

DOCTORA:
EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2020/0001881.

SOLICITUD PATENTE: **COMBINACIÓN FARMACÉUTICA
SINÉRGICA DEL ENANTIÓMERO
ACTIVO S-KETOROLACO
TROMETAMINA Y
CLORHIDRATO DE TRAMADOL.**

SOLICITANTES:

- Carlos AMÉZCUA AMÉZCUA.
- Federico AMÉZCUA AMÉZCUA.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 17222** NOTIFICADO EL 24
OCTUBRE DE 2022.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de los
solicitantes **CARLOS AMÉZCUA AMÉZCUA** y **FEDERICO AMÉZCUA AMÉZCUA**,
por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy
respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 17222, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.

1. Modificaciones presentadas.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones modificadas 1 a 3, no son aceptables porque incluyen dentro de sus características técnicas esenciales la condición de que *"(...) en donde el S-ketorolaco trometamina está presente en la composición en una cantidad de al menos 3 veces menos que una cantidad de clorhidrato de tramadol"*, que no se había divulgado inicialmente ni en la descripción ni en las reivindicaciones originalmente presentadas, por lo cual se amplía el objeto de la solicitud. De acuerdo con esto, las objeciones que se presentan se dirigen al capítulo reivindicatorio presentado 20 de febrero de 2020.

El solicitante quisiera manifestar lo siguiente referente a las modificaciones que se presentaron con anterioridad y que se presentan en este memorial de respuesta al requerimiento de fondo.

El solicitante presenta un nuevo juego de reivindicaciones en donde se omiten las antiguas reivindicaciones 6 a 13 relacionadas con un método de tratamiento y de uso, así como la expresión *"aproximadamente"* es omitida del nuevo juego de reivindicaciones. De acuerdo con esto el solicitante considera que supera las objeciones referentes al método de tratamiento y a las reivindicaciones que se referían al uso.

Por otro lado, el solicitante quisiera mencionar y resaltar que la presente invención en su nuevo juego de reivindicaciones busca reivindicar:

1. Una composición farmacéutica administrable oralmente para el control o tratamiento del dolor neuropático y/o nociceptivo de una enfermedad en un mamífero, que comprende:

una combinación que comprende:

S-ketorolaco trometamina;

Clorhidrato de tramadol; y

un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable,
en donde el **S-ketorolaco trometamina está presente en la composición en una cantidad de al menos 3 veces menos que una cantidad de clorhidrato de tramadol.**

Es importante mencionar que dicha reivindicación y sus reivindicaciones dependientes están debidamente soportadas por la descripción.

Se hace notar que para el caso del principio activo ketorolaco en la descripción se considera la dosis para uso oral de:

La administración oral de **10 a 30 mg de ketorolaco** es considerada como la dosis convencional para alivio de dolor. (página 4, líneas 3 a 5 de la descripción tal y como se presentó el 20 de febrero de 2020, énfasis fuera del texto original)

Mientras que el enantiómero S-ketorolaco tiene las siguientes características

El enantiómero S (-) es el más activo, se ha determinado que el enantiómero S de la mezcla racémica es el que básicamente posee la actividad analgésica, **siendo casi el doble que el de la forma racémica y alrededor de 60 veces más potente lo que permite reducir la dosis hasta el 50%** y reducir así el riesgo de efectos secundarios severos que se presentan por el consumo crónico de los medicamentos basados en la actual sal racémica de Ketorolaco. (página 4, líneas 18 a 25 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 20 de febrero de 2020, énfasis fuera del texto original)

La presente invención evaluó de forma independiente el efecto que tenía tanto el S-ketorolaco trometamina y el clorhidrato de tramadol, y una vez conocido su efecto:

Después fueron analizadas 24 diferentes combinaciones de S-Ketorolaco y Clorhidrato de tramadol para detectar el tipo de interacción y las combinaciones más sobresalientes por el grado de eficacia o por el grado de potenciación antinociceptiva. Para las combinaciones se decidió incluir las siguientes dosis de la curva dosis-respuesta de S-Ketorolaco trometamina: 0.01, 0.03, 0.10, 0.31, 1.00 y **3.16** mg/kg; y cuatro diferentes dosis de Clorhidrato de tramadol: **10.0**, 17.8, 31.6 y 56.2 mg/kg; estas dosis fueron seleccionadas de la curva dosis respuesta de Clorhidrato de tramadol, y comprenden dosis ubicadas en la parte lineal de la sigmoidea, desde una dosis pequeña hasta una dosis submáxima, (Figuras 4, 5, 6 y 7), por lo que se puede mostrar los efectos dosis-dependientes para ambos agentes activos. (página 15 líneas 24-25 y página 16 líneas 1 a 7 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 20 de febrero de 2020, énfasis fuera del texto original)

El solicitante quisiera llamar la atención, para hacer notar que en las figuras 4, 5, 6 y 7 (tal y como se presentaron el 20 de febrero 2020), el efecto anti-nocicepción (%IF) observado con la concentración de 3.16 mg/kg de S-ketorolaco trometamina + (10, 18, 31 y 56 mg/kg) Clorhidrato de tramadol en donde es por arriba del 80% de efecto antinocicepción (%IF) dentro de los primeros 30 minutos y del 90% dentro de la primera hora de ser suministrada, por lo que, se reivindica en la presente solicitud la composición que se caracteriza porque

"S-ketorolaco trometamina está presente en la composición en una cantidad de **al menos 3 veces menos que una cantidad de tramadol** (3.16 mg/kg S-ketorolaco+ 10 mg/kg tramadol en la concentración de prueba más baja de tramadol y la más alta de S-ketorolaco),"

estos resultados son sorprendentes y son debidamente soportados por la presente solicitud tal como se presentó el 20 de febrero de 2020. Dicha dosis ha sido reivindicada desde el juego de reivindicaciones presentado el 20 de febrero de 2020 en al menos en las antiguas reivindicaciones 4 y 5.

Cabe mencionar que la dosis recomendada de Tramadol esta entre 50 y 100 mg y la duración del efecto analgésico después de una dosis de 100 mg es de 6 horas (Pagina 4, líneas 11 a 13 de MX2013011079 [D1]). Por lo que sorpresivamente se tienen mejores resultados en tiempo y dosis utilizada en la presente solicitud, tal como se ha descrito previamente.

Por lo mencionado anteriormente, para el solicitante es claro que se demuestra, con la información originalmente presentada, que la presente invención y la formulación que se reivindica, potencia los efectos deseados de antinocicepción, y no se potencian los efectos no deseados de daño gastrointestinal, lo cual resulta muy conveniente y no era esperado o se desprende del estado del arte citado por el examinador.

2. Excepción de patentabilidad.

Menciona el examinador que conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina las reivindicaciones 9 - 13 corresponden a materia no patentable ya que se refieren a un método de tratamiento del dolor neuropático y/o nociceptivo que comprende administrar en mamíferos que sufren de dicha enfermedad una cantidad efectiva de la combinación de al menos un compuesto seleccionado del grupo de AINE's y al menos un compuesto seleccionado del grupo de analgésicos opioides.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 9 a 13 del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta como respuesta a este requerimiento de fondo.

3. Reivindicaciones relativas al uso.

Menciona el examinador que conforme con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina las reivindicaciones 6 - 8 corresponden a materia que no se considera patentable ya que se refieren a

una combinación que comprende un AINE's y un compuesto analgésico opioide, útil para la preparación de un medicamento para la terapia analgésica y/o antiinflamatoria y/o antipirética, para el control y/o el tratamiento del dolor moderado en mamíferos.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 6 - 8 del nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta como respuesta a este requerimiento de fondo.

4. De la solicitud de patente.

Título.

Manifiesta el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. El examinador recomienda modificar el título de la invención por el siguiente:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE S - KETOROLAC Y TRAMADOL".

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador solicita realizar la modificación del título actual por el propuesto por examinador esto es, el título de la solicitud debe ser:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE S-KETOROLACO Y TRAMADOL"

Reivindicaciones

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 a 5 no son claras porque dichas reivindicaciones incluyen el término "una combinación sinérgica". Manifiesta el examinador que el término "combinación" es ambiguo y el término "sinérgica" corresponde a un atributo arbitrario. El

examinador recomienda modificar dicho preámbulo por términos que permitan identificar claramente el tipo de producto que se reclama, el examinador recomienda modificar el preámbulo con términos como “una composición farmacéutica” o “un kit de partes”

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha modificado el preámbulo de las reivindicaciones por uno de los preámbulos recomendados “Una composición farmacéutica”.

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque incluyen el término “aproximadamente” el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. El examinador sugiere modificar el termino objetado por un términos precisos o rangos concretos.

El solicitante ha eliminado el termino objetado del nuevo capítulo reivindicatorio.

- El examinador objeta la reivindicación 1 porque la misma no es clara al incluir el uso que se le da a la combinación reivindicada a referirse a:

“donde la combinación fue demostrada en un estudio preclínico, para ser administrada vía oral, misma que está indicada para el control y tratamiento de enfermedades de dolor neuropático y/o nociceptivo en mamíferos”

El solicitante ha eliminado la expresión objetada del nuevo capítulo reivindicatorio.

5. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	MX2013011079	Composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor agudo y neuropático con base en el enantiómero activo (+) - tramadol o sus sales.	10 de junio de 2015
D2	EP2138174	Pharmaceutical composition in the form of a sublingual tablet consisting of a non-steroidal antiinflammatory agent and an opiate analgesic for pain management	30 de diciembre de 2009
D3	US2004087644	Pharmaceutical composition in capsules that comprises a non-steroidal antiinflammatory and an opiate analgesic for handling pain	6 de mayo de 2004
D4	WO2012049550	Liquid pharmaceutical composition for pain treatment and prevention	19 de abril de 2012
D5	WO2013163142	Liquid pharmaceutical formulation containing ketorolac and tramadol	31 de octubre de 2013
D6	MX2013005378	Sales del enantiómero activo S - ketorolac	21 de noviembre de 2014
D7	WO2015166418	Pharmaceutical composition for the treatment of allopathic pain, using ketorolac tromethamine and tramadol hydrochloride as an active ingredient	5 de noviembre de 2015

6. Examen de patentabilidad

Novedad.

El examinador basado en el documento citado D1, realizó el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D1, tal y como se muestra en la tabla 1 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D1 menciona dentro de estas composiciones que la cantidad de tramadol clorhidrato es de 25mg"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 3 y 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D2, tal y como se muestra en la tabla 2 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D2 menciona dentro de estas composiciones que la cantidad de tramadol clorhidrato es de 100mg y la cantidad de ketorolac trometamina es de 40mg"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D3, tal y como se muestra en la tabla 3 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D3 menciona dentro de estas composiciones que la cantidad de tramadol clorhidrato es de 10mg a 1g y la cantidad de ketorolac trometamina es de 10mg a 2g"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D4, tal y como se muestra en la tabla 4 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D4 menciona dentro de estas composiciones que la cantidad de tramadol clorhidrato es de 50mg y la cantidad de ketorolac trometamina es de 25mg"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D5, tal y como se muestra en la tabla 5 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D5 menciona dentro de estas composiciones que la cantidad de tramadol es de 28mg - 35mg y la cantidad de ketorolac trometamina es de 42mg - 52.5mg"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Continúa el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D6, tal y como se muestra en la tabla 6 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D6 menciona dentro de esta composición que la cantidad de tramadol clorhidrato es de 25mg y la cantidad de S - ketorolac trometamina es de 10mg"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Finaliza el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0001881) con las características reveladas en D7, tal y como se muestra en la tabla 7 del oficio N° 17222. Luego de la comparación, el examinador manifiesta que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Aclara el examinador que *"el documento D7 menciona dentro de esta composición que la proporción de tramadol clorhidrato es de 0.9% a 4.5% y la proporción de ketorolac trometamina es de 2.2% a 12%"* (tomado del oficio N° 17222).

Menciona el examinador que las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con el análisis de novedad realizado por el examinador y a continuación presenta argumentos en defensa del nivel inventivo de la presente invención.

Sobre el documento **D1**, en la reivindicación 9 se indica que tramadol podría combinarse con otros fármacos como ketorolaco, S-ketorolaco, pero no hay descripción de una composición específica, no se enseñan cantidades relativas y especialmente, no se enseña la combinación sinérgica de la invención actualmente reivindicada, en la que se usa S-ketorolaco trometamina en una cantidad al menos 3 veces menos que la cantidad del tramadol clorhidrato que conduce a una interacción sinérgica óptima entre los dos componentes.

D2 describe una composición compuesta por Ketorolaco trometamina y Clorhidrato de Tramadol, que están formulados en una unidad de dosis única en forma de tableta sublingual y que se prescribe para pacientes con dolor de intensidad, en donde la combinación de ketorolaco trometamina 10 mg y clorhidrato de tramadol 25 mg en sublingual es la preferida. Como se observa se refiere a ketorolaco y no utiliza S-ketorolaco como en la presente solicitud y la proporción en la dosis preferida no es equivalente con la descrita en la presente invención.

D3 describe una fórmula o combinación de dos compuestos, uno de ellos no esteroideo antiinflamatorio como ketorolaco, y el otro un opiáceo analgésico conocido como tramadol, que se formulan en cápsulas, en donde la dosis máxima utilizada de ketorolaco es 0.1 g y tramadol 0.2 g con lo que la proporción es 2:1. Cabe mencionar que este documento no menciona el uso de S-ketorolaco y tampoco describe que la proporción utilizada sea al menos 3 veces menos de S-ketorolaco trometamina versus clorhidrato de tramadol.

D4 está dirigido al uso de una composición farmacéutica que comprende ketorolaco y tramadol para usarse en la prevención y el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa presente en pacientes pediátricos. Del mismo modo, en este documento D4 no se especifica que el ketorolaco utilizado corresponde al S-ketorolaco, siendo el principio activo que se utiliza en la presente invención y que como se ha descrito en la presente solicitud el S-ketorolaco trometamina es el enantiómero activo que es 3.3 veces más potente que la mezcla racémica, por lo que el solicitante considera que el documento D4 no afecta la novedad de la presente invención.

D5 cita que el principio activo ketorolaco es una mezcla racémica de los isómeros activos S-ketorolaco y R-ketorolaco (página 2, líneas 20 a 25) por lo que el solicitante considera que D5 no afecta la actividad inventiva de la presente invención, ya que la presente invención está dirigida a composición en donde el principio activo que se utiliza es S-ketorolaco trometamina y no la mezcla racémica.

D6 se refiere al proceso de fabricación de S-ketorolaco trometamina y su caracterización. Y en donde el ejemplo 6 que se describe está dirigido a una composición que comprende 10 mg de S-ketorolaco trometamina y 25 mg de clorhidrato de tramadol, estando por tanto presente el S-ketorolaco trometamina en la composición en una cantidad 2,5 veces menor que la cantidad de clorhidrato de tramadol. Por lo que no considera la actividad maximizada del S-ketorolaco. En D6 no se reconoce el uso de S-ketorolaco trometamina en una cantidad al menos

3 veces menor que la cantidad de clorhidrato de tramadol para conducir a una interacción sinérgica óptima entre los dos componentes de obtención de un medicamento analgésico con base en S-ketorolacato de trometamina (página 7, líneas 7 a 11 de D6)

D7 describe una invención que refiere una composición farmacéutica para la administración en **forma inyectable** de la combinación de ketorolaco trometamina / clorhidrato de tramadol, con el objetivo de proporcionar una composición farmacéutica nueva, evitando el uso de otros componentes que puedan ser dañinos al cuerpo humano. La dosis de S-ketorolaco utilizado está dentro del rango de 1.8% a 2.2% de la formulación, como se puede observar dicho documento no anticipa el uso de S-ketorolaco, dicho documento refiere ketorolaco para usarse en la forma farmacéutica de inyectable, por lo que el solicitante considera que no afecta la novedad de la presente invención.

Con base en el nuevo juego de reivindicaciones y con lo descrito en los documentos considerados como relevantes, ninguno de dichos documentos anticipa o sugiere:

1. **Una composición farmacéutica administrable oralmente para el control o tratamiento del dolor neuropático y/o nociceptivo de una enfermedad en un mamífero**, que comprende:

una combinación sinérgica que comprende:

S-ketorolaco trometamina; y

Clorhidrato de tramadol; y

un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde el **S-ketorolaco trometamina está presente en la composición en una cantidad de al menos 3 veces menos que una cantidad de clorhidrato de tramadol**.

Aunque el solicitante entiende que la Superintendencia de Industria y Comercio es un ente independiente de otras oficinas de patentes y que esta Superintendencia

realiza el presente examen de forma autónoma e independiente al solicitante le gustaría mencionar que la presente invención ha sido otorgada en México y Canadá con el mismo juego de reivindicaciones que se presenta junto a este documento como respuesta al correspondiente oficio.

En conclusión, me permito establecer que, gracias a las modificaciones realizadas y los argumentos expuestos anteriormente, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de Invención de la referencia.

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica administrable oralmente para el control o tratamiento del dolor neuropático y/o nociceptivo de una enfermedad en un mamífero, que comprende:

una combinación que comprende:

S-ketorolaco trometamina;

Clorhidrato de tramadol; y

un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde el S-ketorolaco trometamina está presente en la composición en una cantidad de al menos 3 veces menos que una cantidad de clorhidrato de tramadol.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el S-ketorolaco está presente en la composición en una cantidad de 0.01 a 100 mg.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el clorhidrato de tramadol está presente en la composición en una cantidad de 0.01 a 100 mg.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0000658
Recibo: 23-143929
Fecha: 20/01/2023

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 785202
CUS: 1873697398

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2020/0001881

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000