adición de los activos puros sin ningún componente adicional. Además la expresión “Realizar la dilución con un poco de alcohol 96° hasta homogenización” no especifica que cantidad se debe añadir y el paso c) “Agregar la base con los excipientes que corresponde entre el 92 y el 86% de la mezcla” tampoco es consecuente con el ejemplo 3, en donde se agregaba “El resto de la base con los excipientes a la mezcla”, lo que indicaría que toda la base ya se añadió en el ejemplo 3. Se sugiere aclarar y unificar de manera que la preparación final del spray y sus porcentajes coincidan con los ejemplos y pasos divulgados con anterioridad.



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

- Se recuerda al solicitante que la descripción propiamente dicha de la estructura de la invención debe ser redactada con suficiente detalle como para que pueda ser realizada por alguien ajeno al solicitante. En este orden de ideas, se sugiere incluir la formulación cualicuantitativa de la formulación especificando los porcentajes o proporciones exactas de cada componente respecto al peso total de la composición, así como su proceso de preparación con todas las etapas claramente definidas en las condiciones técnicas y proporciones de cada componente para obtener el 100% en peso de la composición, lo anterior con el debido sustento de lo divulgado inicialmente en la solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 1 de mayo de 2019 que corresponde a la fecha de presentación nacional.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	EP2698147	“Oral Film Formulations Comprising Dapoxetine and Tadalafil”	19 de febrero de 2014
D4	US2015005307	“Drug Delivery Technology”	01 de enero de 2015

D2¹ divulga una formulación que comprende la combinación de dapoxetina o su sal, con tadalafilo o su sal farmacéuticamente aceptable, su proceso de preparación y su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz relacionada con la disfunción eréctil. (Resumen).

D4² divulga una composición farmacéutica para el suministro transmucosa de un inhibidor de la PDE5, la composición comprende un inhibidor de la PDE5 y un vehículo en el que dicho inhibidor de la PDE5 es soluble o forma una suspensión o emulsión (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Composición farmacéutica de administración sublingual para el tratamiento de disfunciones sexuales que comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0004525 del 01 de mayo de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D4
Composición farmacéutica sublingual que comprende:	Película de desintegración oral. (pág. 5, Ej. 1)	Composición farmacéutica sublingual (Spray) que comprende: (pág. 1, párr. [0007])(pág. 4, párr. [0056])

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/048953339/publication/EP2698147A1?q=EP2698147>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/045572816/publication/US2015005307A1?q=US2015005307>

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

Paroxetina 6 y 10% (p/p)	Dapoxetina 5 a 30% (p/p) (pág. 5, Ej. 1)	Inhibidor de recaptación de serotonina (SSRI), como Dapoxetina — (pág. 4, párr. [0049])
Tadalafilo 2 y 5 % (p/p)	Tadalafilo 5 a 30% (p/p) (pág. 5, Ej. 1)	Tadalafilo (Inhibidor PDE5) 0.5 a 10 % (p/v) (5 mg/ml a 100 mg/ml) (pág. 1, párr. [0011][0012])
Uno o más excipientes en vehículo aceptable	Almidón, pululano, ftalato de di butilo, mogroside, glutatión, aroma, ácido cítrico. (pág. 5, Ej. 1)	Un vehículo (pág. 1, párr. [0009])

D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica para administración sublingual como spray, en donde dicha composición comprende tadalafilo de 0.5 a 10 % (p/v), un vehículo (pág. 1, párr. [0009][0011][0012]) y un inhibidor de recaptación de serotonina como la dapoxetina para el tratamiento de la eyaculación precoz (pág. 4, párr. [0049]) y la disfunción eréctil (pág. 4, párr. [0056]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D4 consiste en que se incluye paroxetina del 6 al 10% (p/p) como inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI) y en que el tadalafilo se encuentra entre un 2 y 5% (p/p).

No hay evidencia de que el incluir específicamente a la paroxetina del 6 al 10% (p/p) como inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI) y al tadalafilo entre un 2 y 5% (p/p), proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la formulación de D4, puesto que composiciones en spray para tratar la eyaculación precoz y la disfunción eréctil a través de la vía transmucosa sublingual, con absorciones más consistentes y rápidas (pág. 1, párr. [0006]), que se pueden administrar en un tiempo corto antes de la actividad sexual (pág. 4. párr. [0062]) y en una terapia a largo plazo (pág. 5, párr. [0064]) ya habían sido previstas en dicho documento.

