

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente NC2019/0013645
Solicitud de Patente de Invención – Fase Nacional Titulada “DROPROPIZINA EN COMBINACIÓN CON AMBROXOL EN LA FORMA FARMACÉUTICA DE JARABE Y TABLETAS”
Solicitante: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V.
Nuestra Re: P2019/000058

RESPUESTA AL OFICIO No. 20227 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DEL 21 DE DICIEMBRE DE 2021 (EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, 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 solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho sugiere modificar el título de la invención de modo que refleje el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, y sugiere su reemplazo por: ***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE DROPROPIZINA Y AMBROXOL CON ACTIVIDAD MUCOLÍTICA EXPECTORANTE Y ANTITUSIVA PERIFÉRICA”***.

b. En atención a la sugerencia del Despacho, el solicitante confirma que acepta el título sugerido.

2. a. Ese Despacho objeta la claridad de la Reivindicación 1, dado que considera que ésta no define un producto como tal susceptible de protección, sino que reclama el concepto abstracto de combinar dos principios activos. Sugiere, por lo tanto, eliminar esta Reivindicación y dejar únicamente reivindicaciones que se dirigen a composiciones farmacéuticas.

b. Siguiendo la sugerencia del Despacho, se elimina la Reivindicación 1 del pliego reivindicatorio, como se refleja en las modificaciones adjuntas a este memorial.

3. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 2 no es concisa, puesto que no se mencionan las proporciones o cantidades de cada uno de los principios activos, y porque no señala los excipientes (ni proporciones) que hacen parte de dicha composición y que se encuentran ejemplificados en el capítulo descriptivo.

b. Informo que el solicitante ha modificado la anterior Reivindicación 2 (actual Reivindicación 1) mediante la incorporación de las características técnicas antes definidas de las anteriores Reivindicaciones 3, 4, 9, 10 y 11. Así entonces, ahora se limitan las proporciones de los principios activos de acuerdo con el Ejemplo 3 de la presente solicitud de patente, de conformidad con la solicitud del Despacho.

No obstante, con respecto a la definición de los excipientes y sus proporciones en la composición, respetuosamente discrepo del señor Examiador, en la medida que éstos no corresponden a características esenciales de la invención, y por lo tanto no deben limitar el alcance la protección. Cabe anotar que el efecto técnico en cuanto a la disminución de los efectos adversos no es el resultado del empleo de excipientes o cantidades particulares de estos, **sino de la administración conjunta de los dos principios activos** en la proporción descrita en la Descripción. Sobre esta base, cualquier limitación en cuanto a componentes adicionales y sus cantidades limitaría el concepto inventivo desarrollado por los inventores a modalidades particulares de realización.

Así entonces, la nueva Reivindicación 1 presenta de manera clara y concisa el objeto reclamado, el cual además está enteramente sustentado en la Descripción; por lo tanto, la misma, así como su Reivindicación independiente 2, cumplen las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. a. Ese Despacho reporta que, aunque se estudiaron las primeras 10 Reivindicaciones, el pliego reivindicatorio comprende materia no patentable que deberá ser retirada.

b. Informo que con las modificaciones que presento con este memorial, se retiran las anteriores Reivindicaciones 15 a 18, las cuales hacen referencia al uso de las composiciones de la invención.

5. a. Ese Despacho cita el documento WO2013154347 (D1), como arte previo relevante para afectar la novedad de la Reivindicación 2.

b. Respetuosamente considero que las características técnicas incorporadas en la Reivindicación 1 (nueva Reivindicación 1) no están divulgadas por el antecedente citado; por lo tanto, la definición actual de la composición farmacéutica de la presente invención no está afectada en su novedad y cumple las disposiciones del Artículo 16 de la Decisión 486.

