

Señor D.
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163-00010-0000

Fecha: 2013-04-19 15:39:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

Referencia: Solicitud de Privilegio de Patente de Invención
Título: Proceso de preparación del complejo soluble en agua
conteniendo 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: Recurso de Reposición contra la Resolución No. 9166 del 8
de marzo de 2013

Yo 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, en mi calidad de apoderado de la sociedad **UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA – MANTENEDORA DE PUC RS / EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.** y estando dentro del término legal, respetuosamente manifiesto a este Despacho que interpongo recurso de reposición contra el Artículo segundo de la Resolución No. 9166 de 8 de marzo de 2013, por medio del cual se deniega la patente de invención a las reivindicaciones 12 a 14 de la solicitud de la referencia.

HECHOS

- PRIMERO:** Mediante escrito radicado ante la Superintendencia de Industria y Comercio el día 23 de febrero de 2008, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención bajo el título de **“Proceso de preparación del complejo soluble en agua conteniendo el compuesto resveratrol, y los productos que forman dicho complejo”**, que corresponde a la solicitud internacional PCT/BR2008/000216 del 23 de julio de 2008.
- SEGUNDO:** De conformidad con lo dispuesto en el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el reglamento, lo previsto en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.
- TERCERO:** De conformidad con lo dispuesto en el artículo 45 de la decisión 486 se realizó el examen de patentabilidad y se requirió a la solicitante mediante el oficio 15918, notificado el 11 de septiembre de 2011 para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de nivel inventivo según lo establece el artículo 18 de la Decisión 486 antes mencionada.
- CUARTO:** Atendiendo dicho requerimiento y dentro del término oportuno para hacerlo, di respuesta al mencionado oficio mediante escrito radicado ante la Superintendencia de Industria y Comercio el 24 de enero de 2013. Se presentaron nuevas reivindicaciones 1 a 14 para atender a algunas objeciones

de forma. Además se dieron las explicaciones necesarias de porqué si hay nivel inventivo en la invención.

QUINTO: La Superintendencia de Industria Comercio, mediante Resolución No. 9166 26556 del 8 de marzo de 2013, resuelve conceder la patente a las reivindicaciones 1 a 11 y negar la patente a las reivindicaciones 12 a 14 de la presente solicitud con base en la falta de nivel inventivo.

SEXTO: La resolución No.9166, mediante la cual se niega la patente a las reivindicaciones 12 a 14 según su Artículo Segundo, fue notificada por edicto el día 12 de Marzo de 2013.

RAZONES DE INCONFORMIDAD CON EL ACTO RECURRIDO

Argumentos de su Despacho

El examinador menciona dos documentos (D1 y D2) como arte previo que afecta la concesión de las reivindicaciones 12 a 14 del último pliego reivindicatorio presentado. Los documentos D1 y D2 son presentados en la tabla debajo.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Journal of Inclusion Phenomena and Macrocycle Chemistry (2006) 55: 279 – 287	Host-Guest interaction Study Resveratrol with Natural and Modified Cyclodextrins	2006
D2	US2006/0292099	Treatment of eye disorders with sirtuin modulators	28/12/2006

Así, los argumentos presentados por su Despacho con base en D1 y D2 son:

- El documento D1 ya divulgaría el complejo formado entre resveratrol y ciclodextrinas modificadas y no modificadas y la formación de dicho complejo tendría como objetivo el incremento de la solubilidad en agua.

- El documento D1 ya demostraría estudios de disolución y estabilidad de los complejos de resveratrol con beta-ciclodextrina y con HP-beta-ciclodextrina (páginas 285 y 286), lo que sugeriría, de modo claro a una persona con conocimientos técnicos en esta área, como desarrollar el producto reivindicado.

- Las informaciones reveladas por D2, en combinación con D1, llevarían a un técnico en el asunto a desarrollar complejos de resveratrol con ciclodextrina con el objetivo de mejorar la solubilidad de dichos complejos.

