

Señor Jefe
 Dirección de Nuevas Creaciones
 Superintendencia de Industria y Comercio
 E. S. D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00007-0000

Fecha: 2013-01-24 14:32:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Referencia: Solicitud de privilegio para Patente de invención.
Título: PROCESO DE PREPARACIÓN DEL COMPLEJO SOLUBLE EN AGUA QUE CONTIENE EL COMPUESTO RESVERATROL Y LOS PRODUCTOS QUE FORMAN DICHO COMPLEJO.
Solicitante: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DE PUC RS / EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Exp. No.: 2010-021.163
Asunto: Respuesta al requerimiento formulado mediante oficio No. 15918 del 11 de septiembre de 2012.

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 de Cúcuta y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de la sociedad **UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DE PUC RS / EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.**, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia.

1. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso

Para superar la objeción hecha por su Despacho a las reivindicaciones 24 a 26, la solicitante ha decidido eliminar dichas reivindicaciones del capítulo.

2. Título

Para superar la objeción hecha por su Despacho con respecto al título de la invención, presento con este escrito un nuevo título como sigue:

"PROCESO DE PREPARACIÓN DEL COMPLEJO SOLUBLE EN AGUA QUE CONTIENE EL COMPUESTO RESVERATROL Y LOS PRODUCTOS QUE FORMAN DICHO COMPLEJO"

Pido de manera respetuosa que se acepte el nuevo título que presento.

3. En las reivindicaciones

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a la reivindicación 1 con respecto al término "más baja o igual a 60 mM", dicha reivindicación ha sido corregida para introducir un rango limitado.

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a la reivindicación 1 con respecto al término "un solvente orgánico miscible en agua", se ha

modificado la reivindicación 1 para definir específicamente los solventes usados en el proceso.

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a las reivindicaciones 1 y 17, se han modificado estas restringiendo la ciclodextrina y el resveratrol a aquellos compuestos de los ejemplos dados en la descripción. Las características del proceso de obtención del complejo son específicas e inherentes al tipo de ciclodextrina y al tipo de derivado de resveratrol utilizado, pues cada uno tiene sus propias características de solubilidad y de formación de complejos (evento de inclusión del derivado de resveratrol en el espacio interno de las ciclodextrinas), por lo tanto es obvio para un experto en la técnica que las características del proceso desarrollado y optimizado empleando específicamente trans-resveratrol y beta-ciclodextrina no puede considerarse como directamete aplicable/funcional para otros tipos de ciclodextrina y otros derivados de resveratrol.

De todos modos, la solicitante desea aclarar que tal modificación no resulta de cualquier identificación del estado de la técnica que pueda comprometer la novedad y el nivel inventivo, sino que tiene por objeto adecuar la presente solicitud a las practicas locales de la Oficina de Patentes de Colombia.

De igual manera, con respecto a la reivindicación 17, con el objeto de distanciar la materia reivindicada del de la del estado de la técnica, en especial de D1, se modifica tal reivindicación para reivindicar la protección para un complejo formado a partir del proceso objeto de la presente invención.

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a la reivindicación 22, con respecto a la definición de los vehículos nutracéuticamente aceptables, la solicitante ha modificado la mencionada reivindicación para definir químicamente los compuestos involucrados, limitándose al inicialmente revelado.

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a la reivindicación 23, con respecto a la falta de claridad debido a la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” y “diluyentes, lubricantes, aglutinantes, desagregantes, mezclas efervescentes, colorantes, agentes humectantes y sustancias farmacéuticamente inactivas y atóxicas”, la solicitante ha modificado dicha reivindicación 23, de manera que se defina químicamente los compuestos involucrados, limitándose al inicialmente revelado.

Pedimos, por lo tanto, de manera respetuosa se acepten las nuevas reivindicaciones que presento junto con este escrito.

4. Análisis de la patentabilidad.

Su despacho, después de efectuar una búsqueda de anterioridades en el estado de la técnica, encuentra el documento, (D1) “Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry (2006) 55:279-287)” and (D2) US 2006/0292099 y con base en estos documentos concluye que las reivindicaciones 1 a 23 no cumple con el requisito de nivel inventivo según lo establece el artículo 18 de la Decisión 486.