Pongo de presente que la dropropizina es una mezcla racémica de levodropropizina y dextrodropropizina, las cuales son SUSTANCIAS DIFERENTES y tienen EFECTOS DIFERENTES, como se enseña en la patente US 4699911 A, D2 de aquí en adelante y que se trae a colación como documento de referencia. Por lo tanto, solo por esta razón se debe reconocer la novedad a la materia reclamada en la presente invención frente a la divulgación del documento D1, la cual no divulga dropropizina como componente activo sino levodropropizina o sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. a. Ese Despacho considera que el documento D1 afecta la altura inventiva de la Reivindicación 5. Adicionalmente, ese Despacho informa que las reivindicaciones dependientes 6 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación 5 aporte nivel inventivo a la composición, por lo cual se considera que también carecen de nivel inventivo.

b. Informo que la Reivindicación 5 se retiró del pliego Reivindicatorio; por lo tanto, las observaciones planteadas por ese Despacho se entienden superadas.

No obstante, con respecto a la Reivindicación 7, pongo de manifiesto que ese Despacho no realizó un análisis de nivel inventivo sobre las características técnicas allí definidas, toda vez que en el Oficio técnico se limita a identificar las diferencias técnicas de la Reivindicación 5 frente a D1, sin desarrollar un análisis sobre los elementos técnicos relativos a los rangos de composición definidos en la Reivindicación 7. Esto es, la conclusión sobre la falta de altura inventiva de la Reivindicación 7 se basó en la obviedad

determinada para la forma farmacéutica “sólida” definida en la Reivindicación 5, y no en los elementos técnicos característicos definidos en la Reivindicación 7.

Asimismo, el análisis de nivel inventivo que presenta el Examinador no identifica correctamente la diferencia existente entre la invención y el documento D1 en cuanto al principio activo **dropropizina**, toda vez que el Examinador concluye en su tabla comparativa que este componente de la composición está anticipado por la divulgación de D1 del principio activo **levodropropizina**; no obstante, no tiene en consideración de la dropropizina, empleada en la presente invención, es una mezcla racémica de levodropropizina **y** dextrodropropizina, las cuales son SUSTANCIAS DIFERENTES y tienen EFECTOS DIFERENTES, como se enseña en la patente US 4699911 A, cita como documento de referencia en este memorial.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que las definiciones antes referidas en la Reivindicación 7 se han incorporado en la nueva Reivindicación 1, y las aclaraciones con respecto al ingrediente activo dropropizina, me permito aportar el correspondiente análisis de nivel inventivo que demuestra que la invención tal y como se reclama en la nueva Reivindicación 1 no es obvia ni deriva de manera evidente a partir del documento citado D1.

En primer lugar deben identificarse las diferencias técnicas existentes entre la invención y el arte previo más cercano D1. Dichas diferencias radican en el hecho que D1 no revela: i) el ingrediente activo **dropropizina**, el cual es una mezcla racémica de los enantiómeros levodropropizina y dextrodropropizina, ni ii) el contenido de principios activos reclamados: un contenido por unidad de dosis de dropropizina es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v y un contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v.

El efecto técnico resultante de las características técnicas antes mencionadas es la disminución en cuanto a los efectos adversos de la dropropizina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

Sobre esta base, el problema técnico que resuelve la presente invención es: *“la necesidad de encontrar alternativas de composiciones farmacéuticas estables que puedan administrarse preferentemente por la vía de administración oral y que*

proporcionen simultáneamente una actividad mucolítica-expectorante, una actividad antitusiva periférica y también que presenten menores efectos adversos”

Al respecto, el documento D1 divulga composiciones que comprenden ambroxol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; levodropropizina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente tampón en un medio acuoso. El objeto de la misma es mejorar la estabilidad del ingrediente activo mediante la incorporación de un agente tampón para regular el pH de la formulación. Como tal, D1 no aborda el problema técnico asociado a los efectos adversos de la dropropizina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC), y la única mención que se hace en este documento a efectos adversos en un paciente, es mediante la referencia a las impurezas causadas por la inestabilidad de las composiciones, problema técnico que se resuelve en D1 mediante el ajuste del pH de las mismas. Adicionalmente, **D1 no divulga dropropizina** (una mezcla racémica de los enantiómeros levodropropizina y dextrodropropizina), sino que únicamente relaciona la levodropropizina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; por lo tanto, no aporta una sugerencia que motive al empleo de **dropropizina**.