- El presente pedido de patente no presentaría informaciones indicando que los cristales son más solubles que aquellos obtenidos con ciclodextrinas sustituidas amorfas reveladas en D2.

- El presente pedido de patente no presentaría informaciones que puedan caracterizar adecuadamente los cristales obtenidos.

- La reivindicación 12 y sus dependientes abarcarían cualquier complejo de trans-resveratrol con cualquier ciclodextrina existente o que sea desarrollado en el futuro.

- El producto es preparado por un proceso diferente de aquel descrito en el estado de la técnica. No obstante, dicho producto no sería susceptible de protección por el hecho del producto no ser nuevo y/o no presentar actividad inventiva sobre el estado de la técnica. Así, la caracterización del referido producto por sus elementos técnicos constitutivos no sería aceptada.

- La solubilidad de las diferentes preparaciones de resveratrol y beta-ciclodextrina presentada en la tabla 2 del informe descriptivo serían apenas una ratificación de los resultados presentados por D1 en las disoluciones *in vitro* (pág. 285), en el cual se divulga específicamente el porcentaje de disolución de resveratrol en combinación con ciclodextrinas, específicamente beta-CD y HP-beta-CD (Pág. 286, tabla 4).

RESPUESTA AL PARECER TÉCNICO

Las Requirientes, teniendo en cuenta el rechazo de las reivindicaciones 12 a la 14 por su Despacho, presenta, por este instrumento, los argumentos y evidencias que contestan o corrigen las irregularidades apuntadas por su Despacho, solicitando, por tanto, que las referidas reivindicaciones sean reconsideradas a la luz de los hechos aquí presentados.

1. Corrección de errores

Cuando del último cumplimiento de las exigencias las etapas d) y e) del proceso reivindicado en la reivindicación 1, por un error material fueron eliminadas

equivocadamente. Cabe destacar que tales etapas son **imprescindibles** para realizar el proceso de la presente invención. Por tanto, por medio del presente instrumento, las Recurrentes solicitan la corrección de la reivindicación 1.

Recalcan las Recurrentes que además de estas etapas ser relevantes e imprescindibles, las mismas están complementadas en las reivindicaciones adjuntas nº 8, 9 y 11 y por tanto, no constituyen adición de materia.

Pido de manera respetuosa que se acepte esta corrección hecha a la reivindicación 1, por cuanto fue un error involuntario y es importante para la invención estas etapas.

2. Complejo compuesto de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina

La presente invención se refiere a productos conteniendo una forma mejorada de resveratrol, para composiciones nutraceuticas y/o farmaceuticas, particularmente fitoterapeuticas conteniendo la referida sustancia. Más particularmente, la presente invención tiene como objetivo proveer la técnica con un proceso para la preparación de un complejo de resveratrol y ciclodextrina, en especial β -ciclodextrina/trans-resveratrol, con alta solubilidad en agua, por lo menos 100 veces mayor que la solubilidad del compuesto resveratrol no complejo y consecuentemente bio-disponibilidad mejorada, además de un cristal con contenido de pureza de hasta 98%.

En cuanto a la actividad inventiva

Las Requirentes consideraron las alegaciones apuntadas por su Despacho, no obstante, demuestran con los argumentos abajo que la presente invención, comprendiendo el citado complejo de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina, es **NUEVO** e **INVENTIVO** a la luz de los documentos D1 y D2, citados por su Despacho.

Más específicamente, las Requirentes querrían enfatizar las características del producto/proceso de la presente invención. En especial, las Requirentes afirman que el producto reivindicado por la presente invención es un producto cristalino con elevada solubilidad ("about 3010 mg/ml") y esto es resultado del proceso descrito y considerado nuevo.

Otra característica relevante del producto es que está constituido de complejos únicamente de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina.

Las Requirientes respetuosamente están en desacuerdo con su Despacho cuando este afirma que la solubilidad de las diferentes preparaciones de resveratrol y beta-ciclodextrina presentadas en la tabla 2 del informe descriptivo de la presente invención sería apenas una ratificación de los resultados presentados por D1 en las disoluciones *in vitro* (pág. 285), en que se divulga específicamente el porciento de disolución de resveratrol en combinación con ciclodextrinas, específicamente beta-CD y HP-beta-CD (Pág. 286, tabla 4).

En este sentido, las Requirientes mencionan que el referido documento (D1) cita que la mejor solubilidad está asociada a la HP-beta-CD y no al complejo con beta-CD solamente. No obstante, aquellos con conocimiento sobre la técnica reconocen que se trata de compuestos diferentes, los cuales poseen características también diferentes y que, por tanto, asumen comportamientos diferentes, no pudiendo ser asociados como similares a ambos compuestos. Es por esto que las Requirientes creen que tal característica es suficiente para distanciar la presente invención del documento D1, una vez que el producto objeto de pleito y objeto de esta reconsideración es diferente del revelado por D1.

En otras palabras, ningún compuesto, complejo resveratrol/ciclodextrina, indicado en anteriormente, en especial por D1, presenta solubilidad similar al del producto obtenido por el proceso de la actual invención.

Otro aspecto, apuntado por las Requirientes consiste en el hecho de que de acuerdo a lo mencionado en la tabla 2 del presente pedido de patente, por medio de los principios de Bertacche et al 2006, es posible prever una solubilidad de 550 mg L^{-1} para el compuesto en cuestión. Aquellos con conocimiento de la técnica, fácilmente pueden reconocer que no es posible comparar un producto aproximadamente 6 veces más soluble con otro. Es obvio que el producto de la presente invención presenta características únicas que interfieren en la solubilidad del mismo y que no están presentes en los otros complejos formados conocidos de la técnica.

Además con relación a D1, cabe destacar que como fue enfatizado en el informe descriptivo de la presente invención, Bertacche et al. describe el uso de ciclodextrina para formar complejo ciclodextrina/resveratrol, mencionando ciclodextrinas naturales (α , β y γ) o modificadas (resultantes de cualquiera de estas formas). **Sin embargo, el referido documento no hace ninguna mención a la formación de un complejo cristalino de ciclodextrina-resveratrol con solubilidad sorprendentemente elevada.**

Las Requirientes además enfatizan que, así como D1, D2 tampoco revela complejos en la forma cristalina y este indica claramente la preferencia por ciclodextrinas sustituidas amorfas (parágrafos 1237 y 1238), ya que las ciclodextrinas no-sustituidas serían menos solubles en soluciones acuosas. O sea, D2 no sugiere o prevé que un técnico en la materia produzca cristales de elevada solubilidad en agua a partir de ciclodextrinas no sustituidas.

Un técnico en la materia reconoce que debido a la diferencia entre los complejos descritos en D1 y D2 no se podría esperar que la combinación de las técnicas descritas en D1 y D2, fuese llevar a la obtención de un complejo cristalino que tuviese un sorprendente efecto en cuanto a su solubilidad, conforme el complejo descrito en la presente invención.

Las Requirientes enfatizan que la característica de presentarse en la forma cristalina es fundamental para la elevada solubilidad de dicho complejo/compuesto. En ese sentido, está claro el hecho de que la obtención de cristales del referido complejo ocurre debido al enfriamiento lento de la solución resultante de la etapa c)-, que resulta en la precipitación de los cristales.

Nuevamente, aclaran las Requirientes que el referido complejo de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina conforme reivindicado en la presente invención, fue obtenido como resultado del proceso presentado en la reivindicación 1 y reconocidamente nuevo por su Despacho. El Referido proceso contempla etapas, tales como las etapas d)- y e), que son fundamentales para la formación de los cristales del complejo en cuestión, así como, para garantizar la pureza del producto obtenido.

Cabe destacar que, de acuerdo a lo mencionado anteriormente, cuando del último cumplimiento de exigencias tales etapas d) y e) (imprescindibles para la realización de la presente invención) fueron eliminadas erróneamente.

-Particularmente la caracterización del referido complejo es hecha con base en la Espectroscopia de Infrarrojo (conforme muestra la Figura 6 del presente pedido de patente), en su solubilidad y en el proceso por el cual es obtenido (reivindicación 1). De esta forma, las etapas desarrolladas durante el proceso considerado nuevo e inventivo, permiten la mejor caracterización del complejo obtenido, por el hecho del enfriamiento lento (etapa d)- posibilitar la formación de los cristales y la etapa e)- permitir un elevado grado de pureza del producto obtenido.

Cabe resaltar que la técnica de Infra-Rojo es una importante técnica para la caracterización e identificación de sólidos, incluyendo aquellas formas cristalinas en el área farmacéutica

En ese sentido, las Requirientes respetuosamente están en desacuerdo con el Examinador cuando este afirma que no hay soporte en el informe descriptivo para caracterizar el complejo cristalino de la presente invención.

Contrario a lo que menciona su Despacho, las Requirientes resaltan además que la reivindicación 12 y sus dependientes muestran claramente que el compuesto complejo y las composiciones de este, abarcan el complejo de **trans-resveratrol con beta ciclodextrina**, obtenido por el proceso reivindicado.

Con base a lo expuesto anteriormente, las Requirientes creen haber demostrado las evidencias que distancian la materia de las reivindicaciones 12 a 14 del estado de la técnica presentado por su Despacho.

Por tanto, el producto en este momento objeto de esta reconsideración es NUEVO e INVENTIVO a la luz de las instrucciones de D1 y D2.

Considerando las argumentaciones para el complejo de trans-resveratrol y beta-ciclodextrina, y el hecho de haber sido mostrado claramente que el referido producto es inventivo a la luz del estado de la técnica, las Requirientes creen también haber demostrado

que las composiciones nutracéuticas de la reivindicación 13, así como, las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 14 presentan actividad inventiva.

De acuerdo a lo expuesto, las Requirientes creen haber demostrado la actividad inventiva de las reivindicaciones 12 a la 14, toda vez que los especialistas en la técnica reconocerán que a partir del estado de la técnica en este momento ampliamente discutido, no es posible obtener, ni tan poco prever, datos concretos que demuestren que el complejo cristalino CD/Res brindaría un aumento sustancial en la solubilidad del resveratrol.

No queda duda de que el aumento sustancial de 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 redondea varias limitaciones técnicas de los métodos actualmente conocidos.

Por tanto, las Requirientes solicitan que su Despacho considere los argumentos aquí demostrados y reconozca la actividad inventiva de la presente invención, CONCEDIENDO el presente pedido.

Por la razón anterior, quiero insistir ante su despacho y pedirle, de manera respetuosa, reconsidere su decisión y teniendo en cuenta los argumentos presentados en mi memorial de respuesta anterior y los argumentos que se mencionan en este escrito se dé cuenta de que las mencionadas reivindicaciones 12 a 14 de la presente invención si tienen nivel inventivo y merecen que se les otorgue la patente.

9
12

PETICIÓN

Por lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito a la administración que revoque el acto administrativo por el cual se niega la patente a la solicitud de la referencia y, como consecuencia, se otorgue la patente.

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 más baja 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;

(d) enfriamiento lento de la solución resultante de la etapa (c) hasta la precipitación de los cristales del complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina; y

(e) separación de los cristales del complejo del compuesto resveratrol/ciclodextrina preferencialmente por filtración bajo presión reducida.

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 por 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.

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ORCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por Despis Hernandez
Bermudez
quien exhibió la c.c. 13491525 de Cicaeta
y Tarjeta Profesional No. 99678 C.S.

Fecha

19 ABR 2013

Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO

REPUBLICA DE COLOMBIA
Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0037046

Bogotá D.C., Abril 19 de 2013 - 15:31:13

RECIBIDO DE : WOLF MENDEZ ABOGADOS ASOCIADOS LTDA

NI 830.029.907

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455511103	19/04/2013	445.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-021163- -00010-0000

Fecha: 2013-04-19 15:39:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 19 de 2013 - 15:31:14