Además, la solicitud no proporciona ningún dato experimental o ensayo con el que sea posible evidenciar algún tipo de efecto o de respuesta de la formulación, dado que esta solo ilustra ejemplos de su preparación, sin demostrar cómo la composición tiene un tiempo de respuesta de 30 minutos, menores efectos secundarios, mayores efectos terapéuticos o algún tipo de efecto técnico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición farmacéutica sublingual en forma de spray conocida en D4 con el fin de obtener una formulación alternativa?

Sin embargo, el incluir un inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI) del 6 al 10% (p/p) y al tadalafilo al 5% (p/p) para obtener la composición, ya está divulgado en D2 que se refiere a películas de desintegración oral que comprenden del 5 al 30% (p/p) de tadalafilo y dapoxetina, con excipientes como almidón, pululano, ftalato de di butilo, mogroside, glutatión y ácido cítrico (pág. 5, Ej. 1), las cuales proporcionan una absorción rápida del fármaco en la mucosa bucal, mayor eficacia y menores efectos adversos (pág.

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

3, párr. [0008]) para el tratamiento de la disfunción eréctil y síntomas relacionados (pág. 3, párr. [0012]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir una concentración del 6 al 10% (p/p) de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como la paroxetina y una concentración del 5% (p/p) de tadalafilo de la formulación de D2 en la composición de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D4 menciona que la composición además comprende preservantes como etanol y cloruro de benzalconio (pág. 3, párr. [0042]), antioxidantes, saborizantes y edulcorantes como sucralosa (pág. 1, párr. [0014][0015])(pág. 3, párr. [0046]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 6 consiste en: “Proceso para elaborar la composición farmacéutica de administración sublingual para el tratamiento de disfunciones sexuales de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende (...)” (Radicado N° NC2019/0004525 del 01 de mayo de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D4
Proceso para preparar composición farmacéutica sublingual que comprende:	Preparación de una película de desintegración oral que comprende: (pág. 7, párr. [0051])	Preparación composición farmacéutica sublingual (Spray) que comprende: (pág. 1, párr. [0007]) (pág. 4, párr. [0056])
a) Preparar la base con excipientes	Preparar soluciones de almidón, pululano, polietilenglicol, mogrosida, aroma, ácido cítrico y glutatión en disolventes adecuados (pág. 7, párr. [0051])	Suspender tadalafilo o su sal en un vehículo de agua o aceite con un glicérido. (pág. 3, párr. [0035] [0036])
b) Preparar la mezcla con el principio activo tadalafilo	Preparar solución de tadalafilo en disolvente adecuado (pág. 7, párr. [0051])	
c) Preparar la mezcla con el principio activo paroxetina	Preparar solución de dapoxetina en disolvente adecuado (pág. 7, párr. [0051])	Puede adicionarse un Inhibidor de la recaptación de serotonina (SSRI) (pág. 4, párr. [0049])
d) Preparar el spray sublingual	Enrollar soluciones sobre sustrato y obtener película. Secar película con rodillo (pág. 7, párr. [0051])	Preparar spray sublingual (pág. 1, párr. [0007]) (pág. 4, párr. [0056])

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga la preparación de una composición farmacéutica sublingual en donde se suspende tadalafilo o su sal en un vehículo de agua o aceite con un glicérido (pág. 3, párr. [0035][0036]), donde a dicha composición se puede adicionar un inhibidor de recaptación de serotonina como la dapoxetina (pág. 1, párr. [0007]) (pág. 4, párr. [0056]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el proceso de preparación divulgado de D4 consiste en que se adiciona una mezcla de paroxetina, y en que se prepara por separado la base de excipientes y la mezcla de tadalafilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente una mezcla de paroxetina, y en que preparar por separado la base de excipientes y la mezcla de tadalafilo, proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el proceso de preparación de D4, puesto que las composiciones obtenidas con dicho proceso ya eran útiles para tratar la eyaculación precoz y la disfunción eréctil a través de la vía transmucosa sublingual, con absorciones más consistentes y rápidas (pág. 1, párr. [0006]), que se pueden administrar en un tiempo corto antes de la actividad sexual (pág. 4, párr. [0062]) y en una terapia a largo plazo (pág. 5, párr. [0064]).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de preparación conocido en D4 con el fin de obtener un proceso alternativo?