Además, **D1** no menciona en ningún momento una combinación de los principios activos en donde el contenido por unidad de dosis de **dropropizina** es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v y el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v, menos aún que tal combinación de principios activos en los rangos de composición limitados en la presente invención presentaran una disminución en cuanto a los efectos adversos de la dropropizina sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

Dado que D1 no enseña ni sugiere los elementos técnicos característicos de la presente invención, ni su efecto técnico, respetuosamente considero que el análisis

presentado en el Oficio técnico se basa en un análisis retrospectivo o *ex post facto*¹ el cual no es permitido para evaluar la actividad inventiva de la invención reivindicada.

Lo anterior es así, porque el documento **D1** (WO 2013/154347 A1) acredita únicamente que la levodropropizina es el isómero de la dropropizina con un efecto antitusivo que suprime periféricamente las vías aferentes relacionadas con el reflejo de la tos.

D1 únicamente hace referencia a la levodropropizina en la página 2 renglón 4, tal como se muestra a continuación:

Levodropropizine, as shown below, is the levo isomer of dropropizine as an antitussive that peripherally suppresses afferent pathway related with the cough reflex:

Así que no hay bases para sostener que a partir de **D1** la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar las formas farmacéuticas del documento D1 de manera alternativa, para así llegar al objeto reivindicado y, por esto considerar obvias todas las reivindicaciones.

¹ En el Derecho de patentes, el sesgo retrospectivo es una cuestión importante a la hora de determinar si una invención implica actividad inventiva, ya que se trata de una valoración especialmente subjetiva que puede verse influida por la percepción que el evaluador tiene del pasado. El sesgo retrospectivo surge en el análisis de la actividad inventiva porque los examinadores de patentes y los jueces realizan el examen de las invenciones reivindicadas tras su divulgación en las solicitudes de patentes. En otras palabras, al evaluar la invención reivindicada, el examinador dispone de información sobre una nueva invención y su funcionamiento en comparación con los dispositivos y métodos conocidos (es decir, el estado de la técnica). En consecuencia, es más probable que los examinadores, que ya conocen el contenido de la invención, piensen que la invención es evidente y subestimen la actividad inventiva.

Como los avances técnicos hacia una solución a menudo se producen mediante pasos incrementales, en retrospectiva esos pequeños adelantos pueden parecer engañosamente sencillos y evidentes, en particular cuando se recorre el camino ya trazado por el inventor. Por consiguiente, los evaluadores, cuando conocen la solución deseada, pueden verse fácilmente influidos por un razonamiento que consiste en partir del problema planteado y avanzar siguiendo unos pasos sencillos. Véanse el “Estudio Adicional sobre la actividad Inventiva (primera parte)” del Comité Permanente sobre el Derecho de Patentes de la Organización Mundial de la Propiedad intelectual, SCP/28/4 fecha 16 de junio de 2018; el capítulo 15 del Manual de práctica de la Oficina de Patentes del Canadá; la parte II, capítulo 4, artículo 6.2 de las Directrices de examen en materia de patentes de la SIPO; la sección 2.13.6.3 de las Directrices de examen de solicitudes de patentes en Colombia; la parte III, capítulo 2, sección 2, 3.3, de las Directrices de examen de patentes y modelos de utilidad en el Japón; la sección 4C de las Directrices de examen de solicitudes de patentes de la IPOS; el artículo 3.10 del Manual de práctica en materia de patentes de la UKIPO; la sección 6.5.3.5 de las Directrices de examen de solicitudes de patente de la Oficina Española de Patentes y Marcas; el artículo 2141 del MPEP; y el capítulo VII-8 de las Directrices de examen de la OEP; la jurisprudencia de las Salas de Recurso de la Oficina Europea de Patentes, octava edición, julio de 2016, página 184.

Contrario a lo que asume el Examinador, **D1** falla en divulgar o sugerir la sustitución de levodropropizina (enantiómero *levo*) por dropropizina (mezcla racémica) en la combinación levodropropizina-ambroxol. Es más, **D1** ni siquiera sugiere que se deba sustituir la levodropropizina en una composición farmacéutica de administración oral que contenga la combinación de levodropropizina-ambroxol por algún otro principio activo.

Por el contrario, **D1** enseña en la página 3, lo siguiente:

Therefore, it is an object of the present invention to provide a liquid formulation for oral administration comprising ambroxol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and levodropropizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof having improved stability.

It is further object of the present invention to provide a method for preparing the liquid formulation for oral administration.

Por lo anterior, carece de sustento en **D1** suponer como si fuera cierto que para un experto en la materia sería “obvio” el uso de dropropizina en lugar de su enantiómero levógiro en una composición farmacéutica para tratamiento de la tos u otras enfermedades relacionadas con el aparato respiratorio.

Lo que objetivamente divulga **D1** es que la levodropropizina (sin encontrarse como mezcla racémica con dextrodropropizina), es decir, el **isómero *levo*** de la dropropizina, como antitusivo suprime periféricamente la vía aferente relacionada con el reflejo de la tos. Además, este documento describe que la levodropropizina actúa en el sistema nervioso periférico sin acción sobre el sistema nervioso central y de aquí que tiene un mecanismo diferenciado que no causa efectos adversos tales como constipación o depresión respiratoria que puede producirse por antitusivos opioides como codeína y análogos. También este documento enseña que la levodropropizina reduce significativamente la ocurrencia de efectos adversos del sistema nervioso central, tal como la somnolencia, suprime la inflamación, la broncoconstricción y la hipersecreción mucosa (ver página 2, líneas 4 a 12).

D1 se refiere a un problema técnico completamente diferente al que se resuelve en la presente invención y, solamente por este motivo, el experto en la materia no lo consideraría parte del estado de la técnica, ni mucho menos como el documento más cercano.

Tampoco con este documento el experto en la materia podría anticipar la solución propuesta en la presente solicitud sin la evidencia experimental presentada en la presente solicitud.

Como podrá ver el Examinador, el problema técnico que aborda **D1** se entiende del siguiente pasaje de la página 2 a la página 3:

combination formulation. However, each said syrup preparation had to be taken three times a day, and thus, there has been an inconvenience that patients were required to take a relatively large amount of syrup per dose.

The present inventors have endeavored to develop a complex liquid formulation comprising ambroxol and levodropropizine having the same efficacy even in a small quantity, e.g., 10 mL or less, for improving patient compliance. However, there have been found that when said two ingredients exist in a liquid formulation together, an increase in the amount of related substances of ambroxol and levodropropizine was observed.

Impurities in drug substance may cause adverse side effects in a patient, and hence the purity of an active ingredient is one of the most important factors in providing safe and effective pharmaceutical formulation. Such impurities not only include compounds which can be completely removed during the manufacturing process of the active ingredients, but also the breakdown products which can be produced by various environmental factors, e.g., temperature, moisture, and light, even after the final product was prepared.

Therefore, the present inventors have studied on the factors that promote the production of related substances when liquid formulation comprising ambroxol and levodropropizine is in a stored condition; and have found that the stability of the active ingredient in an aqueous solution can only be secured in a specific pH condition. Thus, the present invention is accomplished by using a buffering agent to regulate the pH condition of the formulation.

Como se puede ver, **D1** se refiere objetivamente al problema técnico de que existía el inconveniente de que los pacientes requieren tomar cantidades relativamente grandes de jarabe por dosis respecto de una formulación de levodropropizina y ambroxol, pues antes se menciona que se debía tomar el jarabe 3

veces al día (ver página 2 línea 22 a la página 6). Por otro lado, se reporta que existía el inconveniente adicional de que cuando la levodropropizina y el ambroxol se encuentran juntos en una formulación líquida, se observa un incremento en la cantidad de sustancias relacionadas a ambroxol y levodropropizina y, dichas impurezas causan efectos adversos en el paciente.

De este modo, en ningún momento se hace referencia a la sustitución de la levodropropizina por algún otro principio activo. Por el contrario, **D1** incentiva en todo momento a usar **levodropropizina**.

De acuerdo con lo anterior, únicamente a partir de la información contenida en **D1** el experto en la materia habría estado motivado a usar una formulación líquida que contiene ambroxol y levodropropizina a condiciones de pH específicas, es decir entre 4.5 y 5.5 ajustadas con un agente amortiguador, pero este documento de ninguna manera acredita que se debía hacer algún cambio como el reemplazar la “levodropropizina”, por “dropropizina” en la combinación levodropropizina-ambroxol, como se sostiene subjetivamente en el oficio que se contesta.

En contraste, la innovación que se reclama en la presente solicitud de patente se refiere a la resolución del **problema técnico objetivo** de proporcionar una composición farmacéutica de administración oral que comprenda dropropizina, pero que dicha composición no presente los efectos adversos conocidos de la dropropizina sobre el SNC, tal como la somnolencia o la cefalea.

En este contexto, si partimos del documento **D1**, nada indica al experto en la materia que, si se reemplaza la levodropropizina por dropropizina, se reducirían los efectos adversos de la dropropizina sobre el SNC.

El efecto técnico demostrado en la presente solicitud de patente y que claramente está asociado a la diferencia (es decir, dropropizina en lugar de la levodropropizina) es que **los efectos adversos DE LA DROPROPIZINA sobre el SNC se reducen o incluso hasta desaparecen cuando se formula con ambroxol**, lo cual se encuentra soportado en la presente solicitud de patente con el estudio de farmacocinética comparada presentado en el Ejemplo 3, un estudio abierto, diseño Williams, cruzado 3x6x3, aleatorizado, a dosis única, en tres tratamientos, tres periodos y seis secuencias en condiciones de ayuno, en población mexicana sana. Compárese el efecto técnico encontrado para la combinación de dropropizina y ambroxol en el Ejemplo

3 contra el jarabe de dropropizina de 300 mg/100 mL (0.3 % m/v de dropropizina) de conformidad con el Ejemplo 2 sin ambroxol (control) en donde se reporta que exhibe al menos tres eventos adversos, es decir, dos voluntarias presentaron cefalea (un efecto adverso sobre el SNC), lo cual se obtuvo en un estudio clínico con significancia estadística.

Respecto de los efectos adversos de la dropropizina sobre el SNC también es pertinente hacer referencia a **D2** que explica que el isómero levorrotatorio de la dropropizina (levodropropizina) ha mostrado la misma actividad antitusígena que la mezcla racémica (dropropizina) pero con un grado de actividad notablemente menor sobre el sistema nervioso central ("SNC") (véase columna 1, líneas 26-36). **D2** también divulga que el isómero levorrotatorio muestra sorprendentemente una falta casi completa de actividad en el SNC, aunque conserva la actividad antitusígena y antiinflamatoria. Este documento también enseña que el isómero dextrorrotatorio puede ser utilizado por su actividad sobre el SNC como sedante suave en pacientes de edad avanzada que son afectados por hiperexcitabilidad de naturaleza neurovegetativa (véase columna 4, líneas 49-57).

El problema técnico objetivo que sugiere el examinador, es decir: ¿Cómo modificar la composición oral líquida de ambroxol y levodropropizina para proporcionar una formulación oral alternativa?, no es aplicable en el caso de la presente invención, porque la presente solicitud se dirige al problema técnico de, reiteramos, proporcionar una composición farmacéutica que ya comprende **dropropizina** en la que no se presenten los efectos adversos conocidos de la dropropizina sobre el SNC, tal como la somnolencia o la cefalea (Véase Ejemplo 3).

D1 no califica como estado de la técnica más cercano porque no describe nada sobre la dropropizina. D1 no describe que exista un problema con la dropropizina. Menos aún anticipa cuál sería la solución. Esto es debido a que no divulga explícitamente composiciones farmacéuticas que contienen dropropizina. D1 mucho menos podría vislumbrar el problema de los efectos adversos conocidos de la dropropizina sobre el SNC y, mucho menos aún podría asegurar técnica y científicamente que dicho problema técnico objetivo sería resuelto cuando la dropropizina se encuentra formulada junto con ambroxol.

En contraste con lo divulgado en **D1**, los resultados obtenidos en el estudio de farmacocinética comparada descrito en el Ejemplo 3 de la presente solicitud

demuestran experimentalmente que cuando la dropropizina se encuentra formulada junto con clorhidrato de ambroxol en una forma de jarabe, en donde el contenido por unidad de dosis de dropropizina es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v y el contenido por unidad de dosis de clorhidrato de ambroxol es de entre 0.27 % m/v a 0.33 % m/v, sorprendentemente, no se observan los efectos adversos sobre el sistema nervioso central atribuibles a la dropropizina (la mezcla racémica de los enantiómeros *levo* y *dextro* de la dropropizina).

El efecto se hace evidente cuando se compara la combinación fija de dropropizina-ambroxol en la forma de jarabe de 300-300 mg/100 mL (0.3 % m/v de dropropizina y 0.3 % m/v de ambroxol), de acuerdo con la formulación de jarabe del Ejemplo 2 contra el jarabe de dropropizina de 300 mg/100 mL (0.3 % m/v de dropropizina) de conformidad con el Ejemplo 2 pero sin ambroxol (control) que exhibe al menos tres eventos adversos, entre lo que destaca que dos voluntarias presentaron cefalea (un efecto adverso sobre el SNC), lo cual se obtuvo en un estudio clínico con significancia estadística.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones cumplen con el requisito de nivel inventivo, porque si el experto en la materia se hubiera confrontado al problema técnico objetivo de encontrar una composición farmacéutica de administración oral en forma de jarabe que comprenda dropropizina, pero que dicha composición no presente los efectos adversos conocidos de la dropropizina sobre el SNC, tal como la somnolencia o la cefalea, en la fecha de presentación de la presente solicitud, partiendo únicamente de lo que enseña objetivamente **D1**, no habría encontrado divulgado ni sugerido que los efectos adversos de la dropropizina sobre el SNC desaparecen cuando se formula con ambroxol en forma de jarabe.

Por todo lo anteriormente expuesto, se solicita respetuosamente a ese Despacho reconocer la novedad y actividad inventiva de la presente invención, toda vez que, por las razones anteriormente expuestas, la invención reclamada representa una nueva enseñanza técnica que cumple con todos los requisitos de patentabilidad.

7. Por último, informo que presento un nuevo resumen ajustado de conformidad con la materia que se reclama en las nuevas reivindicaciones.

8. Teniendo en cuenta que el solicitante ha atendido de manera completa al requerimiento, modificando las Reivindicaciones para remover obstáculos de claridad y demostrando el cumplimiento del requisito de novedad de conformidad con el Artículo 16 de la Decisión 486 y el de nivel inventivo de conformidad con el Artículo 18 de la misma Decisión, respetuosamente solicito se proceda a conceder la patente de invención a las Reivindicaciones 1 a 3 que presento en esta oportunidad. En el evento de subsistir cualquier objeción, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirla.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Pliego Reivindicatorio modificado
- Resumen
- Tasa por modificación voluntaria