

TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SEÑOR D.
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-179486- -00009-0000

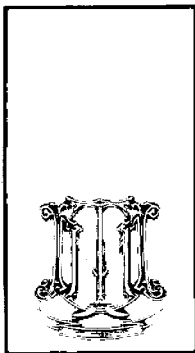
Fecha: 2014-07-10 15:56:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14

REFERENCIA: SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION TITULADA
COMPOSICIONES SOLIDAS QUE COMPRENDEN
ÁCIDO 5- AMINOLEVULINICO
EXPEDIENTE N°: 11-179486
CODIGO: 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **PHOTOCURE ASA**, existente y organizada conforme a las leyes de Noruega, con domicilio en la ciudad de Oslo, Noruega, por medio del presente escrito doy respuesta al Oficio No. 2396, notificado por fijación en lista de fecha 25 de febrero de 2014, y conforme a la prórroga solicitada dentro del presente trámite, bajo los siguientes términos:

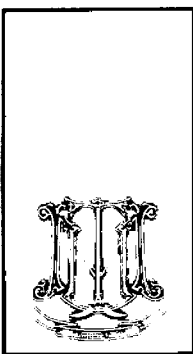
1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

- 1.1 En materia de “uso”, el examinador solicita aclaración sobre el capítulo reivindicatorio, particularmente sobre las cláusulas 16 y 17, porque aun cuando se encabezan en la forma de composición se definen en términos del uso. Por tanto, presentamos un nuevo capítulo reivindicatorio eliminando tal referencia al “uso” o “utilización”.
- 1.2 En materia de excepciones a la patentabilidad, el examinador se refiere a que el objeto de la reivindicación 18 no es patentable de acuerdo con el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN y advierte que aunque encabeza la citada reivindicación en términos de producto farmacéutico sólido, dicha reivindicación presenta elementos que son propios del método de diagnóstico como son: la administración del producto a un humano o animal no humano, la metabolización del mismo con la reacción de fotosensibilización, la fotoactivación del fotosensibilizador y el diagnóstico por medio de la detección de fluorescencia para determinar la existencia de condiciones cancerosas, pre-cancerosas y no cancerosas y por tanto, sugiere eliminar la reivindicación señalada. El nuevo capítulo reivindicatorio, se ha adecuado con base en este requerimiento, omitiendo la clausula 18.
- 1.3 Respecto al capítulo reivindicatorio, el señor examinador se refiere a que las reivindicaciones de producto tipo composición se deben definir en términos de los ingredientes activos, excipientes y de sus proporciones por su denominación común y no solo en términos funcionales o del grupo químico al cual pertenecen como es el caso de la definición de emulsionantes no iónicos y/o triglicéridos. En ese sentido la Solicitante ha modificado las reivindicaciones para especificar que el ingrediente activo debe ser un compuesto de Fórmula I y que él o los recubrimientos entéricos comprenden polímeros aniónicos de ácido



metacrílico y metacrilato. Estos componentes de las reclamaciones son por tanto, claramente definidas por sus composiciones químicas. Además, los componentes a), b) y c) se han definido aún más en términos de sus respectivas cantidades de modo que las proporciones de cada uno de estos componentes están ahora claramente definidas. De igual forma se ha modificado el capítulo reivindicatorio en el sentido que la reivindicación 1 ahora se ha limitado a en el que el fotosensibilizante es un compuesto de Fórmula (I) y en la que R2 se limita a hidrógeno.

