

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-017056-00006-0000

Fecha: 2009-04-30 16:32:03 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"FORMULACIONES PARENTERALES QUE CONTIENEN UN HIDROXIESTER DE
RAPAMICINA".-Clase A61K 31/436.-Expediente número 05-017.056.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 20 de Febrero de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 273 bajo los acápites de claridad del capítulo reivindicatorio, unidad de invención, novedad y nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CLARIDAD DEL CAPITULO REIVINDICATORIO.

En su concepto técnico el señor Examinador señala la supuesta falta de claridad del capítulo reivindicatorio, toda vez que considera que dicho capítulo es demasiado amplio en las definiciones de los componentes del concentrado cosolvente de la invención, y por lo tanto no define apropiadamente la materia para la cual se busca protección.

En relación con lo anterior, el señor Examinador señala que:

"En virtud de las normativas del artículo 30 sobre definición y claridad de la materia reivindicada se prefiere que el solicitante defina la composición cuali-cuantitativa de la fórmula en términos de las especies de excipientes, con el fin de evitar el uso de categorías funcionales para denominar los coadyuvantes de la formulación.

Lo anterior, debido a que existe un variado número de sustancias que pueden llegar a catalogarse como solventes parenteralmente aceptables, antioxidantes, tensoactivos o diluyentes y al denominarlos por su funcionalidad farmacológica se cobija un número amplio de posibilidades que no encuentran sustento en el aparte descriptivo de la solicitud" (Resaltado fuera del texto).

Antes de entrar a discutir las objeciones anteriores, me permito comunicar a ese despacho que es deseo del solicitante realizar algunas modificaciones al capítulo reivindicatorio de la solicitud, las cuales tienen como objetivo atender las consideraciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **273**, respecto a la necesidad de mejorar la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, y la supuesta falta de unidad de invención del mismo.

Como consecuencia de dichas modificaciones, el nuevo capítulo reivindicatorio está compuesto por 26 reivindicaciones, cuyo sustento se analiza a continuación:

- Reivindicación 1. Esta reivindicación ha sido modificada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud buscando **definir con mayor claridad y precisión las características técnicas esenciales del concentrado cosolvente de CCI-779 de la invención.**

Con este objetivo, el solicitante ha realizado sustanciales restricciones a la materia objeto de la solicitud para la cual se busca protección.

Lo anterior, considerando que han sido incluidas dentro de la reivindicación 1 las concentraciones preferentes de CCI-779 y de antioxidante comprendidos en el concentrado cosolvente reclamado, sumado al hecho que se ha limitado el alcance de solventes parenteralmente aceptables únicamente a dimetilacetamida y solventes alcohólicos.

En virtud de las modificaciones descritas, la nueva reivindicación 1 de la solicitud se lee como sigue:

1. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende, aproximadamente 0.05 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL de CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable seleccionado del grupo que consiste en dimetilacetamida y un solvente alcohólico, y aproximadamente 0.001% a 1.0% p/v de un componente antioxidante.

Adicionalmente, me permito llamar la atención del señor Examinador para que tenga en cuenta que las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1 tienen pleno sustento tanto en las páginas 5, 6 y 8 de la memoria descriptiva de la solicitud, como en las reivindicaciones 1, 2, 3, 9 y 11 originalmente presentadas.

- Reivindicaciones 2 a 7. **Estas reivindicaciones no han sido modificadas**, en consecuencia la materia objeto de las mismas se encuentra sin alterar en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.
- Reivindicaciones 8 a 10. Estas reivindicaciones han sido ligeramente modificadas con el objetivo de mejorar la claridad del preámbulo de las mismas.

En la reivindicación 8 se reemplazó la expresión "El concentrado cosolvente **según** la reivindicación 7,..." por esta otra "El concentrado cosolvente **de** la reivindicación 7,...".

En la reivindicación 9 se reemplazó la expresión "Un concentrado cosolvente **según** cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,..." por esta otra "El concentrado cosolvente **de** cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8,...".

En la reivindicación 10 se reemplazó la expresión "Un concentrado cosolvente **según** cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,..." por esta otra "El concentrado cosolvente **de** cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,...".

Respecto a estas modificaciones, cabe señalar que **la materia objeto de dichas reivindicaciones no ha sido alterada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.**

- Reivindicaciones 11 y 13 a 15. **Estas reivindicaciones han sido eliminadas** en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.
- Reivindicación 12 (nueva reivindicación 11). **Esta reivindicación ha sido modificada para establecer que la formulación parenteral allí reclamada comprende el concentrado cosolvente ya definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.**

Con este objetivo, en la reivindicación 12 se reemplazó la expresión "CCI-779, un solvente alcohólico, un antioxidante" por esta otra "el concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10".

Respecto a la anterior modificación, me permito señalar que esta encuentra debido sustento en la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud.

- Reivindicaciones 16 a 30 (Nuevas reivindicaciones 12 a 26). **Estas reivindicaciones han sido renumeradas de conformidad con el nuevo capítulo reivindicatorio, asimismo sus dependencias han sido corregidas para ajustarse a este. Adicionalmente, dichas reivindicaciones han sido ligeramente modificadas con el objetivo de mejorar la claridad de las mismas mediante la redacción más adecuada de su preámbulo. A pesar de esto, la materia objeto de las reivindicaciones en cuestión no ha sido alterada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud.**

De conformidad con lo anterior, y respetando los términos del artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, me permito señalar que **las modificaciones anteriormente señaladas no amplían de ninguna forma el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada**, ya que las mismas tienen un sustento adecuado dentro del texto inicialmente

radicado. En este sentido, cabe señalar que dichas modificaciones se presentan con el fin de superar las objeciones expuestas por el señor Examinador y proporcionar mayor claridad al texto del capítulo reivindicatorio con el ánimo de facilitar su comprensión.

Ahora bien, en relación con las objeciones de falta de claridad y concisión del capítulo reivindicatorio previamente mencionadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que **el solicitante ha realizado importantes restricciones a la materia objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, concerniente a cada uno de los componentes del concentrado cosolvente de la misma**; con esto, el ánimo del solicitante es atender las objeciones de señor Examinador en este sentido, y en consecuencia mejorar la precisión de las definiciones en términos cualitativos y/o cuantitativos de los componentes de dicho concentrado cosolvente.

Adicionalmente, es deseo del solicitante llamar la atención del señor Examinador para que considere que una modificación del capítulo reivindicatorio de la solicitud en la que se restrinja a antioxidantes y surfactantes específicos limitaría indebidamente el alcance de la solicitud, toda vez que una persona versada en la materia que combinara las herramientas básicas de su conocimiento y las enseñanzas de la solicitud en cuestión, entendería sin mayor esfuerzo que puede emplear otros antioxidantes y surfactantes en las formulaciones de la presente invención, y en consecuencia, estaría en capacidad de reproducirla por fuera de los términos de protección específicos que están siendo exigidos para la solicitud.

En conexión con lo anterior, adicionalmente me permito señalar que la legislación Andina vigente establece de manera taxativa que la función de la memoria descriptiva de una solicitud de patente es, según el Artículo 28 de la Decisión Andina 486: *"divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que un persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla"* (Resaltado fuera del texto). En virtud de lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador para que considere que los ejemplos incluidos en la memoria descriptiva de la solicitud, tienen como objetivo **mejorar la comprensión de la invención para su correcta reproducción por parte de un tercero**, y por lo tanto, estos no deben constituirse en una herramienta para limitar el alcance de la solicitud, lo cual carece de sustento según los lineamientos de la legislación referenciada.

En consecuencia, es completamente claro que la solicitud en cuestión sí define de forma correcta el alcance de la materia reclamada, tanto en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, como en el capítulo reivindicatorio modificado, el cual cuenta con el debido sustento en la memoria descriptiva, tal y como se ha señalado en el presente memorial.

Adicionalmente en su argumentación, el señor Examinador establece que la definición proporcionada para las formulaciones reclamadas en la solicitud, incurre en la caracterización de la materia objeto de las mismas por un resultado a alcanzar.

A este respecto, atentamente me permito señalar que el capítulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar las formulaciones de la invención, lo cual es completamente claro para la persona versada en la materia, al considerar que dichas formulaciones se encuentran debidamente definidas por sus características técnicas esenciales, a saber, los componentes constitutivos de la formulación reclamada, junto con la proporción de los mismos en la formulación.

Por lo tanto, atentamente se solicita al señor Examinador que replantee el direccionamiento de su análisis en este sentido, toda vez que es claro que por resultado a alcanzar para una producto farmacéutico se entiende el efecto que se espera para dicho producto en el diagnóstico, prevención, tratamiento y/o alivio de síntomas de una enfermedad, siendo ésta materia que de ninguna forma hace parte de, ni está incluida en las reivindicaciones de la presente invención.

En virtud de las anteriores consideraciones, queda completamente demostrado que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud cumple cabalmente con lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486; esto es, cumple con el requisito de claridad, concisión y sustento del mismo dentro de la memoria descriptiva de la solicitud, tal y como lo exige la normativa vigente expedida por la Comunidad Andina.

4. UNIDAD DE INVENCION.

El señor Examinador señala en su concepto técnico que tras su análisis de unidad de invención de la solicitud, encuentra que la misma no cumple con dicho requisito *a posteriori*, con base en las enseñanzas del documento US5362718 (D1) perteneciente al estado del arte previo a la solicitud.

En apartes de su argumentación a este respecto, el señor Examinador afirma que a través de dicho análisis *"fue posible establecer que el concepto común para los grupos inventivos es el principio activo Temsirolimus (CCI-779)"* (Resaltado fuera del texto).

En consideración con los argumentos expuestos por parte del señor Examinador en este sentido, me permito señalar que el principio activo Temsirolimus (CCI-779) **no corresponde al concepto común inventivo** que relaciona los grupos de invenciones señalados en su concepto técnico, a saber, el concentrado cosolvente de las reivindicaciones 1 a la 11 y la formulación parenteral de las reivindicaciones 12 a la 30 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

Lo anterior es evidente al comparar los elementos comunes de las reivindicaciones independientes 1 y 12 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, a partir de lo cual se encuentra que **además del principio activo CCI-779, los grupos de invenciones comparten la presencia de un agente antioxidante y un solvente parenteralmente aceptable como lo es un solvente alcohólico.**

Por lo tanto, es claro que el señor Examinador falla en su análisis de unidad de invención *a posteriori*, toda vez que identifica de manera errónea el concepto común inventivo de la solicitud, en virtud de lo cual se concluye que su objeción en este sentido ha sido equívocamente formulada.

Adicionalmente, me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio de la solicitud, la nueva reivindicación 11 establece que dentro de las características de la formulación allí reclamada, esta incluye un concentrado cosolvente de acuerdo con las reivindicaciones precedentes, tal y como se describió en el literal 3 del presente memorial.

A este respecto, me permito señalar que dicha modificación responde al deseo del solicitante de facilitar la comprensión del objeto de la invención, resaltando el hecho que la presencia de CCI-779, un solvente alcohólico como solvente parenteralmente aceptable y un agente antioxidante, constituyen en sí el concentrado cosolvente reclamado según los hallazgos de la invención, y que **es dicho concentrado cosolvente el objeto que debe ser considerado como el concepto común inventivo dentro de las realizaciones reivindicadas de conformidad con el espíritu de la invención.**

En consideración de lo anterior, queda completamente demostrado que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, cumple a cabalidad con el requisito de unidad de invención exigido de conformidad con el Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

5. **NOVEDAD.**

Ahora bien, en relación con la supuesta falta de novedad de la presente solicitud dadas las enseñanzas del documento D1, me permito manifestar que en el literal 6.1 de su concepto técnico el señor Examinador presenta un análisis que no es correcto, dado que no está orientado a evaluar el carácter novedoso de la materia objeto de la solicitud **en su conjunto**, toda vez que al considerar erróneamente que el concepto común inventivo de la solicitud radica en principio activo CCI-779, dicho análisis se centró en el hecho que esta sustancia ya había sido revelada, lo cual es de pleno conocimiento del solicitante, tal y como se extrae de la lectura la página 3 de la memoria descriptiva de la solicitud.

En relación con lo anterior, la conclusión que presenta el señor Examinador en la tabla del literal 7 de su concepto técnico en relación al requisito y reivindicaciones que afecta el documento D1 no es clara para el solicitante, dado que no hubo un análisis de novedad de la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 11 **en su conjunto.**

En efecto, en el análisis de novedad realizado el señor Examinador establece que:

*"La novedad del objeto se evaluó mediante el análisis de identidad técnica entre los elementos característicos **del compuesto CCI-779 (Temsilolimus)** y el estado del arte relacionado con el concepto común que se presenta en las cláusulas 1 a la 11" (Resaltado fuera del texto).*

Respecto a la anterior afirmación, la cual revela la orientación del análisis de novedad realizado por parte del señor Examinador, me permito señalar que, tal y como se demostró en el literal anterior del presente memorial, **el concepto inventivo común a las reivindicaciones 1 a la 11 en el capítulo reivindicatorio modificado no es el compuesto CCI-779, sino el concentrado cosolvente conformado por CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable y un antioxidante.**

Por todo lo anterior, es claro que el análisis de novedad realizado por parte del señor Examinador con base en las enseñanzas del documento D1 no se encuentra correctamente fundamenta y, por lo tanto, no permite desvirtuar el carácter novedoso de la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 11 del capítulo reivindicatorio modificado.

En conexión con lo establecido anteriormente, me permito resaltar que de conformidad con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la materia objeto de la reivindicación 1 reclama ahora una formulación que contiene CCI-779 en un rango de concentraciones entre 0.05 a 50 mg/mL, un solvente parenteralmente aceptable que corresponde a dimetilacetamida o un solvente alcohólico y un agente antioxidante.

Por otro lado, de la lectura del documento D1, se encuentra que dicho documento enseña composiciones farmacéuticas de los compuestos derivados de rapamicina allí revelados, las cuales pueden ser formuladas empleando diferentes vehículos líquidos, los cuales se encuentran consignados en la columna 7 de la memoria descriptiva dicho documento.

Asimismo, de la lectura del documento D1 se extrae que en ninguno de sus apartes dicha referencia sugiere o señala un cosolvente concentrado de CCI-779, menos aún, con las características técnicas esenciales del cosolvente concentrado de CCI-779, tal y como se encuentra revelado en la reivindicación 1 modificada de la solicitud en cuestión; esto es, señalando la presencia de CCI-779 en un rango de concentraciones entre 0.05 a 50 mg/mL junto con un solvente parenteralmente aceptable que corresponde a dimetilacetamida o un solvente alcohólico y un agente antioxidante.

En consideración de lo anterior, atentamente me permito señalar que dentro de lo que se considera estado de la técnica, el señor Examinador tiene la tarea de buscar informaciones que, tal y como lo indica el Manual Andino de Patentes, "contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención."¹ A tal

¹ Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004, página 65.

punto que, según el mismo documento "Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra en el antecedente, la reivindicación es nueva."²

Por lo tanto, es claro que **la materia objeto de presente solicitud posee características técnicas que la diferencian claramente de las enseñanzas de D1, características que distan de poder considerarse banales. En consecuencia, es claro que la presente solicitud sí cumple con el requisito de Novedad exigido por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 frente a las enseñanzas del documento del arte previo citado.**

6. **NIVEL INVENTIVO.**

En relación a las objeciones de nivel inventivo de la solicitud, establecidas con base en las enseñanzas de los documentos del arte previo citado EP 0041795 (D2), US 5516770 (D3), GB 2327611 (D4) y US 5530006 (D5), a continuación me permito presentar argumentos que demuestran que la materia objeto tanto de las reivindicaciones 11 a 17 del nuevo capítulo reivindicatorio (correspondientes a las reivindicaciones 12 y 16 a 21 del capítulo estudiado), como de las reivindicaciones restantes del capítulo reivindicatorio en su conjunto, tal y como ha sido modificado para dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 273, sí poseen la altura inventiva que exige el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Ahora bien, como resultado del análisis de nivel inventivo de la solicitud con relación a los documentos del arte previo citado D2 a D5, el señor Examinador concluye que:

*"Las enseñanzas del documento **D2** permiten elucidar los componentes de la formulación que permiten un aumento en la solubilidad de los compuestos activos, en especial cuando se recurre a la formulación de macrociclos en sistemas emulsificados o con carácter oleaginoso para la administración parenteral, caso en el cual se usan solventes como ácidos biliares o lecitinas.*

*En consecuencia, el problema técnico derivado de la baja solubilidad del compuesto en sistemas acuosos habría sido resuelto por un conocedor de la materia de la misma forma teniendo en cuenta las enseñanzas **que de manera independiente se encontraban reportadas en el documento D2 o en su conjunto presentaban por pares los documentos D3 y D4 ó D4 y D5**, dado que existía suficiente información técnica relacionada con la formulación de rapamicina en sistemas acuosos inyectables con antioxidantes que evitan su degradación oxidativa o clivaje del enlace lactona a un anillo abierto.*(Resaltado fuera del texto)"

Antes de presentar los argumentos técnicos que demuestran de forma contundente el carácter inventivo de la materia objeto de la solicitud frente a las enseñanzas del arte previo citado, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que de acuerdo con los

² *Ibíd.*, página 66.

antecedentes técnicos de la invención, en el estado de la técnica existían diferentes limitaciones para la formulación parenteral de CCI-779, las cuales han podido superarse gracias al objeto de la presente solicitud, lo que constituye el aporte al estado del arte por parte de la invención, razón por la cual se hace necesario resaltar dicha información, dado que no debe ser desconocida en la evaluación de la altura inventiva de la solicitud.

Con este objetivo, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo revelado en la *página 4 de la memoria descriptiva de la solicitud*, en donde el solicitante acertadamente, y por primera vez en el estado del arte, establece las principales limitaciones que, previo a los hallazgos de su invención, *impidieron la eficiente implementación del principio activo CCI-779 en formulaciones parenterales*.

En este sentido, cabe resaltar que al momento de abordar el problema de implementar eficientemente el compuesto CCI-779 en formulaciones parenterales, se reconoce que:

- (i) CCI-779 tiene una pobre solubilidad acuosa, la cual es de menos de 1 µg/ml;
- (ii) CCI-779 tiene solubilidad pobre en aceites vegetales farmacéuticamente aceptables.

A pesar de lo anterior, se reconoce que CCI-779 es soluble en ciertos solventes orgánicos miscibles con agua que son aceptables para administración parenteral.

Sin embargo, adicionalmente se han identificado los siguientes problemas técnicos:

- (iii) No es posible la formulación de CCI-779 en los mencionados solventes orgánicos miscibles con agua, debido a su inestabilidad química en virtualmente todos los solventes. A este respecto el solicitante señala que dicha inestabilidad puede estar asociada con la degradación oxidativa de CCI-779 o al clivaje de un enlace de lactona; y
- (iv) Las formulaciones de CCI-779 en solventes inorgánicos se precipitarían a la dilución con soluciones de infusión acuosas, tales como inyección de cloruro de sodio al 0.9% o inyecciones de dextrosa al 5%, o con sangre.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que el conjunto de las limitaciones para preparar formulaciones para administración parenteral de CCI-779 señaladas se constituyen en suma en el problema técnico resuelto por la solicitud.

Ahora bien, en relación al argumento en el que el señor Examinador establece que: *"el problema técnico derivado de la baja solubilidad del compuesto en sistemas acuosos habría sido resuelto por un conocedor de la materia de la misma forma teniendo en cuenta las enseñanzas que de manera independiente se encontraban reportadas en el documento D2"*; me permito señalar que dicha afirmación es totalmente infundada, toda vez que el documento D2 no hace

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

alusión a los problemas asociados con la estabilidad de CCI-779 en formulaciones parenterales en ninguno de sus apartes, tal como fueron acertadamente reconocidos por el solicitante y señalados brevemente en el presente literal de este memorial.

Por lo tanto, es claro que la persona versada en la materia no encontraría motivación alguna para plantearse de manera clara y manifiesta el problema técnico que ha sido resuelto por la invención en cuestión, y en consecuencia, se deriva que dicha persona no encontraría motivación alguna a partir de D2 para solucionar el problema técnico mencionado de la manera como lo reivindica la solicitud, contrario a las afirmaciones del señor Examinador en este sentido.

Lo anterior es irrefutable al considerar que de la lectura del documento D2, es evidente que dicho documento **en ninguna de sus enseñanzas sugiere de forma explícita ó implícita la pertinencia de emplear agentes antioxidantes como estrategia de estabilización de formulaciones de rapamicina, y menos aún de CCI-779, y lo que es aún más importante, es evidente que de las enseñanzas de D2, la persona versada en la materia no estaría en capacidad de establecer que una formulación parenteral estable de CCI-779 requiere ineludiblemente la presencia simultanea de un agente antioxidante y un solvente parenteralmente aceptable, dado que ninguno de estos elementos tiene la menor relevancia dentro de las enseñanzas de D2 en el ámbito de estabilizar soluciones parenterales de rapamicina o sus derivados.**

Por otro lado, en relación a la afectación del requisito de nivel inventivo de las formulaciones de la invención, a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D3 y D4 ó D4 y D5, atentamente me permito captar la atención del señor Examinador para señalar lo siguiente:

Es completamente claro para la persona versada en la materia que el documento D4 presenta como su principal aporte al estado del arte, que es posible obtener formulaciones estables de macrólidos como rapamicinas y ascomicinas en virtud de la estabilización que sufren dichas formulaciones en medio ácido, tal y como lo señala de forma explícita dicho documento en página 3 entre las líneas 25 y 26 en la memoria descriptiva del mismo.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que según los hallazgos de dicha invención, la estabilización de las formulaciones de los macrólidos allí empleados fue llevada cabo de manera eficiente en virtud de la inclusión de ácidos liposolubles y/o solubles en etanol dentro de dichas formulaciones, los cuales tal y como se señaló, **tienen la función de proveer un medio ácido adecuado.**

En consecuencia, es claro que a partir de la lectura atenta del documento D4, éste no sugiere como una estrategia de estabilización de formulaciones parenterales el empleo de agentes antioxidantes, tal y como lo revelan las enseñanzas de la solicitud en estudio.

Lo anterior, es totalmente cierto a pesar de que dicho documento incluya dentro de los ácidos empleados a los ácidos ascórbico y cítrico dentro de aquellos ácidos que pueden causar un ajuste adecuado del pH de las formulaciones reveladas, dado que, tal y como se encuentra consignado en la página 4 de la memoria descriptiva de dicho documento, las características que permiten seleccionar un ácido apropiado para la estabilización de formulaciones de los macrólidos allí revelados son (i) su carácter liposoluble y/o solubilidad en etanol y (ii) un pK_a entre 2 y 7.

Por lo tanto, es claro para la persona versada en la materia que las enseñanzas de dicho documento desconocen las características redox que deba poseer un agente estabilizador de formulaciones para administración parenteral que le permitan garantizar la eficacia de su función.

En consecuencia, me permito afirmar que es erróneo el análisis de patentabilidad del señor Examinador en relación a la altura inventiva de la solicitud, el cual le permite afirmar que: *"al combinar por partes las enseñanzas de los documentos D3 y D4 ó D4 y D5 se subsanan las diferencias técnicas relacionadas con la incorporación de un agente antioxidante o un agente tensoactivo para conseguir una mejor solubilidad de agentes derivados de rapamicina como es el caso de Temsirolimus (CCI-779) y por consiguiente una mejor estabilidad"*.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que ninguno de los documentos D3 ó D5 sugieren el uso de agentes antioxidantes como agentes de estabilización de formulaciones parenterales de rapamicina o sus derivados, y tampoco sugieren los problemas de dichas soluciones relacionados con CCI-779, **es claro que ninguno de los documentos D3 ó D5 de manera individual o combinados con D4 permiten deducir de forma obvia las enseñanzas de la solicitud en estudio**, las cuales proveen una solución al problema técnico de estabilizar formulaciones de administración parenteral de CCI-779.

Lo anterior, a pesar de que los documentos D3 y D5 proveen formulaciones parenterales de rapamicina disuelta en propilen glicol o N,N-dimetilacetamida para mezclar con agua que contiene polietilén glicol y un éster de polietilén glicol sorbitan previo a su administración.

De conformidad con todo lo anterior, me permito señalar que en virtud de que dentro de los documentos del arte previo citado por parte del señor Examinador, no existe ninguna sugerencia que permita identificar la imperativa relevancia del empleo de agentes antioxidantes en formulaciones para administración parenteral de CCI-779, es claro que **ninguno de dichos documentos individualmente o en combinación sugiere a la persona versada en la materia la efectividad del cosolvente concentrado de CCI-779 de la invención como estrategia para superar los problemas asociados con la preparación de formulaciones parenterales de CCI-779**; esto es, inestabilidad química y problemas de precipitación por dilución. Asimismo, es claro que dichos documentos tampoco brindan motivación alguna para superar dichos problemas.

Por lo tanto, queda demostrado que en la ausencia del reconocimiento de cualquiera de los problemas mencionados en la preparación de formulaciones parenterales de CCI-779, la persona versada en la materia no se encontraría en capacidad para alcanzar las formulaciones reclamadas mediante la solicitud en estudio, menos aún, sin el reconocimiento de la necesidad de emplear dentro de dichas soluciones un agente antioxidante.

Finalmente, me permito señalar que de conformidad con los argumentos presentados queda demostrado de forma contundente el evidente carácter inventivo de las formulaciones de la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos D2 a D5 pertenecientes al arte previo a la solicitud, y con ello, **queda demostrado que la materia objeto de la solicitud cumple cabalmente con lo preceptuado en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, es decir cumple con el requisito de altura inventiva frente a las enseñanzas de estado del arte previo.**

7. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito resaltar que las modificaciones del capítulo reivindicatorio, junto con los argumentos presentados respecto al sustento de la materia objeto de la solicitud en el capítulo descriptivo de la misma, permiten establecer que el capítulo reivindicatorio sí cumple con el requisito de claridad, concisión y debido sustento de la materia reclamada dentro de la memoria descriptiva, tal y como lo exige la normativa legal vigente.

De otro lado, considero importante señalar que se presentaron argumentos que demuestran de forma incontrovertible el cumplimiento del requisito de unidad de invención por parte de la solicitud, mediante el correcto establecimiento del concepto inventivo común a las diferentes realizaciones de la misma, el cual se hizo aún más claro en virtud de las modificaciones realizadas a las reivindicaciones originalmente presentadas.

Por su parte, el análisis realizado frente a los documentos del arte próximo citado estableció de forma contundente el indiscutible carácter novedoso y la altura inventiva de la invención frente las enseñanzas del arte previo citado, en relación con las objeciones consignadas en este sentido por parte del señor Examinador en su Concepto Técnico No. 273, toda vez que ninguna de estas referencias enseñan en forma clara y directa el objeto revelado por la presente solicitud, mucho menos en la forma como ha sido modificado el capítulo reivindicatorio, así como tampoco podrían sus enseñanzas motivar a una persona versada en la materia a solucionar un problema técnico que no enseñan, ni podrían conducirla a derivar en forma obvia o evidente la solución aportada por el solicitante al problema técnico afrontado en la presente invención.

8. Anexo me permito presentar Copia del nuevo Capítulo Reivindicatorio, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.



JOSE LLORED CAMACHO & CO.

323 131

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

El presente documento es una copia de la solicitud de patente de invención presentada por Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) en 37.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (o) mismo en este escrito.

(A. G. C. P. C. Decreto 1282/88 mod. 35)

23 ABR. 2009

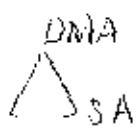

ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No: 39.690.713 de Usaquén, B.C.



REIVINDICACIONES

Ternstroemia

1. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende, de aproximadamente 0.05 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL de CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable seleccionado del grupo que consiste en A  dimetilacetamida y un solvente alcohólico, y aproximadamente 0.001% a 1.0% p/v de un componente antioxidante.

2. El concentrado cosolvente de la reivindicación 1, en donde el solvente parenteralmente aceptable es dimetilacetamida.

3. El concentrado cosolvente de la reivindicación 1, en donde el solvente parenteralmente aceptable es un solvente alcohólico.

4. El concentrado cosolvente de la reivindicación 3, en donde el solvente alcohólico comprende etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, o polietilen glicol 1000.

5. El concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente antioxidante comprende ácido cítrico, glicina, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o propil galato.

6. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende, CCI-779, ácido cítrico y etanol deshidratado.

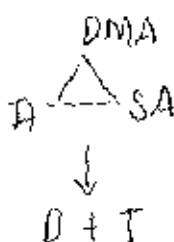
7. Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende, CCI-779, etanol deshidratado, d,l- α -tocoferol y propilen glicol.

8. El concentrado cosolvente de la reivindicación 7, que además comprende ácido cítrico.

9. El concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el CCI-779 comprende aproximadamente 0.05 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL.

10. El concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el CCI-779 comprende aproximadamente 25 mg/mL.

11. Una formulación parenteral que comprende el concentrado cosolvente de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, un solvente diluyente y un surfactante.



12. La formulación según la reivindicación 11, en donde el surfactante es polisorbato 20, polisorbato 80, un ácido biliar, lecitina, un aceite vegetal etoxilado, vitamina E tocoferol propileno glicol succinato, o copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno.

13. La formulación de la reivindicación 11 o reivindicación 12, en donde CCI-779 comprende aproximadamente 1 mg/mL a aproximadamente 25 mg/mL.

14. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde CCI-779 comprende aproximadamente 2.5 mg/mL a aproximadamente 10 mg/mL.

15. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el antioxidante comprende aproximadamente 0.0005 a 0.5% p/v de la formulación.

16. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el surfactante comprende aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% p/v de la formulación.

17. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el solvente comprende aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/v de la formulación.

18. Un proceso para preparar una formulación de CCI-779 de la reivindicación 11, en donde el proceso comprende

(a) mezclar CCI-779 con un solvente parenteralmente aceptable y un componente antioxidante para dar un concentrado cosolvente;

(b) mezclar un solvente diluyente y un surfactante para producir un diluyente; y

(c) mezclar el concentrado cosolvente con el diluyente para dar la formulación parenteral de CCI-779.

19. El proceso de la reivindicación 18, en donde el solvente parenteralmente aceptable es un solvente alcohólico que comprende etanol, propilen glicol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, o polietilen glicol 1000.

20. El proceso de la reivindicación 18 o reivindicación 19, en donde el antioxidante comprende ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o propil galato.

21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a la 20, en donde el solvente diluyente es agua, etanol, polietilen glicol 300, polietilen glicol 400, polietilen glicol 600, polietilen glicol 1000 o propilen glicol.

22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el surfactante es polisorbato 20, polisorbato 80, un ácido biliar, lecitina, un aceite vegetal etoxilado, vitamina E tocoferol propilen glicol succinato, o copolímeros de bloque polioxietilen-polioxipropileno.

23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el solvente parenteralmente aceptable es etanol deshidratado, el antioxidante es ácido cítrico, los solventes diluyentes son agua y polietilen glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el solvente parenteralmente aceptable es etanol deshidratado, el antioxidante es ácido cítrico, los solventes diluyentes son etanol deshidratado y polietilen glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde los solventes son etanol deshidratado y propilen glicol, el antioxidante es d,l- α -tocoferol, los solventes diluyentes son agua y polietilen glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.

26. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde el solvente parenteralmente aceptable es etanol deshidratado y propilen glicol, el antioxidante es d,l- α -tocoferol, el solvente diluyente es etanol deshidratado y polietilen glicol 400, y el surfactante es polisorbato 20 o polisorbato 80.



US00567487A

D4 328
136

United States Patent [19]

Hausheer et al.

[11] Patent Number: 5,674,874

[45] Date of Patent: Oct. 7, 1997

[54] LACTONE STABLE FORMULATION OF 7-ETHYL-10-HYDROXY CAMPTOTHECIN AND METHODS FOR USE THEREOF

[75] Inventors: Frederick H. Hausheer; Kochat Baridas, both of San Antonio, Tex.

[73] Assignee: BioNumerik Pharmaceuticals, Inc., San Antonio, Tex.

[21] Appl. No.: 522,951

[22] Filed: Sep. 1, 1995

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of Ser. No. 172,620, Dec. 22, 1993, Pat. No. 5,447,936.

[31] Int. Cl.⁶ A61K 31/475

[52] U.S. Cl. 514/283

[56] Field of Search 514/283

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,219,529	11/1965	Nash	
3,699,230	10/1972	Besochamp et al.	
4,082,881	4/1978	Chen et al.	
4,228,162	10/1980	Luzzi et al.	
4,339,276	7/1982	Miyasaka et al.	491/22
4,399,282	8/1983	Miyasaka et al.	491/147
4,473,692	9/1984	Miyasaka et al.	546/48
4,543,880	10/1985	Miyasaka et al.	204/158
4,604,463	8/1986	Miyasaka et al.	544/60
4,713,246	12/1987	Doguz et al.	514/27
4,734,284	3/1988	Terada et al.	
4,778,891	10/1988	Tagawa et al.	546/18
5,004,758	4/1991	Boschan et al.	514/283
5,061,800	10/1991	Wall et al.	514/219
5,180,722	1/1993	Kalsha	546/48
5,225,404	7/1993	Giovannella et al.	514/81
5,227,380	7/1993	Wall et al.	
5,447,936	9/1995	Hausheer et al.	514/283
5,468,754	11/1995	Hausheer et al.	514/283
5,496,830	3/1996	Shapiro	514/283
5,597,829	1/1997	Hausheer	514/283
5,604,233	2/1997	Hausheer	514/283
5,633,260	5/1997	Hausheer	514/283

OTHER PUBLICATIONS

Emerson, David L., et al.; In Vivo Antitumor Activity of Two New Seven-Substituted Water Soluble Camptothecin Analogues; *Cancer Research* 55:603-609; Feb. 1995.

Gupta, Elora, et al.; Metabolic Fate of Irinotecan In Humans: Correlation Of Glucuronidation With Diarrhea; *Cancer Research* 54:3723-3725, Jul. 1994.

Haas, Naomi B., et al.; Phase I Pharmacokinetic Study of Topotecan by 24-Hour Continuous Infusion Weekly; *Cancer Research* 54:1220-1226, Mar. 1994.

Hinz, Hellmuth R., et al.; Pharmacokinetics of the In Vivo and In Vitro Conversion of 9-Nitro-20(s)-Camptothecin In Humans, Dogs, and Mice; *Cancer Research* 54:3096-3100, Jun. 1994.

Houghton, Peter J., et al.; Therapeutic Efficacy of the Topoisomerase I Inhibitor 7-Ethyl-10-(4-(1-piperidino)-1-piperidino)-carbonyloxy-camptothecin Against Human Tumor Xenografts: Lack of Cross-Resistance In Vivo in Tumors With Acquired Resistance To The Topoisomerase I Inhibitor 9-Dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin; *Cancer Research* 53:2823-2829, Jun. 1993.

Luzzi, Michael J., et al.; Synthesis And Antitumor Activity of Novel Water Soluble Derivatives Of Camptothecin As Specific Inhibitors of Topoisomerase I; *Journal Of Medicinal Chemistry*, 38:3395-401.

Monter, Charles G., et al.; Phase II Study of Camptothecin (NSC-100880) in the Treatment Of Advanced Gastrointestinal Cancer; *Cancer Chemotherapy Reports Part 1* vol. 56, No. 1, Feb. 1972.

Rivory, Laurent P., et al.; Kinetics of the In Vivo Interconversion of the Carboxylate and Lactone Forms of Irinotecan (CPT-11) and of Its Metabolite SN-38 in Patients; *Cancer Research* 54:6330-6333, Dec. 1994.

Supko, Jeffrey G., et al.; Pharmacokinetics of the 9-Amino and 10, 1-Methylenedioxy Derivatives of Camptothecin in Mice; *Cancer Research* 53:3062-3069, Jul. 1993.

Wall, Monroe E., et al.; Camptothecin And Taxol: Discovery To Clinic-Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture; *Cancer Research* 55:753-760, Feb. 1995.

Wall, Monroe E., et al.; Camptothecin; *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*, Chapter 12, pp. 417-436, 1980.

Wall, Monroe E., et al.; Plant Antitumor Agents. 30th Synthesis And Structure Activity Of Novel Camptothecin Analogs; *J. Med. Chem.*, 36:2689-2700, 1993.

Primary Examiner—Donald G. Daus
Attorney, Agent, or Firm—Thomas J. Dodd

[57] ABSTRACT

7-ethyl-10-hydroxy camptothecin (HECPT), an active metabolite of the camptothecin analog CPT-11 which is used as an anticancer drug, is poorly soluble in water. Because of its poor water solubility, HECPT has not been directly administered by parenteral or oral routes in human patients for the purpose of inhibiting the growth of cancer cells. There is also unpredictable interpatient variability in the metabolic production of HECPT from CPT-11 which limits the utility of CPT-11. This invention overcomes these limitations by teaching novel pharmaceutically acceptable lactone stable HECPT formulations for the direct administration of lactone stable HECPT formulations orally or parenterally to patients with various forms of cancer.

* Claims, No Drawings

330 138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 26/08/2009

Abogado
Alicia Lloreda Ricaurte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	05 17056
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10165
	Folios	009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | |
|------|-----------------------------------|--|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 47 a 57 |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 58 a 61
Folios: 87 a 90 Memorial de 26/01/2005 |
| 1.3. | <u>Datos PCT:</u> | Solicitud Internacional: PCT/US03/023276
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 25/07/2003
Publicación Internacional: WO04/011000
Fecha Pub. Internacional: 05/02/2004
Fecha Inicio Fase Nacional: 30/02/2005
Fecha Sol. Nacional: 23/02/2005 |
| 1.4. | <u>Prioridad:</u> | US 60/399,526 de 30/07/2002 |
| 1.5. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios 317 a 327 Memorial de 30/04/2009 |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

334 139

Formulaciones parenterales que contienen un hidroxi-éster de rapamicina

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 10: Se reivindica un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende 0,05mg/ml a 50mg/ml de CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable seleccionado del grupo que consiste en dimetil-acetamida y un solvente alcohólico y aproximadamente 0,001% a 1%p/v de un componente antioxidante.

Reivindicaciones 11 a 17: Se reivindica una formulación parenteral que comprende el concentrado cosolvente, un solvente diluyente y un surfactante.

Reivindicaciones 18 a 26: Se reivindica un proceso para preparar una formulación parenteral de CCI-779 que comprende:

- a) Mezclar CCI-779 con un solvente parenteralmente aceptable y un componente antioxidante para dar un concentrado cosolvente,
- b) Mezclar un solvente diluyente y un surfactante para producir un diluyente, y
- c) Mezclar el concentrado cosolvente con el diluyente para dar la formulación parenteral de CCI-779.

Sustento Descriptivo

La invención proporciona formulaciones parenterales que contienen un hidroxi-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2(hidroximetil)-2-metil-propiónico (CCI-779).

Se sabe que uno de los obstáculos primarios para la formulación de CCI-779 en la forma de dosis parenteral constituye la baja solubilidad en medio acuoso que es de menos de 1µg/ml. Debido a que el fármaco es un no electrolito los criterios de ajuste de pH y formación de sales no resultan útiles para mejorar la solubilidad en medio acuoso. El fármaco tiene solubilidad pobre en aceites vegetales farmacéuticamente aceptables pero es soluble en ciertos solventes orgánicos miscibles con agua como etanol, propilenglicol y dimetilacetamida, que han sido aceptados para la administración parenteral. Sin embargo, existe dos problemas relacionados con la administración del activo en estos solventes, el primero corresponde a la inestabilidad en términos de degradación oxidativa de CCI-779 o a clivaje de un enlace lactona produciendo la formación del sec-CCI-779 de anillo abierto. En segunda medida las formulaciones se precipitan por efecto de la dilución con soluciones de infusión acuosas, tales como inyección de cloruro de sodio al 0,9% o de dextrosa al 5% o con sangre. Esta es una limitación primaria para usar solventes orgánicos miscibles con agua o cosolventes por ello la invención resuelve los problemas de estabilidad mediante la adición de antioxidantes y un agente de quelación a la solución, así como de un surfactante parenteralmente aceptable.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/436// A 61 P³¹/04** de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 30/07/2002, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5516770	"Rapamycin formulation for IV injection"	14/05/1966
D2	GB2327611	"Stabilisation of macrólida compositions"	03/02/1999
D3	US5530006	"Rapamycin formulation for IV injection"	25/06/1996

Anterioridad D1 a D3 en los folios 105 a 115 y anterioridad D4 en los folios 328 y 329

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel Inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales del concentrado reivindicado, la formulación parenteral que lo contiene y los elementos esenciales de las composiciones reveladas por el estado del arte.

- **Se reivindica:**

Un concentrado cosolvente de CCI-779 que comprende 0,05mg/ml a 50mg/ml de CCI-779, un solvente parenteralmente aceptable seleccionado del grupo que consiste en dimetil-acetamida y un solvente alcohólico y aproximadamente 0,001% a 1%p/v de un componente antioxidante. (Cláusulas 1 a 10)

Y la formulación parenteral que comprende el concentrado cosolvente, un solvente diluyente y un surfactante. (Cláusulas 11 a 17)

- **El estado del arte relacionado con el concepto común presenta los siguientes documentos:**

Anterioridad D2:

La publicación D2 presenta composiciones estables que contienen macrólidos como rapamicina, en especial el análogo estructural de Temsirolimus, FK506 cuya denominación común es Tacrolimus.

Las composiciones farmacéuticas contienen el macrólido y una sustancia ácida elegida entre. Ácido malónico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico o ácido láctico.

Anterioridad D3:

El documento D3 hace referencia a composiciones inyectables solubles y acuosas de rapamicina en concentración de 0.1 a 10% de la solución en solvente N,N-dimetilacetamida. El sistema de excipientes comprende 0.1 a 10% en peso de un éster de polioxietilén sorbitán, 10 a 60% de polietilenglicol 200, 300 o ambos y 30 a 90% en volumen de agua.

Evaluación de diferencias técnicas con respecto a los documentos D2 y D3:

Teniendo en cuenta el contenido de las anticipaciones más cercanas a la invención fue posible identificar las siguientes diferencias técnicas con respecto a la materia