Aunque el examinador pueda entender que existen algunos aspectos semejantes en el proceso de obtención del complejo resveratrol/ciclodextrina, al comparar D1 con la presente invención, es posible notar que la presente invención presenta características que la distancian de D1, a saber:

- La suspensión de la ciclodextrina en agua se realiza con calentamiento bajo una temperatura específica, a saber: en la franja de temperatura entre 50°C a 80°C para la completa disolución; la adición de la solución diluida de resveratrol que, desde el punto de vista termodinámico, fue fundamental para la formación del complejo resveratrol/ciclodextrina; el enfriamiento de la solución para la obtención de los

cristales, lo que en ningún momento se menciona en D1, que utiliza la temperatura ambiente en su proceso (pag. 280, ítem *Preparation of the inclusion complex*);

- El aumento de la solubilidad del complejo en agua fue de 100 veces, mientras que en D1 no se menciona el tenor de la solubilidad.
- La pureza de los cristales obtenidos por medio de la presente invención fue bastante elevada (del 91 a 98%). Estos datos no se muestran ni se sugieren en D1.

Respecto a la solubilidad del compuesto obtenido por medio del proceso de la presente invención, la solicitante enfatiza que la solubilidad obtenida fue de 100 veces más grande que aquella hasta entonces conocida por los técnicos en la materia. La solubilidad conocida en el estado de la técnica, 20 veces, fue discutida en la presente solicitud según lo muestra la Tabla 1 de la descripción de la presente solicitud.

Comparando D2 con la presente invención, se debe considerar que D2 se refiere al uso de los moduladores de la sirtuina (incluido, por lo tanto, el resveratrol) para el tratamiento de disfunciones oculares, lo que se aleja del objeto de la presente invención.

El documento D2 no presenta detalles sobre el proceso de preparación del complejo y, además, no menciona, ni sugiere, en ninguna parte y momento, la obtención de cristales con elevada solubilidad en agua y elevado grado de pureza por medio del enfriamiento de la solución, como aquellos obtenidos en la invención propuesta. Además, es posible identificar en los párrafos [1237] y [1238] de D2, que este indica con claridad la preferencia por las ciclodextrinas sustituidas amorfas, por el hecho de que las ciclodextrinas no sustituidas (incluyendo la betaciclodextrina) cristalicen y sean menos solubles en soluciones acuosas, o sea, lo revelado en D2 no coincide en nada con lo revelado por la presente invención y, por lo tanto, la presente invención no puede ser considerada obvia para un versado en la materia.

Aquellos versados en la materia revelante, podrán entender que la combinación de los documentos D1 y D2 no lleva a un técnico en la materia a desarrollar la invención propuesta, una vez que la obtención de cristales con el elevado grado de pureza (91% a 98%) y gran solubilidad en agua (100 veces más grande) se logra por el esfuerzo aplicado en el desarrollo de etapas adicionales que no están enseñadas ni sugeridas por los procesos descritos en D1 o D2, o sea, calentamiento de la solución en la franja de temperatura entre 50°C a 80°C y posterior enfriamiento lento y gradual de la solución, permitiendo, desde el punto de vista termodinámico, obtener los cristales del complejo. La solicitante enfatiza que D2 se refiere a **composiciones amorfas de resveratrol/ciclodextrina sustituida y sus usos para el tratamiento de disfunciones oculares**, lo cual se sale y se aparta totalmente del objeto de la presente invención.

La solicitante resalta además que los documentos D1 y D2, citados por su despacho, ya habían sido discutidos en la descripción de la presente solicitud (páginas 14 y 15, tabla 1) donde se mostró claramente y de forma distintiva la diferencia entre el estado de la técnica y la presente invención.

Más específicamente, la solicitante pone en evidencia que los documentos antes citados, en especial D1, revelan el uso de ciclodextrina para formar el complejo ciclodextrina/resveratrol, mencionando ciclodextrinas naturales (α , β y γ) o modificadas (resultantes de cualquiera una de estas formas), sin hacer ninguna mención a las concentraciones relativas de cualquiera una de las ciclodextrinas respecto al resveratrol, ni hay formación de un complejo cristalino de ciclodextrina-resveratrol que tenga una solubilidad sorprendentemente elevada, así como la obtenida por el proceso descrito y bajo análisis.

Aquellos versados en la materia pueden reconocer que la formación de un complejo, en especial un complejo de ciclodextrina abarca diferentes parámetros o condiciones de

proceso que resultan en productos con características diferentes. Sin embargo, se sabe que hay muchos parámetros que deben controlarse en la obtención de complejos solubles en agua, para que presenten un grado de pureza adecuado para el uso farmacéutico o nutracéutico, un rendimiento industrial aceptable y una estabilidad del complejo durante el almacenamiento de los productos.

De lo anterior, se puede decir que se ha demostrado la existencia del nivel inventivo de la presente invención, toda vez que las personas versadas en la técnica podrán reconocer que a partir del estado de la técnica ya ampliamente discutido, no es posible obtener, ni tampoco prever, datos concretos que demuestren que el complejo cristalino CD/Res proporcionaría un incremento sustancial en la solubilidad del resveratrol y, por lo tanto, biodisponibilidad reforzada, manteniendo la estabilidad de los complejos durante el manipuleo y almacenamiento del producto final.