Sin embargo, adicionar una mezcla de un inhibidor de la recaptación de serotonina y preparar por separado la base de excipientes y la mezcla de tadalafilo para obtener un método de preparación, ya está divulgado en D2 que se refiere a un proceso de preparación de una película de desintegración oral que comprende preparar soluciones de dapoxetina, tadalafilo, almidón, pululano, polietilenglicol, mogrosida, aroma, ácido cítrico y glutatión en disolventes adecuados, enrollar las soluciones sobre un sustrato y obtener la película (pág. 7, párr. [0051]), las cuales proporcionan una absorción rápida del fármaco en la mucosa bucal, mayor eficacia y menores efectos adversos (pág. 3, párr. [0008]) para el tratamiento de la disfunción eréctil y síntomas relacionados (pág. 3, párr. [0012]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a adicionar una mezcla de un inhibidor de la recaptación de serotonina como la paroxetina y a preparar por separado la base de excipientes y la mezcla de tadalafilo del proceso de preparación de D2 en el método de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 7 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de preparación de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP2698147	1 a 10	Nivel Inventivo

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

D4	US2015005307	1 a 10	Nivel inventivo
----	--------------	--------	-----------------

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las Reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“La señora Examinadora objeta las reivindicaciones, en los siguientes términos: “La característica “la paroxetina está disuelta en Polietilenglicol 4000 entre 1 y 2%” de la reivindicación 2, no se encuentra sustentada en la descripción (...)” Sobre el particular, realizada la revisión en la descripción se encuentra sustento para esta reivindicación en el ejemplo 3 de la descripción. De todas maneras, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación mencionada y ajustar el porcentaje de la paroxetina, con el rango indicado en la reivindicación de la cual depende.”*

Se aclara que dicha expresión no tiene el debido sustento en la descripción, dado que según lo divulgado en la descripción y en la reivindicación 1, la paroxetina está entre 6 y 10% (p/p) (pág. 4) (pág. 6, Ej. 3) más no entre 1 y 2%. Además, ya que con la expresión de la reivindicación 2 *“Tadalafilo se encuentra en una solución alcohólica entre un 2 y 5%”* el porcentaje coincidía con la proporción de tadalafilo de la reivindicación 1, se concluyó que dicho porcentaje (1 y 2%) hacía referencia a la paroxetina y no al polietilenglicol 4000. Se sugiere aclarar y redactar apropiadamente los porcentajes de cada componente en la formulación, teniendo en cuenta lo sustentado inicialmente en la descripción.

Ahora bien, respecto a que el solicitante ajusto el porcentaje de la paroxetina con el rango indicado en la reivindicación de la cual depende, se aclara que esto no es correcto, ya que tras la modificación de dicho porcentaje, la paroxetina está entre 8 y 29% (p/p), cuyo rango no se encuentra divulgado en ninguna parte de la solicitud inicial, por el contrario, en todo el capítulo descriptivo se especifica que la composición comprende entre 6 y 10% (p/p) de paroxetina (pág. 3, lín. 23)(pág. 4, lín. 18)(pág. 6, Ej. 3, lín. 35), por lo tanto, las modificaciones realizadas no son aceptables.

El solicitante afirma que *“Siguiendo la amable sugerencia de la Examinadora se han modificado los términos empleados para identificar los excipientes, por la denominación común internacional (DCI) para éstos, así: natrosol: hidroxietilcelulosa; nipagin: metilparabeno; nipasol: propilparabeno; aerosil: dióxido de silicio. Se procedió a unificar la reivindicación 6 de manera que ahora incluye la información de las reivindicaciones 7, 9 y 10. Así mismo, se ajustaron aspectos como rango del pH”*

Al respecto, esta Oficina manifiesta que en el capítulo modificado las marcas de los excipientes se definieron apropiadamente, no obstante, el capítulo reivindicatorio inicial en la reivindicación 5 mencionaba que como espesantes/emulsificantes se empleaban metilparabeno (nipagin) y propilparabeno (nipasol), los cuáles se reclamaron como conservantes y no como espesantes/emulsificantes en la modificación realizada, por lo cual, también se amplía el objeto de la solicitud.

El solicitante afirma que *“De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente (...)”.*

Se aclara que no es así, porque con las modificaciones realizadas el solicitante sí amplía el alcance de la solicitud presentada originalmente, toda vez que cambió los porcentajes

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

de los activos de paroxetina y tadalafilo fuera de los rangos inicialmente divulgados, incluyo excipientes como polietilenglicol 400, polisorbato 80 y conservantes que no habían sido enseñados, modifíco condiciones del proceso de preparación como la temperatura a 20°C y cambio el valor de ajuste del pH entre 6.5 y 7.2. Se sugiere tener en cuenta las recomendaciones realizadas y calcular apropiadamente las proporciones de cada componente, tomando en consideración las cantidades divulgadas en la solicitud inicial.

