

DOCTORA:

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

DIRECTORA NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2021/0011619.
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
SOLICITUD PATENTE: LIOFILIZADA DE ANTIINFLAMATORIO NO
ESTEROIDEO.
SOLICITANTE: EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 2169** NOTIFICADO EL 07
DE FEBRERO DE 2024.

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 la
sociedad **EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**, 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. 2169, a continuación, encuentran:

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

1. De la solicitud de patente:

Título

Manifiesta el examinador que el título de la invención no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, el examinador sugiere el siguiente título:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LIOFILIZADA DE PARECOXIB SÓDICO E
HIDRÓXIDO DE SODIO QUE TIENE UN pH DE 8,5 A 9,5”.**

El solicitante está de acuerdo con el título propuesto por el examinador y por tanto solicita modificar el título de la invención por el propuesto por el examinador, esto es que el título de la invención se modifique a:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA LIOFILIZADA DE PARECOXIB SÓDICO E
HIDRÓXIDO DE SODIO QUE TIENE UN pH DE 8,5 A 9,5”.**

Reivindicaciones

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 1 no es clara porque presenta los siguientes términos que en criterio del examinador son generales:

“antiinflamatorio no esteroideo” (reiv. 1)

“corrector de pH” (reiv. 1)

Menciona el examinador que dichos términos generales presentan múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen sustento en el capítulo descriptivo.

El solicitante ha modificado el capítulo reivindicatorio acotando los componentes no esteroideos y el correcto de pH. Entiende el solicitante que la objeción ha sido subsanado.

- Menciona el examinador que la reivindicación 1 no es clara al incluir el siguiente extracto el cual, en criterio del examinador se refiere a un resultado a alcanzar el cual no define claramente la composición reivindicada:

"un agente antiinflamatorio no esteroideo, que tiene un grupo amida que puede sufrir un ataque nucleofílico" (reiv. 1)

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador ha modificado la redacción de la nueva reivindicación 1 eliminado el resultado a alcanzar referente al grupo amida.

- Menciona el examinador que la reivindicación 1 no es clara ya que, en criterio del examinador, la siguiente expresión no corresponde a una característica técnica que defina la composición, sino que significa la ausencia de un elemento o elementos y por tanto daría lugar a un sinnúmero de posibilidades que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo.

"en donde la composición está libre de buffer fosfato"

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo parcial con la objeción del examinador. El solicitante ha eliminado dicha característica de la reivindicación 1 pero la ha adicionado en la nueva reivindicación 2. Para el solicitante es claro que esta característica es relevante para las composiciones de esta naturaleza como se explica en la descripción las composiciones de esta naturaleza utilizan un buffer fosfato para estabilizar la composición, el uso de este tipo de buffers genera lixiviación en la pared

interna del vidrio del recipiente de acondicionamiento bien sea por que dicho buffer cataliza algunas reacciones de degradación o por dichos buffers generan cristalización. Esto además se explica en al menos el siguiente apartado de la descripción tal y como se presentó el 1 de septiembre de 2021.

El Solicitante verificó que la presencia de buffer, particularmente, el fosfato en formulaciones de parecoxib, compuesto oriundo del buffer comúnmente utilizado en las composiciones disponibles en el estado de la técnica, es perjudicial, sea porque causa lixiviación en la pared interna del vidrio del recipiente de acondicionamiento, sea porque cataliza la formación de productos de degradación, en el caso particular del parecoxib, por ejemplo, el valdecoxib. Ello se observa porque el fosfato es un nucleófilo más fuerte cuando se lo compara con el agua.

No obstante, el retiro del buffer, particularmente de fosfato, provoca inestabilidad en la formulación. Por lo tanto, el retiro del buffer y/o fosfato no es una solución obvia a seguir. (Tomado del capítulo descriptivo pagina 9 líneas 5 a 19, del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 1 de septiembre de 2021)

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 1 no es clara porque la composición no se encuentra definida de manera adecuada que permita entender como este tipo de producto al no mencionar específicamente el agente activo + excipientes específicos y las cantidades de cada uno de los mismos. Sugiere el examinador delimitar correctamente y específicamente la composición de interés con sus componentes particulares y cantidades exactas de cada uno de ellos.

El solicitante ha delimitado los compuestos en la nueva reivindicación 1 y por tanto entiende que la objeción ha sido subsanada.

- El examinador menciona que las anteriores objeciones aplican para las reivindicaciones 2 y 6.

El solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 2 y 6.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 9 no es clara ya que incluye el siguiente extracto ya que, en criterio del examinador, se desconoce que tipos de agentes reguladores permiten obtener dicho pH.

"caracterizada porque el pH de la composición está en una franja de pH de 8,5 a 9,5"

El solicitante entiende que al definir los compuestos correctores de pH se conocen y es claro que tipos de agentes reguladores permiten obtener el pH reivindicado.

- Menciona el examinador que las reivindicaciones 10 a 14 no son claras porque se pretende proteger un producto por el proceso de reconstitución o de acondicionamiento del liofilizado que se reclama en las reivindicaciones que las preceden.

