

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0011569

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “MÉTODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE PARACETAMOL SOLO O EN COMBINACIÓN CON IBUPROFENO, DONDE DICHO MÉTODO COMPRENDE ENJUAGAR UN RECIPIENTE CON AGUA A POR LO MENOS 80°C CREANDO UN ENTORNO CON BAJO CONTENIDO DE OXÍGENO EN DICHO RECIPIENTE”

Solicitante: HYLORIS DEVELOPMENTS SA

Nuestra Ref.: P2019/000181

RESPUESTA AL OFICIO No. 7211, NOTIFICADO EL 28 DE ABRIL DE 2023

(CUARTO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, 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 plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Despacho insiste que las Reivindicaciones 1 a 12 carecen de nivel inventivo a la luz de la patente WO2016/008546 (D1).

El Despacho considera a D1 como el arte previo más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, ya que divulga un proceso de fabricación de una composición para

aplicación intravenosa de paracetamol (acetaminofén) e ibuprofeno que comprende disolver una cantidad de 2,8 a 3,2mg de ibuprofeno y 9,8 a 10,2mg de paracetamol en una solución de pH 6,3 a 7,3 (Reiv. 1). El proceso descrito en D1 comprende la preparación de una solución inicial que comprende ibuprofeno en una solución con un pH 6,3 a 7,3 que contiene un agente isotónico (manitol) y un agente regulador de pH con ácido clorhídrico; a esta solución se agrega agua para inyección a una temperatura de 65°C-98°C y se hace un proceso de mezcla, seguidamente, se adiciona una solución de paracetamol con cantidades exactas de hidróxido de sodio, fosfato de disodio (reguladores de pH) y acetilcisteína o cisteína como agentes antioxidantes. Finalmente, el aire de la parte superior del recipiente se comprime con nitrógeno filtrado a 0,22 pm y a 1- 1,5 bar y donde el oxígeno disuelto de la composición en un recipiente cerrado es menor de 2,0 ppm, 1,0 o preferiblemente 0,5 ppm.

El Despacho afirma que la diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en el paso previo de enjuagar por lo menos una vez el recipiente con agua a una temperatura de por lo menos 80°C de manera reiterada. Sin embargo, el Despacho afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia pues dichos lavados se llevan a cabo con la finalidad de elevar la temperatura del recipiente de mezcla y reducir el contenido de oxígeno del entorno. No obstante, este efecto ya había sido previsto en D1, cuando divulga que se busca mantener la temperatura elevada desde el comienzo y preferiblemente antes de la mezcla del principio activo, lo que constituye no solo una garantía en el tiempo de la preparación de la formulación, ya que no es necesario usar intercambiadores de calor para enfriar el disolvente, sino que también permite obtener una concentración adecuada de oxígeno, así mismo, el antioxidante no se consume prematuramente y proporciona estabilidad en el almacenamiento a largo plazo. Adicionalmente, D1 establece que pueden usarse combinación de técnicas para la disminución o reducción de contenido de oxígeno, hasta una cantidad preferida de 0,4 ppm, como son el uso de agua tibia, nitrógeno, etc.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención es: “¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de mantener un entorno con bajos niveles de oxígeno para proporcionar otro método alternativo?”.

Sin embargo, el hecho de agregar el paso previo de enjuagar por lo menos una vez el recipiente con agua a una temperatura de por lo menos 80°C para desplazar el aire con el vapor generado adicionando un volumen específico de vapor de agua caliente para reducir el oxígeno en el espacio superior del recipiente, ya está divulgado en D1, pues este refiere la necesidad de realizar un lavado previo de los recipientes o viales con agua tibia antes del llenado con agua para inyección a una temperatura de 75°C-100°C para disminución de la concentración de oxígeno hasta 0,4 ppm. Particularmente, enseña que el lavado previo es adecuado para retirar el oxígeno del contenedor y reducir la concentración de oxígeno.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a agregar el paso previo de enjuagar por lo menos una vez el recipiente con agua a una temperatura de por lo menos 80°C de manera reiterativa en el método de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las Reivindicaciones dependientes 2 a 12 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 carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a me permito recordar que la presente solicitud hace referencia a un método que consiste en enjuagar un recipiente de mezcla con agua a una temperatura de al menos 80°C, específicamente 80°C-99°C, donde cada paso de enjuague comprende introducir un volumen de agua que es 3-20% del volumen del recipiente de mezcla y desechar el agua introducida, calentando así el recipiente a una temperatura de al menos 80°C, específicamente 80°C-99°C, y creando un entorno bajo en oxígeno en dicho recipiente mediante la generación de un gas de elevación en el recipiente.

A partir de lo anterior, me permito insistir respetuosamente en que se deduce que en la presente solicitud el recipiente de mezcla/composición se enjuaga repetidamente hasta que alcanza una temperatura elevada. Una vez que el recipiente de mezcla está caliente, se le añade agua caliente para inyección. Particularmente, la Reivindicación 1 tiene la característica *"el enjuague del recipiente de mezcla se realiza repetidamente hasta que el recipiente de mezcla tenga una temperatura de al menos 80°C"*.

El efecto técnico, respecto a la importancia del enjuague es discutido en la página 39 el Capítulo Descriptivo: "3. Importancia del enjuague: El enjuague del recipiente dos veces con WFI de no menos de 90°C proporcionó un recipiente con una temperatura de 56°C (no según la reivindicación 1). El contenido de oxígeno era de 0,56 ppm. En un ejemplo según la Reivindicación 1 (ejemplo 1), en donde el recipiente se precalentó a una temperatura de 90°C, el contenido de oxígeno era de 0,34 ppm, mientras que el WFI utilizado tenía un contenido de oxígeno de 0,24 ppm". **Por lo tanto, el efecto está demostrado.**

Adicionalmente, D1 también divulga cómo evitar que el contenido de oxígeno de la formulación preparada aumente al envasarla en un recipiente final. Sin embargo, D1 no revela cómo reducir el contenido de oxígeno de un recipiente de mezcla antes del proceso de mezcla. En este punto, es evidente que el Despacho está utilizando una visión retrospectiva y está interpretando D1 después de haber leído lo que es la invención, lo cual no resulta aceptable de acuerdo con la práctica de patentes. De hecho, nada en D1 revela o sugiere la materia aquí reclamada y solo se podrá conjeturar, como lo hace el Despacho, a la luz de lo divulgado en la presente solicitud y no sin ella. Por tanto, se solicita dejar sin efecto tales apreciaciones y aceptar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Así, el problema técnico objetivo propuesto por el Despacho fue entonces: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 para mantener un entorno con bajos niveles de oxígeno para proporcionar otro método alternativo? En respuesta a no resultaría correcto comenzar con un bajo contenido de oxígeno en el recipiente de mezcla ANTES de que comience el proceso de mezcla. Por lo tanto, para disminuir el contenido de oxígeno de una concentración

previamente alta. En D1, el contenido de oxígeno en la formulación preparada en el paso previo a la introducción en el envase final es bajo. Por lo tanto, **el orden de los pasos es diferente en vista de la Reivindicación 1.** Es decir, D1 no revela la actividad requerida por la Reivindicación 1.

ii) Adicionalmente, me permito enfatizar que, si D1 divulga un orden de pasos, como A+B+C **no divulga C+A+B**; ni proporciona una pista para cambiar un orden de pasos. O añadir un paso para obtener C+A+B+C. D1 refiere al paso C para mantener un bajo contenido de oxígeno en la formulación preparada (hecha antes del enjuague con agua caliente de este envase) que se va a poner en el envase final.

Lo anterior evidencia nuevamente el análisis en retrospectiva realizado por el Despacho. El problema técnico objetivo a resolver debe formularse sin alusión a la solución aportada por la invención que es la Reivindicación 1. El problema técnico objetivo debe formularse teniendo en cuenta el problema que debe resolverse. Dadas estas cuestiones resaltadas, me permito solicitar nuevamente que se deje sin efecto tal razonamiento y aceptar, por tanto, el nivel inventivo de la presente solicitud.

ii) Por último, el Despacho en respuesta a los argumentos previamente presentados, señala que se deduce que, por equilibrio termodinámico, si el disolvente está a una temperatura entre 80 °C y 98 °C, el recipiente de dicho disolvente estará a la misma temperatura.

Sin embargo, **esto no es correcto.** Poner agua caliente en un recipiente frío, lo calienta, pero no alcanza la temperatura del agua inicial. Al introducir el agua caliente en el recipiente, se alcanza una temperatura de equilibrio para el recipiente y el agua que es inferior a la temperatura inicial del agua.

Adicionalmente, el Despacho concluye también que los argumentos justificando el efecto diferencial de la invención, ya estaba contemplado por D1. Sin embargo, D1 no enseña el

enjuague hasta que el recipiente alcance una temperatura igual a la temperatura inicial del agua. Esto requiere un aporte repetido de calor no revelado ni sugerido en dicho arte previo.

Por al menos las razones aquí expresadas, así como la argumentación previamente presentada, me permito afirmar que se cumple con no solo el requisito de novedad sino también de nivel inventivo establecido por la Decisión 486. Así las cosas, solicito que se levante la objeción sobre el nivel inventivo, el cual claramente se basa en un análisis en retrospectiva no admisible, y proceda a conceder la materia aquí reclamada.

2. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295