- 1.4 De igual forma se refiere a que la reivindicación 3 y sus dependientes aun cuando presenta relación con el contenido de la reivindicación 1, no presenta una modalidad de la invención en cuanto al principio activo incorporado en las composiciones, sino que amplía el alcance de la misma de composiciones que incluyen ácido 5-amino-levulínico (5-ALA) a composiciones que incluyen cualquier ingrediente activo que se derive de la Fórmula (I). La Solicitante señala que estas reivindicaciones están destinadas a ser diferentes en su alcance. En la reivindicación 1 el producto farmacéutico está destinado a ser limitado a su uso en la administración oral en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, precancerosas y condiciones no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior, mientras que la composición sólida se define en las reivindicaciones posteriores (ahora reivindicación 9 y sus reivindicaciones dependientes).
- 1.5 Por último, el examinador se refiere a que las reivindicaciones 1 a 10 definen un producto farmacéutico y las reivindicaciones 11 a 17 definen una composición sólida para administración oral y agrega que no existen características esenciales que diferencien uno de otro y se entiende que una modalidad de la invención de producto corresponde a las composiciones farmacéuticas y define que en el presente caso es de tipo comprimido sólido para administración oral. En tal sentido se ha modificado el capítulo reivindicatorio para dar alcance a lo solicitado por ese Despacho. Particularmente, la caracterización del ingrediente activo en las antiguas reivindicaciones 1 y 11 (en la actualidad las reivindicaciones 1 y 9) se ha modificado para incorporar las limitaciones de las antiguas reivindicaciones 3 y 13, respectivamente. El apoyo adicional para estas modificaciones se encuentra en enteramente soportado en la solicitud (página 8, líneas 19 a 27 del texto del PCT bajo la cual la presente pasó a fase nacional). En ese sentido, por tanto las nuevas reivindicaciones ahora se limitan a ésteres de 5-ALA de la Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables; estos ya no abarcan "5-ALA". Respecto a la definición del compuesto de Fórmula I, el grupo R1 también se ha limitado a un grupo alquilo que contiene "hasta 40 átomos de carbono". El apoyo a esta enmienda puede ser encontrada en la página 8, línea 32 - página 9, línea 1 del texto del PCT. El grupo R2 también se ha limitado a hidrógeno, el apoyo a los que se puede encontrar en la página 10, líneas 29-30. Además, en la parte (a) de la antigua reivindicaciones 1 y 11 (ahora las reivindicaciones 1 y 9), el ingrediente activo ahora está presente en una cantidad desde 1 a 50% en peso basado en el peso total de a) más b) más c). El apoyo a esta enmienda puede ser encontrada en la página 12, líneas 21 a 25 del texto del PCT bajo la cual la presente pasó a fase nacional. En la parte (b) de las antiguas reivindicaciones 1 y 11 (ahora las reivindicaciones 1 y 9), los triglicéridos deben ahora estar presente en una cantidad de 50 a 90% en peso basado en el peso total de a) más



b) más c). El apoyo a esta enmienda puede ser encontrada en la página 15, líneas 9-11 del texto PCT bajo la cual la presente pasó a fase nacional. En la parte (c) de las antiguas reivindicaciones 1 y 11 (ahora las reivindicaciones 1 y 9), el uno o más emulsionantes no iónicos deben estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 50% en peso basado en el peso total del producto o composición. El apoyo a esta enmienda puede ser encontrada en la página 18, líneas 4-7 del texto PCT. Además, el recubrimiento entérico de las antiguas reivindicaciones 1 y 11 (ahora las reivindicaciones 1 y 9) se ha definido adicionalmente de manera que comprenden polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato. El apoyo a esta enmienda puede ser encontrada en la página 29, líneas 28 a 29 del texto del PCT bajo la cual la presenta pasó a fase nacional. El caracterización del recubrimiento entérico en las antiguas reivindicaciones 1 y 11 (en la actualidad las reivindicaciones 1 y 9) también se ha aclarado de manera que este ofrece "para la liberación pH controlada del ingrediente activo a) en el tracto gastrointestinal inferior en el rango de pH 6,5 a un pH de 7,5 ". Esto se sustenta en la página 26, línea 30 a la página 27, línea 6 del texto del PCT. De igual forma conforme a lo solicitado por ese despacho, las antiguas reivindicaciones 2, 3, 13, y 16 a 18 se han eliminado y por tanto las cláusulas restantes se han reenumerado en consecuencia.

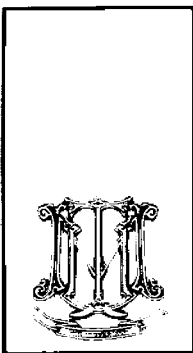
- 1.6 Respecto al título, el examinador sugiere precisarlo con base en las modificaciones al capítulo reivindicatorio. En ese sentido, la Solicitante respetuosamente solicita a ese Despacho, que el mismo sea reemplazado por:

"COMPOSICIONES PARA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE PROPORCIONAN UNA LIBERACIÓN CONTROLADA PH DEPENDIENTE DE UN ÉSTER DE 5-ALA"

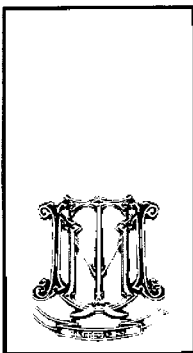
- 1.7 Con lo anterior, esperamos haber definido de manera clara y precisa la invención sobre la cual se busca protección, particularmente, respecto a lo que define el examinador en el escrito de Oficio objeto de la presente, agregando que tales correcciones no conforman una adición a la materia inicialmente presentada sino por el contrario corresponden a las aclaraciones solicitadas por ese despacho.

2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

- 2.1 En materia de patentabilidad de la presente invención, el señor examinador se refiere al documento D1: Donelly, R.F., et al. Biopharm. Drug Dispos 2009 Marzo. 30:55-70. "Influences of formulation Factor son PpIX Production and Photodynamic Action of Nvel ALA-LOADES microparticules", 23 de enero de 2008), respecto a que afectan el nivel inventivo de las cláusulas 1 a 18. También afirma que la anterioridad D2: McCarron, Paul A., et al. "'Formulation and Characterization of Poly(ethylene glycol)- based, 5-Aminolevulinic Acid-Loaded Solid-Dosage Forms Intended for Photodynamic and Photo Diagnostic Methodologies in the Colorectal Region"; y el documento D3: US6248363, publicado el 19 de junio de 2001 afectan la altura inventiva de la presente. Para tal efecto, presenta una tabla comparando la materia reivindicada.

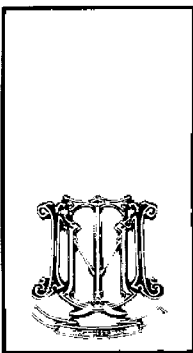


- 2.2 El examinador indica que la antigua reivindicación 1 carece de actividad inventiva, citando una combinación de documentos D3 (US6.248.363), ya sea con D1 (Donnelly et al., *Biofarmacia & Drug Disposition* 30:55-70, 2009) o D2 (McCarron et al, 2007). En la evaluación de la reivindicación 1, el examinador afirma que D3 es la técnica más próxima a la presente invención. Con todo respeto, la demandante cuestiona si este es el enfoque correcto en la evaluación de la actividad inventiva, ya que D3 no aborda el mismo problema técnico como la invención. La invención, que es el objeto de las reivindicaciones adjuntas es un producto farmacéutico sólido o composición que comprende un éster de 5-ALA de Fórmula I, que está específicamente destinado para la administración oral en los métodos para el diagnóstico fotodinámico de las condiciones en la parte inferior del sistema gastrointestinal. El producto está adaptado de forma única para dirigirlo con entrega uniforme del ingrediente activo a la totalidad del tracto intestinal inferior en una manera que permite la difusión deseada y disolución del activo en el ambiente acuoso de este sitio particular. Por tanto, es específicamente diseñado para resolver el problema de proporcionar una formulación de un éster de 5-ALA de Fórmula I para uso en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, pre-cancerosas y condiciones no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior. Como se evidencia en la solicitud, la combinación particular de excipientes reivindicado confiere ventajas en el contexto de la entrega del ingrediente activo a la superficie del tracto gastrointestinal de una manera específica y uniforme. El producto o composición reivindicada consigue esto a través de una combinación específica de excipientes, a saber, uno o más triglicéridos y uno o más emulsionantes no iónicos, y se proporciona en una forma de dosificación que tiene uno o más recubrimientos entéricos.
- 2.3 Los efectos técnicos alcanzados por estas características, son que el producto es fácil de utilizar y fiable para el paciente en términos que el médico puede estar seguro que el paciente reciba una dosis exacta del fotosensibilizante activo en el sitio pretendido, es decir, sólo después de la entrada en el sistema gastrointestinal inferior. Esto tiene la ventaja de que la absorción sistémica en otros órganos no objetivo es evitada en combinación con la característica que dosis más bajas se puede aplicar. La naturaleza de los excipientes presentes en el producto constituye un aspecto crítico de la invención. Esto asegura que las formulaciones proporcionan una distribución sustancialmente uniforme del ingrediente activo en el sitio previsto, es decir, en la parte inferior del tracto gastrointestinal. El desarrollo de un producto oral efectivo que permite el diagnóstico fotodinámico de las condiciones en el tracto gastrointestinal inferior es un desafío. El momento de la liberación del agente activo en el lugar de destino es una cuestión que debe abordarse. Sin embargo, incluso si el producto logre la entrega eficaz de la zona objetivo del tracto gastrointestinal inferior, otro problema significativo aún debe ser resuelto. Para que el producto farmacéutico sea eficaz, se debe alcanzar una extensión uniforme o distribución del activo en el sitio objetivo y por lo tanto la absorción uniforme por parte de las células. Debido al ambiente acuoso del tracto gastrointestinal inferior, esto es un problema particular en el contexto de un producto graso/oleoso (por ejemplo, uno que contiene uno o más triglicéridos como se reivindica). Además, en tales procedimientos de diagnóstico es habitual que el colon deba



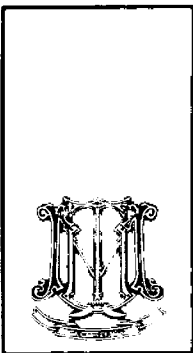
ser purificado antes de que el procedimiento de fotodinámica se lleve a cabo. Esto se hace utilizando las preparaciones intestinales convencionales que sirven para extraer el agua de los tejidos circundantes en el colon. Como se apreciará, este procedimiento sirve para exacerbar el problema de la distribución uniforme del activo fotosensibilizador cuando se entrega en un producto aceitoso/graso. Como se señaló anteriormente, la invención de la Solicitante es un producto farmacéutico sólido destinado específicamente para la administración oral en métodos para el tratamiento fotodinámico de las condiciones en el tracto gastrointestinal inferior con un éster de 5-ALA de Fórmula I. Uno o más recubrimientos entéricos que prevén liberación controlada en el intervalo de pH 6,5 a 7,5 del ingrediente activo, aseguran que el ingrediente activo no se libera mientras el producto está en el estómago o el duodeno (la primera sección del intestino delgado) y sólo en el yeyuno y el íleon (la sección media y la sección final del intestino delgado). Esto asegura un suministro dirigido a la zona de interés con la ventaja que evita la absorción sistémica en el tracto gastrointestinal superior. Además, la entrega uniforme a la totalidad del tracto gastrointestinal inferior está garantizada por la combinación de a), b) y c).

- 2.4 Las nuevas reivindicaciones no son obvias ya que el uso de un emulsionante no iónico junto con los triglicéridos en la composición reivindicada conduce a resultados inesperadamente superiores que no podía haberse previsto a la luz de la técnica anterior citada. Como se discutió en la respuesta anterior de la Solicitante, la presente contiene pruebas que demuestran que el uso de un emulsionante no iónico proporciona para la difusión y la disolución del ingrediente activo de una manera que es deseable para la realización de diagnóstico fotodinámico de la superficie del tracto gastrointestinal inferior, mientras que el uso de emulsionantes aniónicos no lo hace. En el Ejemplo 2 de la solicitud, varias cápsulas recubiertas que contienen éster de hexil ALA (HAL) en forma de su sal de clorhidrato y con un recubrimiento que comprende Eudragit® (que comprende polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato, tal como se define en las reivindicaciones modificadas 1 y 9) se sumergen primero en un medio de disolución que imita las condiciones que se encuentran en el estómago humano (medio 1), seguido por la inmersión en un medio que imita las condiciones en el íleon terminal humano (medio 2). En el medio 2, la liberación de HAL a partir de cápsulas B y C que contiene el emulsionante aniónico, docusato de sodio, se encontró que era inferior a la de las cápsulas de D a H, las cuales cada una incluía un emulsionante no iónico de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Como se detalla en la discusión en la página 41 de la solicitud, la presencia del emulsionante no iónico sirve para promover la difusión/disolución de la HAL en el medio 2.
- 2.5 En el Ejemplo 3, una de las formulaciones que contiene emulsionante no iónicos del Ejemplo 2 (formulación G) se puso a prueba in vivo para determinar la distribución del agente activo, HCl HAL, en el vacío, colon limpio. Radiomarcado in-DTPA (^{111}In -DTPA) se añadió a la formulación para parecerse a la propagación de HCl HAL. Los resultados de grupo de tratamiento C, que ingiere la formulación G con-DTPA, muestran que la liberación de In-DTPA y su posterior propagación en todo el colon era tan buena como la liberación y la propagación in-DTPA a partir de una formulación acuosa (grupo de tratamiento A). En el supuesto de que la hidrofiliidad de HCl HAL y In-DTPA son



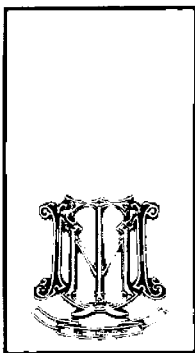
comparables, este ejemplo evidencia que la liberación y la propagación de HAL de una formulación es tan buena como la de una formulación acuosa.

- 2.6 El problema técnico abordado por la invención según se reivindica es por lo tanto el suministro de un producto mejorado para la administración oral en el diagnóstico fotodinámico de condiciones en el tracto gastrointestinal inferior, más específicamente un producto que no sólo logra la liberación controlada del ingrediente activo en el sitio objetivo, pero que también permite la difusión deseada y la disolución del principio activo en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal inferior.
- 2.7 En contraste con la invención del solicitante, D3 (US6.248.363) no se refiere a composiciones para uso en el diagnóstico o la terapia fotodinámica. Más bien D3 se refiere a resolver el problema de disolución lenta e incompleta de una forma de dosificación sólida de un ingrediente activo hidrófobo (columna 2, líneas 3-6). Al abordar este problema D3 proporciona composiciones farmacéuticas sólidas en las que el ingrediente activo está en un estado soluble y solubilizado, que pueden tener una solubilización más sostenida y completa después de la administración, que proporcionan una mejor protección del tracto gastrointestinal superior de los efectos adversos de la sustancia activa ingrediente, o que puedan mejorar o enmascarar el sabor de los ingredientes activos de sabor desagradable (véase la columna 2, líneas 19-51). El enfoque de D3 es composiciones en la forma de un soporte sólido que comprende un sustrato (por ejemplo, perlas de azúcar como se describe en el Ejemplo 1) que está provisto de una capa de encapsulación. La capa de encapsulación incluye un ingrediente activo, junto con otros componentes adicionales posibles, incluyendo tensioactivo hidrófilo, tensioactivo lipófilo y triglicéridos. En consecuencia, el activo se mezcla con excipientes y a continuación, debe ser secada por pulverización o revestimiento sobre el soporte sólido, que es típicamente menos de 2 mm de tamaño (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1). Tales composiciones son estructuralmente diferentes de las composiciones reivindicadas en la que el ingrediente activo se mezcla con los excipientes a temperaturas por encima de sus puntos de fusión antes de ser formulada en la forma de dosificación deseada. Un recubrimiento entérico se aplica luego sobre el producto farmacéutico sólido resultante. Es importante destacar que D3 no contiene ninguna enseñanza de que sus formulaciones serían útiles o adecuados para un éster de 5-ALA de Fórmula I, o de hecho cualquier ingrediente activo específicamente para su uso en la terapia fotodinámica o diagnóstico. Fuera de la gran cantidad de posibles compuestos farmacéuticos mencionados como posibles ingredientes activos en las composiciones de la D3, en ninguna parte se sugirió que un fotosensibilizador puede ser utilizado, por no habla del éster 5-ALA de la Fórmula I. D3 da a conocer que los revestimientos entéricos se pueden aplicar a formas de dosificación para lograr la entrega de un principio activo en el tracto gastrointestinal inferior, y en el Ejemplo 12 con cubierta entérica, perlas de omeprazol revestido se muestran para disolverse rápidamente in vitro. Sin embargo, D3 no contiene ninguna evidencia experimental ni cualquier otra enseñanza hacia una formulación de un entorno clínico en un procedimiento de diagnóstico fotodinámico de anormalidades en el tracto gastrointestinal inferior, es decir, que proporciona tanto el suministro dirigido al tracto gastrointestinal inferior y que proporciona una propagación uniforme del



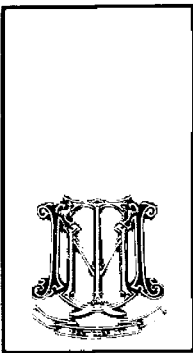
ingrediente activo en este sitio de destino. Ambos aspectos son fundamentales para lograr una formulación que es clínicamente eficaz, como se mencionó anteriormente.

- 2.8 El examinador se basa en D1 y D2 en un intento de remediar las deficiencias de D3. Sin embargo, las enseñanzas de D1 o D2 todavía no permiten la persona experta para llegar a la invención, por lo menos las siguientes razones. D1 (Donnelly et al., *Biofarmacia & Drug Disposition* 30:55-70, 2009) tiene que ver con la entrega de 5-ALA a la piel para inducir PpIX en la piel. En las composiciones de D1 el componente activo es el fotosensibilizador 5-ALA. Dado que las reivindicaciones han sido modificadas para recitar que el ingrediente activo es un compuesto de Fórmula I (un éster de 5-ALA) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la invención tal como se reivindica ahora no incluye el ingrediente activo se describe en D1. Es importante destacar que no hay ninguna mención en D1 con respecto a la administración oral y ninguna mención de cualquier recubrimiento entérico. D1 describe diversas formulaciones de micropartículas que comprenden clorhidrato de 5-ALA, Witpsol H15, y Triton-X-100 (ver párrafo que une las páginas 56 y 57). Las micropartículas se utilizan para tratar la piel de ratones (ver resumen). Las micropartículas no se administran por vía oral, y por lo tanto no comprenden un recubrimiento entérico. Este documento no dice nada con respecto a los problemas asociados con el diagnóstico de enfermedades del tracto gastrointestinal inferior con TFD. En contraste con la invención, el enfoque de D1 está en la aplicación tópica de 5-ALA en el tratamiento de lesiones de la piel. Se aborda específicamente el problema de la estabilidad de 5-ALA y la capacidad de la droga (5-ALA) para penetrar a través de la piel, en particular cuando el tratamiento de lesiones profundas. Por lo tanto las formulaciones de D1 no aseguran un suministro dirigido a la zona de interés con la ventaja de que se evita la absorción sistémica en el tracto gastrointestinal superior, ni garantizan la entrega uniforme a la totalidad del tracto gastrointestinal inferior, es decir, la entrega uniforme de 5 - ALA liberado de una formulación lipófilo en un medio acuoso: la piel no es un ambiente acuoso.
- 2.9 D2 (McCarron, 2007) por su parte se refiere a agentes de diagnóstico sólidas que comprenden 5-ALA (en lugar de un éster de 5-ALA como se reivindica) para su uso en el diagnóstico fotodinámico de anormalidades celulares en la región colorrectal que se entregan por la administración rectal. En contraste, las composiciones reivindicadas se formulan para la administración oral. No hay ninguna mención en D2 de cualquier éster de 5-ALA, ni ninguna sugerencia de que las formas de dosificación sólidas pueden tomarse por vía oral. Por el contrario, su formulación precisa hace que éstos sean perfectamente adaptado a la liberación de la siguiente administración rectal activo.
- 2.10 En D2 los autores investigan diversas formas de polietileno a base de glicol 5-ALA de dosificación sólida para administración rectal como parte de los procedimientos colorrectales fotodinámicos y foto-diagnósticos (ver resumen). El PEG se elige por su solubilidad en agua y la capacidad de fundirse a alrededor de la temperatura corporal. Esto permite que el producto pueda liberar su carga útil 5-ALA en el colon ya sea por fusión o disolución (véase "Discusión" en la página 140). A la luz de las nuevas modificaciones que



limitan el ingrediente activo en un éster de 5-ALA de Fórmula I, D2 ahora se aparta aún más de la invención, ya que sólo describe el uso de Fórmulas sólidas de 5-ALA, no ésteres de 5-ALA. El enfoque de D2 es la producción de formas sólidas de dosificación para administración rectal; que aborda expresamente los inconvenientes conocidos relacionados con el uso de las soluciones entregadas por vía oral de ALA (y soluciones también por vía rectal entregados de ALA). Las formulaciones farmacéuticas sólidas descritas en este documento están por lo tanto diseñados específicamente para resolver los problemas asociados con la administración oral de soluciones de ALA. En la medida en que D2 incluye cualquier discusión relativa a los productos orales, esto se aparta de estos debido a los efectos secundarios y su incapacidad para localizar la producción de PpIX en el lugar de destino (véase "Introducción").

- 2.11 Desde la perspectiva de un paciente, un producto farmacéutico oral es claramente preferible a un producto farmacéutico que debe ser aplicado por vía rectal. Esto se reconoce en D2 como se desprende de las observaciones finales en la página 142 del artículo que establece que " *Está previsto seguir trabajando para formular el sistema para permitir la entrega específica en el colon después de la administración oral(...)*". Sin embargo, D2 no proporciona ninguna enseñanza adicional a la persona experta en cuanto a cómo esto podría lograrse en la práctica. Más bien, esta declaración en D2 sólo se refiere a un objetivo deseable, sin dar ninguna pista o indicación sobre cómo podría lograrse. Dejando a un lado la falta de divulgación de D2 que su producto puede tomarse por vía oral, en este documento también carece de una serie de características técnicas principales del producto reivindicado. En particular, esta carece de cualquier divulgación explícita de la utilización de un éster de 5-ALA, un recubrimiento entérico, o la combinación específica de excipientes (triglicéridos y emulsionantes no iónicos) que son esenciales para la invención como se reivindica. En resumen, no hay nada en la técnica anterior citada que sugiera una combinación de triglicéridos y al menos un emulsionante no iónico junto con la provisión de un recubrimiento entérico puede resolver el problema objetivo, de entrega uniforme de un agente fotosensibilizante en el tracto gastrointestinal inferior para el diagnóstico fotodinámico. Incluso si la persona experta pueda contemplar la combinación de D3 con D1 o D2, no llegaría a la presente invención, en particular con respecto a la consecución de una formulación adecuada para la administración oral que sea capaz de proporcionar un éster de 5-ALA al tracto intestinal menor y que también consiga una propagación uniforme o distribución del activo en el sitio objetivo y por lo tanto la absorción uniforme por parte de las células objetivo. No hay ninguna indicación para el uso de la combinación reivindicada de ingrediente activo (éster 5-ALA) y excipientes en cualquiera de la técnica anterior citada, y mucho menos cualquier sugerencia de que estos pueden resolver el problema técnico abordado por la presente invención. Por tanto, las reivindicaciones modificadas en este documento deben ser consideradas como inventivas frente al arte anterior.
- 2.12 Por todo lo anterior, me permito solicitar sea de nuevo revisada la presente solicitud de patente y verificar las diferencias aquí expuestas y en consecuencia conceder la presente en los términos y al tenor del nuevo capítulo reivindicatorio aquí modificado.



3. PETICIÓN

De acuerdo a lo manifestado en la presente respuesta, y por ende con el nuevo capítulo reivindicatorio, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que respetuosamente solicitó se practique el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, se reconozca el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente para la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

4. ANEXOS

Se anexa el nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de las notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 93B No. 12-48, Piso 4 de esta ciudad de Bogotá, República de Colombia.

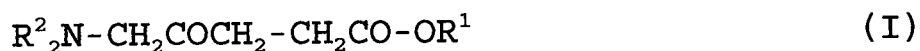
Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

REIVINDICACIONES

1. Producto farmacéutico sólido para administración oral en el diagnóstico fotodinámico del cáncer, condiciones pre-cancerosas y no cancerosas en el tracto gastrointestinal inferior caracterizado porque comprende:

- a) un ingrediente activo que es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos



donde

R^1 representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido que contiene hasta 40 átomos de carbono; y

R^2 cada uno representa un átomo de hidrógeno,

en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad en el intervalo de 1 a 50% en peso basado en el peso total de los ingredientes a) más b) más c);

- b) uno o más triglicéridos que están presentes en una cantidad en el intervalo de 50 a 90% en peso basado en el peso total de los ingredientes a) más b) más c); y

- c) uno o más emulsionantes no iónicos que están presentes en una cantidad de

aproximadamente 0,5 a 50% en peso basado en el peso total del producto farmacéutico sólido;

en el que dicho producto farmacéutico comprende uno o más revestimientos entéricos que comprenden polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato y proporciona liberación controlada pH dependiente del ingrediente activo a) en el tracto gastrointestinal inferior en el intervalo de pH 6,5 a pH 7,5.

2. Producto farmacéutico sólido según la reivindicación 1 en la que R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} de cadena recta.
3. Producto farmacéutico sólido según la reivindicación 2 en el que R^1 es n-hexilo.
4. Producto farmacéutico sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el uno o más triglicéridos son triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2-C_{22} idénticos o diferentes, más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_4-C_{18} idénticos o diferentes, incluso más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{18} idénticos o diferentes y más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_6-C_{12} idénticos o diferentes.
5. Producto farmacéutico sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el uno o más triglicéridos son triglicéridos sólidos seleccionados de la manteca de cacao, sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados, aceite de

palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina y trimiristina o triglicéridos líquidos seleccionados de tricaprilina, tricaprina, triheptanoína, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos caprílicos/cápricos/linoleicos.

6.Producto farmacéutico sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que los uno o más emulsionantes no iónicos es un emulsionante no iónico obtenido a partir de la reacción de polietilenglicol y un aceite natural o hidrogenado.

7.Producto farmacéutico sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más de los siguientes:

d) uno o más mucoadhesivos;

e) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables diferentes de b), c) y d);

f) uno o más agentes de penetración de superficie; y

g) uno o más agentes quelantes.

8.Producto farmacéutico sólido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho producto farmacéutico sólido es libre de agua.

9.Composición sólida adecuada para administración oral que comprende:

a) un ingrediente activo tal como se define en la reivindicación 1 que está presente en una cantidad en el intervalo de 1 a 50% en peso basado en el peso total de los ingredientes a) más b) más c);

b) uno o más triglicéridos que están

presentes en una cantidad en el intervalo de 50 a 90% en peso basado en el peso total de los ingredientes a) más b) más c); y

- c) uno o más emulsionantes no iónicos que están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 50% en peso basado en el peso total de la composición sólida de peso;

en el que dicha composición comprende uno o más revestimientos entéricos que comprenden polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato y proporciona liberación controlada pH dependiente del ingrediente activo a) en el tracto gastrointestinal inferior en el intervalo de pH 6,5 a pH 7,5.

10. Composición sólida según la reivindicación 9 en el que uno o más triglicéridos es un triglicérido sólido seleccionado de manteca de cacao, sebo, grasa endurecida, coco-glicéridos hidrogenados, aceite de palma hidrogenado, triestearina, tripalmitina y trimiristina o un triglicérido líquido seleccionado a partir de triglicéridos de glicerol y 3 ácidos grasos de C_2 - C_{22} idénticos o diferentes, más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_4 - C_{18} idénticos o diferentes, incluso más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{18} idénticos o diferentes y más preferiblemente 3 ácidos grasos de C_6 - C_{12} idénticos o diferentes, y donde uno o más

emulsionantes es un emulsionante no iónico obtenido a partir de la reacción de polietilenglicol y un aceite natural o hidrogenado.

11. Composición sólida según la reivindicación 9 en el que R^1 es un grupo alquilo de C_{1-6} de cadena recta.
12. Composición sólida según la reivindicación 9 en el que R^1 es n-hexilo.