El solicitante ha modificado la redacción de las antiguas reivindicaciones 10 a 14 para que se refieran a la composición tal y como se reivindica en al menos la reivindicación 1.

2. Determinación de Estado de la técnica:

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

3. Examen de patentabilidad

Ítem	Documento	Título	Fecha publicación
D1	CN105726496	"Parecoxib sodium freeze-dried powder, preparation method and powder product thereof"	July 06, 2016
D2	CN105125506	"Parecoxib sodium for injection and preparing method of parecoxib sodium for injection"	December 09, 2015
D3	CN104771370	"Parecoxib sodium freeze-dried powder injection and preparation method thereof"	July 15, 2015
D4	CN108066339	"Pharmaceutical composition containing parecoxib sodium"	December 14, 2018
D5	CN101327193	"Lornoxicam freeze-dried injection and preparation method thereof"	December 24, 2008
D6	WO2010120253	"Thiocolchicoside and non-steroidal antiinflammatory drug combinations"	October 21, 2010
D7	EP0336200	"Pharmaceutical compositions of piroxicam in aqueous solutions and process for their preparation"	October 11, 1989

Novedad.

Inicia el examinador el análisis de novedad comparando las características técnicas de la reivindicación 1 (tablas 1 a 7 oficio N° 2169) de la presente invención (NC2021/0011619) con D1, D2, D3, D4, D5, D6 y D7. Luego de la comparación manifiesta el examinador la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 2 a 14 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

Con respecto a los documentos citados por el examinador el solicitante presenta los siguientes argumentos en defensa de la novedad del nuevo capítulo reivindicatorio.

D1: CN105726496.

El documento **D1** revela un polvo liofilizado de parecoxib, que comprende:

(i) el 95-100 % en peso, de parecoxib sódico; y el 0-5 % en peso de un agente de ajuste del pH, en el que el agente de ajuste del pH es NaOH; o

(ii) el 40-100 % en peso de parecoxib sódico y el 0-60 % de una sal malato, específicamente L-malato sódico;

en el que, cuando el polvo liofilizado se disuelve en agua, la solución tiene un pH en el intervalo de 7.5 a 8.5.

Además, el documento **D1** proporciona un producto farmacéutico en forma de inyección que comprende el polvo de parecoxib sódico liofilizado en solución salina al 0,9 % o glucosa al 5%, siendo este producto farmacéutico responsable de mantener la estabilidad química del fármaco, lo cual es contrario a la presente invención que no requiere este tipo de soluciones para estabilizar la composición.

Otros aspectos relevantes se relacionan con la cantidad de agua residual (preferiblemente menos del 5 % de humedad) y cantidades aceptables de microimpurezas. Esto también va en contra de las enseñanzas de la presente invención ya que como se reivindica en la nueva reivindicación 1 se menciona que la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%.

Adicionalmente en la solicitud, se menciona en la reivindicación 5, **que el pH de la solución obtenida al disolver el polvo liofilizado está en el intervalo de 8.5 a 9.5**. Para obtener el pH adecuado, el agente de ajuste se selecciona entre NaOH, Koh o $\text{Ca}(\text{OH})_2$, preferentemente NaOH.

La reconstitución del polvo liofilizado se puede realizar en solución salina al 0,9 %, cloruro de sodio, ringer lactato o cualquier otra solución que tenga un pH superior a 4,5 y una osmolaridad adecuada. De acuerdo con la Descripción, probada por las anterioridades indicadas como relevantes **que no mencionan el uso de ringer lactato**, el mejor resultado de reconstitución del polvo liofilizado de la invención se obtiene con el uso de ringer lactato, ya que tiene el rango de pH más alto.

Aun así, para obtener una composición estable, con la menor cantidad de partículas, las soluciones con glucosa no son adecuadas, ya que el parecoxib está en forma ácida debido al bajo pH.

Por lo tanto, debido a que el documento no revela integralmente los aspectos técnicos de la composición, para el solicitante es claro que este documento no afecta la novedad de la presente invención.

D2: (CN105125506)

El documento **D2** se refiere a una formulación de parecoxib para inyección definida en función del proceso de obtención, que comprende los pasos de:

- (a) **agregar 2.84 g de hidrogenofosfato de sodio** en el 80% de agua para inyección y mezclar hasta que la sal se disuelva por completo;
- (b) añadir 40 g de parecoxib sódico y mezclar hasta que se disuelva por completo;
- (c) agregar ácido fosfórico o hidróxido de sodio para ajustar el pH en un intervalo de 8-9 **(preferiblemente entre 8.0 y 8.6)**;
- (d) procesamiento, prueba y dispensación para obtener los productos intermedios;
- (e) tratamiento por freeze-drying; y
- (f) presionar, desembalar y rodar la tapa para obtener el parecoxib sódico para inyección.

La presente invención se desarrolló precisamente para evitar el uso de sales de fosfato en la composición. Aunque el pH de la composición del documento **D2** es bastante similar al de la composición de la presente invención, no se define la composición en las cantidades mencionadas en la presente invención, este documento no menciona el uso de ringer lactato como sistema de reconstitución de la formulación. Adicionalmente la cantidad de agua residual en la composición de la presente invención es menor del 1% lo que no se revela en **D2**.

Por lo tanto, debido a que el documento no revela integralmente los aspectos técnicos de la composición, para el solicitante es claro que este documento no afecta la novedad de la presente invención.

D3: (CN104771370)

En este documento, se revela un polvo liofilizado de parecoxib que comprende del 55% al 95 % de parecoxib sódico y del 2,5-20% de cloruro de sodio, que presenta un pH en el intervalo de 8-9. La composición presenta, además, un buffer elegido entre fosfato de sodio, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato de sodio, fosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio y citrato de sodio, etanolamina, dietanolamina, tretanolamina, trometramina o hidratos de estos. Los agentes de ajuste del pH pueden ser ácidos o básicos; por ejemplo, ácido cítrico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

De la anterior comparación es claro que D3 no revela la concentración de parecoxi, ni el corrector de pH reivindicado (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y/o hidróxido de calcio).

Al igual que los demás documentos, el documento **D3** no menciona la resuspensión del polvo liofilizado en ringer lactato. Por lo tanto, debido a que el documento no revela integralmente los aspectos técnicos de la composición, para el solicitante es claro que este documento no afecta la novedad de la presente invención.

D4: (CN108066339)

En este documento, se revela una composición liofilizada de parecoxib sódico y ginkgólidos que están en una relación 1:0.05 – 1 (reivindicación 1 de D4) adicionalmente se define que el pH de la composición corresponde a un valor de pH de entre 7.0-8.5, este pH bajo requiere la presencia del lactato como se vio en D1 y por tanto la materia técnica de D4 se distancia de manera significativa a las enseñanzas de la presente invención.

Luego de revisar D4 es claro que, aunque este documento menciona que la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%. Por lo tanto, debido a que el documento no revela integralmente los aspectos técnicos de la composición, para el solicitante es claro que este documento no afecta la novedad de la presente invención.

D5: (CN101327193)

Como bien lo menciona el examinador en la tabla 5 del oficio N° 2169, D5 no incluye en las formulaciones descritas parecoxib, adicionalmente D5 no revela los siguientes elementos de la nueva reivindicación 1:

un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado que corresponde a parecoxib y que se encuentra entre 15 a 25 mg/ml;

donde dicho agente antiinflamatorio esta solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH;

donde la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%.

D6: (WO2010120253)

Como bien lo menciona el examinador en la tabla 6 del oficio N° 2169, D6 no incluye en las formulaciones descritas parecoxib, adicionalmente D6 no revela los siguientes elementos de la nueva reivindicación 1:

un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado que corresponde a parecoxib y que se encuentra entre 15 a 25 mg/ml;

donde dicho agente antiinflamatorio esta solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH;

donde dicho corrector de pH corresponde a una base fuerte y que se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y/o hidróxido de calcio; y

donde la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%.

D7: (EP0336200)

Como bien lo menciona el examinador en la tabla 7 del oficio N° 2169, D7 no incluye en las formulaciones descritas parecoxib, adicionalmente D7 no revela los siguientes elementos de la nueva reivindicación 1:

un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado que corresponde a parecoxib y que se encuentra entre 15 a 25 mg/ml;

donde dicho agente antiinflamatorio esta solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH;

donde dicho corrector de pH corresponde a una base fuerte y que se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y/o hidróxido de calcio; y

donde la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones y argumentos que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador referentes

a la novedad. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.caro@ponsip.com, 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.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Composición farmacéutica liofilizada de antiinflamatorio no esteroideo, caracterizada por comprender:

un agente antiinflamatorio no esteroideo seleccionado que corresponde a parecoxib y que se encuentra entre 15 a 25 mg/ml;

donde dicho agente antiinflamatorio esta solubilizado en un solvente acuoso y corrector de pH;

donde dicho corrector de pH corresponde a una base fuerte y que se selecciona entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y/o hidróxido de calcio; y

donde la cantidad de agua residual en la composición es menor del 1%.

2. Composición farmacéutica, de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque la composición está libre de buffer de fosfato.

3. Composición farmacéutica, de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el parecoxib está en forma sódica.

4. Composición farmacéutica, de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque la base fuerte es hidróxido de sodio.

5. Composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el pH de la composición está en una franja de pH de 8,5 a 9,5.

6. Composición farmacéutica reconstituible de antiinflamatorio no esteroideo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 caracterizada porque se obtiene de la liofilización de dicha composición farmacéutica

7. Composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 6, caracterizada porque es reconstituida con lactato de ringer y/o cloruro de sodio 0,9%.

8. Composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque consiste en aproximadamente de 15 a 25 mg de parecoxib sódico

y una cantidad suficiente de hidróxido de sodio para obtener un pH entre 8,5 y 9,5 en aproximadamente 1 ml de agua, para un volumen de envase de aproximadamente 2 ml.

9. Producto farmacéutico estable, caracterizado porque comprende una composición farmacéutica según se la define en una de las Reivindicaciones 1 a 2 acondicionada en un frasco ampolla y tapón de butilo seco.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2024/0005912
Recibo: 24-35307
Fecha: 07/05/2024

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 963025
CUS: 625196031

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2021/0011619

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	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000