No existe ninguna duda de que el incremento sustancial de la solubilidad del complejo de la presente invención, en comparación con la solubilidad de otros complejos de resveratrol y ciclodextrina conocidos en el estado de la técnica, es **sorprendente** y contorna varias limitaciones técnicas de los métodos actualmente conocidos.

Por las anteriores razones creemos que la presente invención tiene nivel inventivo y solicito que su Despacho considere los argumentos aquí presentados y reconozca el nivel inventivo de la presente invención.

Pido por lo tanto, de manera respetuosa, a su Despacho continuar con el trámite y otorgar la patente a la presente solicitud.

ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

Del Señor Jefe,

Jesús M. Méndez Bermúdez
C.C. No. 13.491.525 de Cúcuta
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la obtención del complejo soluble de trans-resveratrol y el compuesto beta-ciclodextrina caracterizado por estar conformado de los siguientes pasos:

a) beta-ciclodextrina completamente homogenizada en agua, con calentamiento de 50 a 80°C, hasta que una concentración de beta-ciclodextrina menor o igual a 60 mM y mayor a 0 mM;

b) agregar, a la solución resultante, un solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua, y éste puede ser seleccionado de un grupo conformado por etanol, acetona, DMSO, y ácido acético; siendo preferible con etanol hasta una proporción de solvente orgánico-agua que oscile de 1:1 a 1:5;

c) agregar, a la mezcla resultante del paso (b), una solución del compuesto trans-resveratrol diluido en un solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua, y éste puede ser seleccionado de un grupo conformado por etanol, acetona, DMSO, y ácido acético; siendo preferible con etanol y caliente la mezcla resultante a una temperatura que oscile entre 50 a 80°C;

2. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que dicho solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua es etanol.

3. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la concentración de dicha beta-ciclodextrina de la solución en el paso (a) oscila de 20 a 60 mM.

4. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que dicha concentración de dicha beta-ciclodextrina oscila de 40 a 50 mM.

5. Proceso, de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que en el paso (b), preferentemente, la adición de dicho solvente orgánico fisiológicamente aceptable y miscible en agua es llevada a cabo con calentamiento a una temperatura de 50 a 80°C, durante 60 a 180 segundos.

6. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la concentración de dicho compuesto trans-resveratrol de dicha solución en el paso (c) oscila de 20 a 80 mM.

7. Proceso de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizado por el hecho que dicha concentración de dicho compuesto trans-resveratrol de dicha solución en el paso (c) oscila de 40 a 50 mM.

8. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el enfriamiento de la solución en el paso (d) es llevado a cabo gradualmente y lentamente a una temperatura de 10 a 20°C, siendo dicha solución mantenida bajo reposo a esta temperatura para la precipitación del complejo formado.

9. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que el enfriamiento de la solución en el paso (d) es llevado a cabo gradualmente y lentamente a una temperatura de 13 a 17°C, siendo dicha solución mantenida bajo reposo a esta temperatura para la precipitación del complejo formado.

10 Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que la separación de los cristales de dicho complejo compuesto de trans-resveratrol/ beta-ciclodextrina es realizado por filtración bajo presión reducida.

11. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado por el hecho que, adicionalmente, los cristales de dicho complejo compuesto de trans-resveratrol/ beta-ciclodextrina resultante del paso (e) son sometidos a secamiento.

12. El complejo compuesto de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina caracterizado por ser obtenido al aplicar el proceso tal como se reivindica de 1 a 11 y estar en su forma cristalina.

13. Composición nutracéutica caracterizada por constar de un componente activo y/o funcional, el complejo definido en la reivindicación 12, y un vehículo nutracéuticamente aceptable tales como: lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de bata, sílice, polvo, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, glicoles de polietileno, almidones, mucílago, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinil pirrolidona, almidón, ácido algínico, alginato o glicolatos sódicos de almidón, mezclas efervescentes; colorantes (tinturas); azúcares; lecitina, polisorbato, laurilsulfato; y sustancias nutracéuticamente inactivas y atóxicas.

14. Composición farmacéutica caracterizada por constar de un componente activo y/o funcional, el complejo definido en la reivindicación 12, y un

vehículo farmacéuticamente aceptable tales como: lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz, almidón de bata, sílice, polvo, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, glicoles de polietileno, almidones, mucílago, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinil pirrolidona, almidón, ácido algínico, alginato o glicolatos sódicos de almidón, mezclas efervescentes; colorantes (tinturas); azúcares; lecitina, polisorbato, laurilsulfato; y sustancias farmacéuticamente inactivas y atóxicas.