Argumentos respecto a la Descripción

El solicitante asegura que con relación a la observación “*La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa (...) Sobre el particular, el solicitante difiere de la opinión de la Examinadora, puesto que en la descripción se divulga los componentes que lleva la composición farmacéutica indicando la proporción de los principales componentes de ésta, tal como se evidencia en la página 5. Además, se presenta en los ejemplos el paso a paso para elaborar la composición, indicando el componente y su porcentaje empleado en cada etapa (ver páginas 6 y 7). Pese a lo anterior, con el ánimo de dar mayor claridad a la invención, hemos revisado el texto de la descripción y se han realizado los ajustes en cuanto a la expresión de porcentajes, para hacerlos todos p/p y con referencia al peso total de la composición final. (...) De otra parte, para los ejemplos 2 (preparación del tadalafilo) 3 (preparación de paroxetina) y 4 (preparación del spray) que fueron objetados por la forma como se calculaba el porcentaje de los componentes, se procedió a unificar el cálculo de las proporciones, de manera que ahora para cada uno de estos ejemplos se expresan los porcentajes en el peso total de la composición, tal como sugirió la señora Examinadora*”

Se aclara que en la página 5 no se mencionan las proporciones, si no que se presenta una lista de los excipientes utilizados para la preparación de la formulación. Además, tal y como se mencionó previamente en el numeral 3.2, los ejemplos no son claros puesto que las proporciones de los componentes utilizados no son coherentes ni exactas para obtener un total del 100% en peso de la formulación, además los ejemplos 2 a 3 en donde se prepara una mezcla de los activos por separado, no coinciden con el ejemplo 4 de la preparación final, en el que los activos se adicionan de forma pura y se disuelven únicamente en alcohol (Según solicitud inicial). Asimismo, ninguno de los ejemplos proporciona de manera unificada las cantidades de los componentes en una unidad tal como el porcentaje (%p/p) o la proporción (g de componente/100 g de formulación) del componente en la formulación, ni tampoco se presenta detalladamente cuál es la proporción total de la base y de las mezclas de los activos, ni como estos se adicionan en cada etapa para completar un 100% en peso de la composición.

Es oportuno mencionar y enfatizar en que la descripción propiamente dicha de la estructura de la invención debe ser redactada con suficiente detalle como para que pueda ser realizada por alguien ajeno al solicitante. En este orden de ideas, se sugiere la inclusión de una formulación cualicuantitativa que especifique los porcentajes o proporciones exactas de cada componente respecto al peso total de la composición, así como el proceso de preparación de dicha formulación con todas las etapas claramente definidas en sus condiciones técnicas, especificando además los componentes y sus proporciones para la obtención de un 100% en peso de la composición.

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que “*De acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, la reivindicación 1 está dirigida a (...)*



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

El documento D1 considera una combinación de ingredientes activos de paroxetina y taladafilo, la forma de presentación de esta composición es diferente y con ello, su ventana de acción también difiere. (...) invención tiene una forma de presentación líquida, administrada en forma sublingual, en forma de gotas o spray, y cuyo tiempo de respuesta es de 30 minutos desde la primera toma (pág. 3 de la descripción (...), el spray sublingual de la presente invención permite al usuario administrar una dosis gradual, que depende del dosificador del spray, y que actúa según el deseo o necesidad del usuario, de forma más rápida (...) D1 considera (...); mientras que, en la presente invención, se presenta una composición farmacéutica de paroxetina y taladafilo en una proporción 3:1, teniendo paroxetina entre 8 % p/p y 29 % p/p y taladafilo entre 8 % p/p y 13 % p/p (...) entre D1 y la reivindicación 1 de la presente invención hay diferencias respecto a la forma de presentación farmacéutica, concentración de cada compuesto y proporción entre los ingredientes activos, así como en el tiempo o ventana de funcionamiento de acción de los compuestos”.

Esta Oficina asiste la razón al solicitante, respecto a que D1 presenta una forma farmacéutica diferente a la de solicitud, por lo tanto, en el presente documento no se tuvo en cuenta. Sin embargo, tras realizar una nueva búsqueda en el estado del arte, se encontró a D4 como documento relevante para el análisis de nivel inventivo, dado que enseña una composición farmacéutica para administración sublingual como spray, la cuál es líquida y permite la administración de dosis individuales o sucesivas con volúmenes graduales (pág. 4, párr. [0053][0054]) de taladafilo y un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como lo refiere el solicitante.

Se aclara que la solicitud no demuestra con datos experimentales ningún efecto técnico, ni que la respuesta es de 30 minutos después de la primera toma, ni el tiempo o ventana terapéutica de los activos. D4 por su parte sí enseña formulaciones en donde el activo se absorbe rápida y extensamente tras la administración sublingual, alcanzando el 85% y el 78% de la concentración máxima dentro de los primeros 30 minutos después de la dosificación (pág. 7, párr. [0098]).

En cuanto a las concentraciones, es oportuno mencionar que D4 también sugiere la concentración de taladafilo ya que divulga que este se encuentra entre 0.5 a 10 % (p/v) (pág. 1, párr. [0011][0012]) cuyo rango está dentro del 2 y 5% (p/p) de la solicitud inicial, la diferencia consiste en la unidad de concentración empleada y en la especificación de paroxetina como inhibidor de la recaptación de serotonina. Además, las diferencias de la invención respecto a D4 radican en las concentraciones de los activos, las cuales como parte de las labores de rutina de una persona con conocimiento técnico en la materia se varían para evaluar el efecto de estas en la formulación.

Argumentos respecto a D2

El solicitante afirma que “Este documento se refiere a una combinación diferente de compuestos, aquí no se emplea paroxetina como en la presente invención, sino dapoxetina, un compuesto que difiere en su estructura química y actividad con la paroxetina (...) D2 no se refiere a una composición farmacéutica de administración sublingual, sino que presenta una composición de película oral, es decir, una película masticable que presenta la combinación de dapoxetina y taladafilo (párr. 9 a 13 de D2). Por otra parte, la concentración y proporción de los componentes también difiere (...) Mientras que en la reivindicación 1 de la presente invención se emplea paroxetina y taladafilo en una proporción 3:1, teniendo paroxetina entre 8 % p/p y 29 % p/p y taladafilo entre 8 % p/p y 13 % p/p (reivindicación 1, pág 3 descripción (...))”



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

Con base en lo anterior, se aclara al solicitante que la actividad de la paroxetina y la dapoxetina no difiere ya que ambos fármacos son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz y disfunciones sexuales³. Ahora bien, aunque la estructura química no es igual, ambos fármacos si comparten una estructura tridimensional similar y un grupo farmacofórico común que comprende un biciclo (benzodioxol y naftaleno en la paroxetina y dapoxetina respectivamente) unido a una cadena alifática de 3 átomos de carbono, un benceno y una amina, por lo tanto, dado que los fármacos presentan el mismo efecto biológico y comparten características químicas estructurales, una persona con conocimiento técnico si encontraría sugerencia para aplicar las enseñanzas de las concentraciones de paroxetina de D2 en el spray de D4.

Es oportuno mencionar que aunque la forma farmacéutica de D2 es una película de desintegración oral, está igualmente libera el activo en la mucosa oral compartiendo las mismas características de la administración de la invención. Se aclara que las concentraciones de dapoxetina y tadalafilo entre un 5 y 30% de D2 se encuentran dentro del rango del 6 al 10% de paroxetina y del 2 al 5% de tadalafilo de la solicitud inicial, de modo que sí sugieren las proporciones de los activos de la invención.

Argumentos respecto a D3

El solicitante menciona que *“El documento D3 por su parte, divulga formulaciones de pulverización sublingual que contienen sildenafil. La forma de preparar la formulación es detallada en el ejemplo 1 (pág. 11, párr 74), donde indican únicamente que los componentes de la tabla 1 fueron mezclados hasta obtener una solución clara (...)”*.

Referente a lo anterior, este Despacho manifiesta que en el presente documento no se tuvo en cuenta a D3 como documento relevante, ya que D4 sugiere la preparación y la composición reclamada en la solicitud.

Argumentos respecto al Efecto Técnico

Finalmente, el solicitante argumenta que *“El proceso de preparación del spray sublingual de la presente invención permite la preparación de una forma líquida estable de paroxetina y tadalafilo(...) El spray sublingual aquí revelado presenta una novedosa combinación de medicamentos: paroxetina y tadalafilo (...) no habían sido concebidos en presentación en spray sublingual (...) spray sublingual permite una dosificación gradual de la combinación de medicamentos (...) Además, le permite una absorción del medicamento más rápida (...) el usuario puede aplicar el spray para acción durante el acto sexual y además, esta aplicación gradual le permite aminorar los síntomas de la eyaculación precoz y ser usado como un tratamiento a largo plazo”*.

Es pertinente aclarar que los efectos técnicos referidos por el solicitante no son demostrados en ninguna parte de la solicitud, dado que no se proporcionan ensayos biológicos, biofarmacéuticos o farmacéuticos con los que se evidencie algún efecto, la solicitud solo describe la preparación de la formulación. Además, estas propiedades de la administración sublingual son ampliamente conocidas en el estado del arte, en particular, D4 ya mencionaba todas las características que el solicitante le atribuye a la composición de la invención, de modo que no se revela un efecto sorprendente o

³ Hassan, M., & Salem, Y. (2017). 036 Comparison of Paroxetine and Dapoxetine Regarding Intra Vaginal Ejaculatory Latency Time and Frequency of Sexual Intercourse in the Management of Lifelong Premature Ejaculation. *The Journal of Sexual Medicine*, 14(1), S17. doi:10.1016/j.jsxm.2016.11.038



Oficio N° **18849** de **30 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

inesperado respecto a D4 como estado de la técnica más cercano, en el cuál se enseña un spray sublingual para el tratamiento de la eyaculación precoz y disfunción sexual.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0004525		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
01/05/2019							x		
Solicitante									
BOSTON MEDICAL GROUP DE COLOMBIA SAS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 10
Palabras clave utilizadas	Pharmaceutical composition Sublingual OR transmucosal Paroxetine OR SSRI OR selective serotonin reuptake inhibitor Tadalafil OR PDE5 OR selective inhibitor of cGMP specific phosphodiesterase type 5 Spray OR drop* OR solution OR suspension OR spray mist OR oral disintegrant premature ejaculation OR sexual dysfunction OR sexual
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 9/00, A61P 15/00, A61P 15/10
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
Espacenet	CN103100085	15/05/2013	-	-	A
	CA2458343	10/04/2003	-	-	A
	US2006106039	18/05/2005	-	-	A
	WO2014024193	13/02/2014	-	-	A
	WO2013093456	17/01/2013	-	-	A
	EP3342403	04/07/2018			A
	EP2316435	04/05/2011	-	-	A
	WO2018070971	19/04/2018	-	-	A
	EP2698147	19/02/2014	1 a 10	(pág. 3, párr. [0008] [0012]) (pág. 5, Ej. 1) (pág. 7, párr. [0051])	Y
	JP2013216702	24/10/2013	-	-	A
	US2015005307	01/01/2015	1 a 10	(pág. 1, párr. [0006] [0007] [0009] [0011] [0012] [0014] [0015]) (pág. 3, párr. [0035] [0036] [0042] [0046]) (pág. 4, párr. [0049] [0056] [0062]) (pág. 5, párr. [0064])	Y
	TW201018459	16/05/2010	-	-	A
	CN108697803	23/10/2018	-	-	A
WO2011154830	12/15/2011	-	-	A	

Oficio N° 18849 de 30 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004525

Patbase	US2007031349	08/02/2007	-	-	A
	US2010159007	24/06/2010	-	-	A
	US2011034471	10/02/2011	-	-	A
	US2015025084	22/01/2015	-	-	A
	US2018193340	12/07/2018	-	-	A
Derwent	US20100086495	08/04/2010	-	-	A
	WO2017116152	06/07/2017	-	-	A
	CN104822368	05/08/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Moudi, E., & Kasaeeyan, A. A. (2016). Comparison Between Tadalafil Plus Paroxetine and Paroxetine Alone in the Treatment of Premature Ejaculation. <i>Nephro-Urology Monthly</i>, 8(1). doi:10.5812/numonthly.32286 Karabakan, M., Keskin, E., Akdemir, S., & Bozkurt, A. (2017). Effect of tadalafil 5mg daily treatment on the ejaculatory times, lower urinary tract symptoms and erectile function in patients with erectile dysfunction. <i>International Braz j Urol</i>, 43(2), 317–324. doi:10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0376 Polat, E. C., Ozbek, E., Otuncdemir, A., Ozcan, L., & Simsek, A. (2014). Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. <i>Andrologia</i>, 47(5), 487–492. doi:10.1111/and.12289 Hassan, M., & Salem, Y. (2017). 036 Comparison of Paroxetine and Dapoxetine Regarding Intra Vaginal Ejaculatory Latency Time and Frequency of Sexual Intercourse in the Management of Lifelong Premature Ejaculation. <i>The Journal of Sexual Medicine</i>, 14(1), S17. doi:10.1016/j.jsxm.2016.11.038					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 21/10/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras					