

RAD: 10-131897- -5	FECHA: 2013-03-08 09:59:13
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 13
ACT: 519 PRESENTACION	

Abogado(a)/Señor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA

Asunto:	Radicación:	10-131897- 5
	Trámite:	11
	Evento:	378
	Actuación:	519
	Oficio:	4764
	Folios:	13

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/054720				
Fecha de Presentación Internacional	21/04/2009				

Descripción:	Folios 34 a 65	25/Octubre/2010
Reivindicaciones:	Folios 66 a 71	25/Octubre/2010
	Folios 75 a 79	25/Octubre/2010
Dibujos:	Folio 73	25/Octubre/2010
Prioridad:	US 61 046871	22/Abril/2008
	EP 08103657.6	22/Abril/2008

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; por tanto, se estudiara el capítulo reivindicatorio completo compuesto por 14 cláusulas.

Título de la solicitud: “Composición sólida termoestable que comprende sustancias mejoradoras de permeabilidad para ingredientes farmacéuticos activos de permeabilidad deficiente” (modificado Fl. 85).

El problema planteado en esta solicitud consiste en aumentar la biodisponibilidad de

ingredientes farmacéuticos activos solubles en agua de permeabilidad baja o deficiente (clasificación biofarmacéutica BCSIII).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p y en algunas modalidades un ingrediente farmacéutico activo con una permeabilidad igual o menor a $0,5 \times 10^6$ cm/seg cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/28 // 9/48, A61K 31/55.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

No existe coherencia entre la materia reivindicada en las cláusulas 1, 2, 7 y 8 y el problema técnico planteado en la solicitud, toda vez que la composición sólida termoestable reclamada en las cláusulas 1 y 2 y el proceso para preparar dicha composición sólida (cláusulas 7 y 8), establecen que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéuticamente activo y la solución al problema técnico en la solicitud consiste en proporcionar formulaciones termoestables de biodisponibilidad mejorada para ingredientes farmacéuticos activos solubles en agua pero de permeabilidad baja o deficiente (clasificación biofarmacéutica BCSIII).

La composición de la reivindicación 1 no define claramente los elementos esenciales de la misma y la proporción de los mismos en dicha composición.

La composición de la reivindicación 3 no define claramente los elementos esenciales de la misma y la proporción en las que se encuentran.

La composición de la reivindicación 6 se refiere a un valor de permeabilidad que es un resultado a alcanzar y no define las características técnicas esenciales del principio activo. Se sugiere reemplazarlo por los fármacos específicos que presentan las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Se recomienda revisar la traducción de las formas sólidas de la cláusula 3, toda vez que no se entiende el significado de la palabra pellas.

Se recomienda revisar la traducción del proceso para preparar la composición sólida termoestable de las cláusulas 7 y 8.

El producto de la reivindicación 13 hace referencia a que el producto es preparado de acuerdo con el método de las reivindicaciones 7-11 donde el agente activo se selecciona de diferentes opciones, sin embargo, las cláusulas 7 y 9 que reclaman el proceso para preparar una composición sólida establece como condición que dicha composición no contienen un ingrediente farmacéuticamente activo. Por tanto, la cláusula 13 no es clara ya que esta especificando características de un proceso en el cual no se incluye un agente activo.

Se recomienda revisar la nomenclatura de los ingredientes activos de las cláusulas 13 y 14 toda vez que no emplea la nomenclatura internacionalmente aceptada.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa en lo que se refiere a las características técnicas para seleccionar el agente mejorador de permeabilidad en la composición, toda vez que presenta una lista extensa de aceites y tensioactivos sin definir sus características técnicas y se limita en los ejemplos a los agentes: glicéridos poliglicolizados, monooleato de sorbitán polioxietilen 20, TPGS, polioxietilen ésteres de 12-ácido hidroxisteárico y PEG-32 gliceril laurato.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

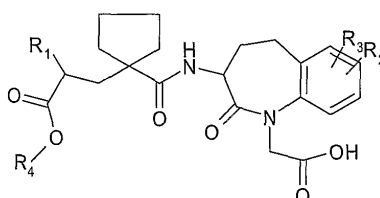
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de las solicitudes de prioridad: abril 22 de 2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 2004118007	"Methods and apparatus for making particles using spray dryer and in-line jet mill"	24/Junio/2004
D2	US 2004180961	"Composition and preparation methods for bioavailable oral aceclofenac dosage forms"	16/Septiembre/2004
D3	WO 200462692	"Formulation of poorly water-soluble active substances"	29/Julio/2004

El documento D1¹ divulga micropartículas que comprenden manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) (Pág. 12, párr. [0133]) mezcladas con microesferas de un copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA - hidrolizable en agua (Pág. 12, párr. [0133]) donde dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

El documento D2² divulga una preparación farmacéutica que mejora la disolución de aceclofenaco e incrementa su biodisponibilidad (Pág. 1, párr. [009]), que comprende: (i) un surfactante (Pág. 1, párr. [010]) y (ii) una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]). Donde la suma del surfactante y la base polimérica es entre 75 y 80 partes por peso de la preparación (Pág. 3, párr. [025]).

El documento D3³ divulga una formulación farmacéutica de biodisponibilidad mejorada (Pág. 2, líneas 9-12), que comprende: (1) una sustancia activa de baja solubilidad en agua (menor a 1 en 1000) del tipo ácido N-benzazepin, benzoxazepin y benzotiazepin acético (Pág. 2, líneas 1-2) de formula general 1 (Pág. 2, líneas 13-23) y



(2) un surfactante hidrofílico no-iónico con un HLB entre 14 y 16 (Pág. 2, líneas 26-30), el cual es absorbido en un soporte (Pág. 5, líneas 1-4) seleccionado de: dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil), celulosa microcristalina (Avicel), celulosa microcristalina silicificada, polímeros de N-polivinil pirrolidona (Kollidon CL) (Pág. 5, líneas 26-28).

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040624&CC=US&NR=2004118007A1&KC=A1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040916&CC=US&NR=2004180961A1&KC=A1

3 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040729&CC=WO&NR=2004062692A1&KC=A1

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 3 consiste en una composición farmacéutica que comprende al menos dos fases: (1) un ingrediente farmacéutico activo formulado en polvo, gránulos, pellas , microesferas o una tableta y (2) una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p en donde dicho agente activo es un compuesto con una permeabilidad igual o menor a $0,5 \times 10^6$ cm/seg cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Composición farmacéutica que comprende al menos dos fases:	Preparación farmacéutica que mejora la disolución e incrementa la biodisponibilidad (Pág. 1, párr. [009]), que comprende:
(1) un ingrediente farmacéutico activo formulado en polvo, gránulos, pellas , microesferas o una tableta, en donde dicho agente activo es un compuesto con una permeabilidad igual o menor a $0,5 \times 10^6$ cm/seg cuando se ensaya en líneas celulares Caco-2.	(1) un ingrediente farmacéutico activo de baja solubilidad, baja tasa de disolución en fluidos digestivos y baja biodisponibilidad formulado como polvo, partículas comprimidas, gránulos, tabletas, capsulas o formas semisólidas (Pág. 11, reivindicación 3)
(2) una composición sólida termoestable que comprende: (i) al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad (ii) Una matriz soluble en agua en la que se incorpora la sustancia mejoradora de permeabilidad en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p	(2) Una mezcla de: (i) un surfactante (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: lauril sulfato de sodio y sus derivados, poloxamero y sus derivados, gliceridos cápricos/caprílicos PEG-8 (labrasol® HLB 14), dietilen glicol monoetil éter (transcutol®), oleoil macrogol glicéridos (Labrafil®), triglicéridos caprílico/caprico (Labrafac®), ésteres de polioxietileno sorbita, esterres de sorbitan, aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, glutamato lauril sódico y cocoanfodiacetato disódico (Pág. 1, párr. [010]) (ii) Una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: PVP, MC (metil celulosa), EC (etil celulosa), HPMC, CMC, glicerol-monoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015])

Conclusión:

En consecuencia, la reivindicación 3 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 4 – 6 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p con la condición que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición sólida que comprende:	Micropartículas que comprenden:	Preparación farmacéutica que comprende:
Al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad	Una mezcla de manitol y	Un surfactante (Pág. 1, párr.

Características esenciales	D1	D2
seleccionada de: PEG, propilenglicol, glicerina, aceite vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite mineral, glicofurol, dicaprilato o dicrapato d propilenglicol, caprilato o caprato de glicerilo, ácido oleico, etoxidiglicol y poloxámero con polímeros de bloque, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, caprilocaproil macrogol-8 glicéridos, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato, polietilen lauril éter, etoxidiglicol, propilen glicol monocaprilato, propilen glicol mono-di-caprilato, propilen glicol dicaprilato/dicparato, gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, caprilocaproil macrogolglicéridos del tipo glicéridos cápricos o caprílicos PEG, gliceril ácidos grasos (C8-18) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, gliceril monooleato, gliceril monolaurato, triglicéridos cápricos o caprílicos, nonifenoles etoxilados, estearatos PEG(8-50), ésteres de PEG-6 y aceite de oliva, ésteres de PEG-6 y trioleína, lecitina y succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) (Pág. 12, párr. [0133])	[010]) seleccionado de: lauril sulfato de sodio y sus derivados, poloxamero y sus derivados, gliceridos cápricos/caprílicos PEG-8 (labrasol® HLB 14), dietilen glicol monoetil éter (transcutol®), oleoil macrogol glicéridos (Labrafil®), triglicéridos caprilico/caprico (Labrafac®), ésteres de polioxietileno sorbita, esteres de sorbitan, aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, glutamato lauril sódico y cocoanfodiacetato disódico (Pág. 1, párr. [010])
Una matriz soluble en agua en la que se incorpora la sustancia mejoradora de permeabilidad en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p	Un copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicolico (50:50) – PLGA - hidrolizable en agua (Pág. 12, párr. [0133])	Una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]) seleccionada de: PVP, MC (metil celulosa), EC (etil celulosa), HPMC (hidroxipropil metil celulosa), CMC (carboximetil celulosa), glicerolmonoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015]). Donde la suma del surfactante y la base polimérica es entre 75 y 80 partes por peso de la preparación (Pág. 3, párr. [025])
La composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo	La composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo	La composición contiene un ingrediente activo (aceclofenaco) (Pág. 1, párr. [009])

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga micropartículas que comprenden manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) (Pág. 12, párr. [0133]) mezcladas con microesferas de un copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicolico (50:50) – PLGA - hidrolizable en agua (Pág. 12, párr. [0133]) donde dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

Por su parte el documento D2 divulga una preparación farmacéutica que mejora la disolución de aceclofenaco e incrementa su biodisponibilidad (Pág. 1, párr. [009]), que comprende: (i) un surfactante (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: lauril sulfato de

sodio y sus derivados, poloxamero y sus derivados, gliceridos cápricos/caprílicos PEG-8 (labrasol ® HLB 14), dietilen glicol monoetil éter (transcutol ®), oleoil macrogol glicéridos (Labrafil ®), triglicéridos caprílico/caprico (Labrafac®), ésteres de polioxietileno sorbita, esteres de sorbitan, aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, glutamato lauril sódico y cocoanfodiacetato disódico (Pág. 1, párr. [010]) y (ii) una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]) seleccionada de: PVP, MC (metil celulosa), EC (etil celulosa), HPMC (hidroxipropil metil celulosa), CMC (carboximetil celulosa), glicerolmonoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015]). Donde la suma del surfactante y la base polimérica es entre 75 y 80 partes por peso de la preparación (Pág. 3, párr. [025]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que D1 incorpora el agente mejorador de solubilidad (polioxietilen sorbitan monooleato 80) en un copolímero de PLGA, el cual corresponde a un polímero que se hincha e hidroliza en agua, mientras que la reivindicación señala que la sustancia mejoradora de permeabilidad se incorpora en una matriz soluble en agua.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D2 consiste en que dicha formulación contiene un ingrediente activo, específicamente aceclofenaco (Pág. 1, párr. [009]).

El efecto que logra el incluir una matriz soluble en agua es proveer un soporte que se disuelva rápidamente bajo condiciones fisiológicas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación conocidas en D1 para obtener una composición que se disuelva rápidamente bajo condiciones fisiológicas”.

Sin embargo, la utilización de un portador o matriz soluble en agua que se disuelve rápidamente bajo condiciones fisiológicas, ya está divulgada en el documento D2 que enseña una preparación farmacéutica que mejora la disolución e incrementa la biodisponibilidad de un agente activo por la incorporación de un portador polimérico soluble en agua seleccionado de: metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, PVP, glicerolmonoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015]).

Conclusión:

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un portador o matriz soluble en agua del tipo metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa, PVP, glicerolmonoestearato, carbamero y poloxamero del documento D2 en la formulación del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que haga inventiva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no es inventiva.

La reivindicación 7 consiste en un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, que comprende: (a) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua para formar una mezcla; (b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a); (c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b) y (d) secado de la mezcla obtenida en b) o c) en donde la suma de la sustancia mejoradora de permeabilidad y dicho material formador de matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición con la condición que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende:	Proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende:	Proceso para preparar micropartículas que comprende:
(a) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua para formar una mezcla;	(a) Disolver una mezcla de surfactantes (Tween 80, ácido oleico y aceite de ricino hidrogenado PEG-60) con un agente activo (aceclofenaco) (Pág. 5, párr. [043])	
(b) disolución del material formador de matriz soluble en agua en la mezcla obtenida en a);	(b) Adicionar una base polimérica (PVP) junto con agua destilada a la mezcla obtenida en la etapa (a) hasta formar una solución clara (Pág. 5, párr. [043])	a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico y secar por spray dried (Pág. 12, párr. [0133])
(c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b)		b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133])
(d) secado de la mezcla obtenida en b) o c)	(c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 5, párr. [043])	c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133])
en donde la suma de la sustancia mejoradora de permeabilidad y dicho material formador de matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición con la condición que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.	En donde la composición contiene un ingrediente activo (aceclofenaco) (Pág. 1, párr. [009])	En donde la composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo

Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque el documento D2 divulga un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) Disolver una mezcla de surfactantes (Tween 80, ácido oleico y aceite de ricino hidrogenado PEG-60) con un agente activo (aceclofenaco) (Pág. 5, párr. [043]); (b) Adicionar una base polimérica (PVP) junto con agua destilada a la mezcla obtenida en la etapa (a) hasta formar una solución clara (Pág. 5, párr. [043]); (c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 5, párr. [043]).

Por su parte el documento D1 divulga un proceso para preparar micropartículas que comprende: a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico y secar por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]); b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133]); c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el proceso de D2 consiste en que D2 mezcla en la etapa (a) un ingrediente activo (aceclofenaco) junto con el agente mejorador de solubilidad, es decir, los surfactantes.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el proceso de D1 consiste en que D1 enseña que la mezcla del mejorador de solubilidad (surfactante) y el copolímero se realiza en seco (Pág. 12, párr. [0133]).

El efecto que se busca es diseñar un proceso alternativo para la fabricación de una composición sólida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso conocido en D2 para obtener un proceso alternativo para la fabricación de una composición sólida”.

Sin embargo, un proceso para la fabricación de una composición sólida que incluye mezclar un polímero y un agente mejorador de solubilidad sin incluir un ingrediente activo, ya está divulgado en el documento D1 que enseña un proceso para preparar micropartículas que comprende: a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico (Pág. 12, párr. [0133]); b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133]) y secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]).

Conclusión:

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incorporaría la etapa de mezclado de un polímero y un agente mejorador de solubilidad sin incluir un ingrediente activo del documento D1 en el proceso del documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 7 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 9 no menciona alguna característica que haga inventivo al proceso de la reivindicación 7, por lo cual se considera que no es inventivo.

La reivindicación 8 consiste en un proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, que comprende: (a) disolución del material formador de matriz soluble en agua; (b) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua en la mezcla obtenida en (a); (c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b) y (d) secado de la mezcla obtenida en b) o c) en donde la suma de la sustancia mejoradora de permeabilidad y dicho material formador de matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p de la sustancia seca total de la composición con la condición que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Proceso para preparar una composición sólida termoestable que comprende:	Proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende:	Proceso para preparar micropartículas que comprende:
(a) disolución o dispersión del material formador de matriz soluble en agua		(a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico y secar por spray dried (Pág. 12, párr. [0133])
(b) disolución o dispersión de al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad en agua en la mezcla obtenida en a);	(a) Disolver una mezcla de surfactantes (Tween 80, ácido oleico y aceite de ricino hidrogenado PEG-60) con un agente activo (aceclofenaco) (Pág. 5, párr. [043])	(b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133])
(c) opcionalmente, agregado de uno o más materiales auxiliares a la mezcla obtenida en a) o b)	(b) Adicionar una base polimérica (PVP) junto con agua destilada a la mezcla obtenida en la etapa (a) hasta formar una solución clara (Pág. 5, párr. [043])	
(d) secado de la mezcla obtenida en b) o c)	(c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 5, párr. [043])	(c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133])
en donde la suma de la sustancia mejoradora de permeabilidad y dicho material formador de matriz soluble en agua es de al menos 80% p/p	En donde la composición contiene un ingrediente activo (aceclofenaco) (Pág. 1, párr. [009])	En donde la composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo

Características esenciales	D2	D1
de la sustancia seca total de la composición con la condición que dicha composición no contiene un ingrediente farmacéutico activo.		

Los documentos D2 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque el documento D2 divulga un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende: (a) Disolver una mezcla de surfactantes (Tween 80, ácido oleico y aceite de ricino hidrogenado PEG-60) con un agente activo (aceclofenaco) (Pág. 5, párr. [043]); (b) Adicionar una base polimérica (PVP) junto con agua destilada a la mezcla obtenida en la etapa (a) hasta formar una solución clara (Pág. 5, párr. [043]); (c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 5, párr. [043]).

Por su parte el documento D1 divulga un proceso para preparar micropartículas que comprende: a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico y secar por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]); b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133]); c) Secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8 y el proceso de D2 consiste en que D2 mezcla en la etapa (a) un ingrediente activo (aceclofenaco) junto con el agente mejorador de solubilidad, es decir, los surfactantes.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 7 y el proceso de D1 consiste en que D1 enseña que la mezcla del mejorador de solubilidad (surfactante) y el copolímero se realiza en seco (Pág. 12, párr. [0133]).

El efecto que se busca es diseñar un proceso alternativo para la fabricación de una composición sólida.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el proceso conocido en D2 para obtener un proceso alternativo para la fabricación de una composición sólida”.

Sin embargo, un proceso para la fabricación de una composición sólida que incluye mezclar un polímero y un agente mejorador de solubilidad sin incluir un ingrediente activo, ya está divulgado en el documento D1 que enseña un proceso para preparar micropartículas que comprende: a) Formar un emulsión de gotas de una fase acuosa en una fase de copolímero líneal de D,L-ácido láctico y glicólico (50:50) – PLGA – y un solvente orgánico (Pág. 12, párr. [0133]); b) Mezclar manitol y polioxietilen sorbitan monooleato 80 (Tween® 80) con el polímero de la etapa a) (Pág. 12, párr. [0133]) y secar la mezcla por spray dried (Pág. 12, párr. [0133]).

Conclusión:

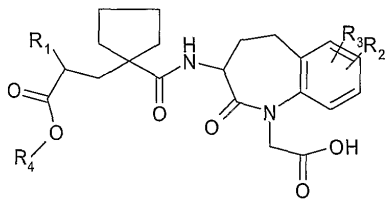
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incorporaría la etapa de mezclado de un polímero y un agente mejorador de solubilidad sin incluir un ingrediente activo del documento D1 en el proceso del documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación dependiente 9 no menciona alguna característica que haga inventivo al proceso de la reivindicación 8, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo.

La reivindicación 14 consiste en una composición farmacéutica que comprende al menos dos fases: (1) un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-] tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-

acético; ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi] benzoico y ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino] metil] benceno acético y (2) una composición sólida termoestable que comprende al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad incorporada en una matriz soluble en agua, en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p.

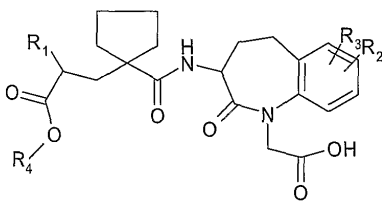
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Composición farmacéutica que comprende:	Preparación farmacéutica que mejora la disolución e incrementa la biodisponibilidad (Pág. 1, párr. [009]), que comprende:	Formulación farmacéutica de biodisponibilidad mejorada (Pág. 2, líneas 9-12), que comprende:
(1) un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil] amino]-2,3,4,5-] tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético; ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi] benzoico y ácido 4-[[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il]sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil]amino] metil] benceno acético	(1) un ingrediente farmacéutico activo de baja solubilidad, baja tasa de disolución en fluidos digestivos y baja biodisponibilidad formulado como polvo, partículas comprimidas, gránulos, tabletas, capsulas o formas semisólidas (Pág. 11, reivindicación 3)	(1) una sustancia activa de baja solubilidad en agua (menor a 1 en 1000) del tipo ácido N-benzazepin, benzoxazepin y benzotiazepin acético (Pág. 2, líneas 1-2) de formula general 1 (Pág. 2, líneas 13-23)
		
(2) una composición sólida termoestable que comprende: (i) al menos una sustancia mejoradora de permeabilidad seleccionada de: PEG, propilenglicol, glicerina, aceite vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite mineral, glicofurol, dicaprilato o dicapato d propilenglicol, caprilato o caprato de glicerilo, ácido oleico, etoxidiglicol y poloxámero con polímeros de bloque, aceite de ricino PEG-35, aceite de ricino hidrogenado PEG-40, caprilocaproil macrogol-8 glicéridos, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato, polietilen lauril éter, etoxidiglicol, propilen glicol monocaprilato, propilen glicol mono-di-caprilato, propilen glicol dicaprilato/dicparato, gliceril monocaprilato, gliceril mono-di-caprilato, caprilocaproil macrogolglicéridos del tipo glicéridos cápricos o caprílicos PEG, gliceril ácidos grasos (C8-18) etoxilados, ácido oleico, ácido linoleico, gliceril monooleato, gliceril monolaurato, triglicéridos cápricos o caprílicos, nonifenoles etoxilados, estearatos PEG(8-50), ésteres de PEG-6 y aceite de oliva, ésteres de PEG-6 y trioleína, lecitina y succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000	(2) Una mezcla de: (i) un surfactante (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: lauril sulfato de sodio y sus derivados, poloxamero y sus derivados, gliceridos cápricos/caprílicos PEG-8 (labrasol ® HLB 14), dietilen glicol monoetil éter (transcutol ®), oleoil macrogol glicéridos (Labrafil ®), triglicéridos caprílico/caprico (Labrafac®), ésteres de polioxietileno sorbita, esteres de sorbitan, aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, glutamato lauril sódico y cocoanfodiacetato disódico (Pág. 1, párr. [010]) (ii) Una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: PVP, MC (metil celulosa), EC (etil celulosa), HPMC, CMC, glicerol- monoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015])	(2) un surfactante hidrofílico no iónico con un HLB entre 14 y 16 (Pág. 2, líneas 26-30) seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen glicol sorbitan y derivados polioxietilen de aceite de ricino no hidrogenado (Pág. 4, líneas 9-12) mezclado con el agente activo la cual es absorbida en un soporte (Pág. 5, líneas 1-4) seleccionado de: dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil), celulosa microcristalina (Avicel), celulosa microcristalina silicificada, polímeros de N-polivinil pirrolidona (Kollidon CL) (Pág. 5, líneas 26-28)

Características esenciales	D2	D3
(ii) Una matriz soluble en agua en la que se incorpora la sustancia mejoradora de permeabilidad en donde la suma de dicha mezcla es de al menos 80% p/p		

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D2 divulga una preparación farmacéutica que mejora la disolución de aceclofenaco e incrementa su biodisponibilidad (Pág. 1, párr. [009]), que comprende: (i) un surfactante (Pág. 1, párr. [010]) seleccionado de: lauril sulfato de sodio y sus derivados, poloxamero y sus derivados, gliceridos cápricos/caprílicos PEG-8 (labrasol ® HLB 14), dietilen glicol monoetil éter (transcutol ®), oleoil macrogol glicéridos (Labrafil ®), triglicéridos caprílico/caprico (Labrafac®), ésteres de polioxietileno sorbita, esteres de sorbitan, aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, glutamato lauril sódico y cocoanfodiacetato disódico (Pág. 1, párr. [010]) y (ii) una base polimérica (Pág. 1, párr. [010]) seleccionada de: PVP, MC (metil celulosa), EC (etil celulosa), HPMC (hidroxipropil metil celulosa), CMC (carboximetil celulosa), glicerolmonoestearato, carbamero y poloxamero (Pág. 2, párr. [015]). Donde la suma del surfactante y la base polimérica es entre 75 y 80 partes por peso de la preparación (Pág. 3, párr. [025]).

Por su parte el documento D3 divulga una formulación farmacéutica de biodisponibilidad mejorada (Pág. 2, líneas 9-12), que comprende: (1) una sustancia activa de baja solubilidad en agua (menor a 1 en 1000) del tipo ácido N-benzazepin, benzoxazepin y benzotiazepin acético (Pág. 2, líneas 1-2) de formula general 1 (Pág. 2, líneas 13-23) y



(2) un surfactante hidrofílico no-iónico con un HLB entre 14 y 16 (Pág. 2, líneas 26-30) seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen glicol sorbitan y derivados polioxietilen de aceite de ricino no hidrogenado (Pág. 4, líneas 9-12), el cual es absorbido en un soporte (Pág. 5, líneas 1-4) seleccionado de: dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil), celulosa microcristalina (Avicel), celulosa microcristalina silicificada, polímeros de N-polivinil pirrolidona (Kollidon CL) (Pág. 5, líneas 26-28).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y la composición de D2 consiste en que D2 incorpora como agente activo un ingrediente farmacéutico de baja solubilidad, específicamente, aceclofenaco.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 14 y la composición de D3 consiste en que dicha formulación enseña que el surfactante hidrofílico no-iónico con un HLB entre 14 y 16 es mezclado con el agente activo y absorbido en un soporte (Pág. 5, líneas 1-4) seleccionado de: dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil), celulosa microcristalina (Avicel), celulosa microcristalina silicificada, polímeros de N-polivinil pirrolidona (Kollidon CL) (Pág. 5, líneas 26-28).

El efecto que logra al seleccionar el ingrediente farmacéutico activo de: ácido (3S)-3-[[[1-[2-(2S)-carboxi-4-[[3- (dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxobutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-] tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético; ácido 4-[2-[[[(2S)-1-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-2,3-dihidro-1H-indol-2-il]carbonil]amino]etoxi] benzoico y ácido 4-[[[(2S)-2,3-dihidro-1-[[2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)sulfonil]-1H-indol-2-il]carbonil] amino]metil] benceno acético consisten en mejorar la biodisponibilidad de dichos agentes activos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación conocida en D1 para obtener una formulación de biodisponibilidad mejorada para los agentes activos mencionados en el párrafo anterior”.

Sin embargo, la selección de un agente activo de baja solubilidad en agua (menor a 1 en 1000) del tipo ácido N-benzazepin, benzoxazepin y benzotiazepin acético, ya está divulgada en el documento D3 que enseña una formulación farmacéutica de biodisponibilidad mejorada (Pág. 2, líneas 9-12) para una sustancia activa de baja solubilidad que comprende un surfactante hidrofílico no-iónico con un HLB entre 14 y 16 (Pág. 2, líneas 26-30) seleccionado de ésteres de ácidos grasos de polioxietilen glicol sorbitan y derivados polioxietilen de aceite de ricino no hidrogenado (Pág. 4, líneas 9-12) el cual es mezclado con el agente activo y se absorbe en un soporte (Pág. 5, líneas 1-4) seleccionado de: dióxido de silicio coloidal (Cab-o-sil), celulosa microcristalina (Avicel), celulosa microcristalina silicificada, polímeros de N-polivinil pirrolidona (Kollidon CL) (Pág. 5, líneas 26-28).

Conclusión:

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, seleccionaría un agente activo de baja solubilidad en agua y baja biodisponibilidad del documento D3 en la formulación del documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2004118007	1-2, 7-9	Nivel inventivo
D2	US 2004180961	3-6 1-2, 7-9, 14	Novedad Nivel inventivo
D3	WO 200462692	14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-03-12

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez