



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-022989- -00009-0000

Fecha: 2016-02-18 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE "UNA
NUEVA COMPOSICIÓN TERAPÉUTICA QUE
CONTIENE APOMORFINA COMO PRINCIPIO
ACTIVO"

EXPEDIENTE No. : 14-022989

FERNANDO TRIANA SOTO, 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 **BRITANNIA PHARMACEUTICALS LTD**, una compañía de Gran Bretaña con domicilio en la ciudad de Berkshire, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 11936, notificado por fijación en lista de fecha 13 de octubre de 2015, bajo los siguientes términos:

1. Modificaciones a las reivindicaciones

Se adjunta al presente memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de veinticuatro (24) reivindicaciones, que están sujetas a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486, en las cuales se realizó lo siguiente:

- Se eliminó la reivindicación 16.
- Se eliminaron los términos aproximadamente, preferentemente, más preferentemente y opcionalmente.
- Dado que se eliminó el término preferentemente o más preferentemente, los valores o alternativas preferentes se incluyeron en una nueva reivindicación de pendiente de la reivindicación que hacía alusión a dicha preferencia.

De acuerdo con las modificaciones anteriormente enumeradas, me permito indicar que éstas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 del 2000 toda vez que no implican una ampliación a la materia inicialmente definida en toda la solicitud. Por el contrario, cabe resaltar que estas modificaciones pretenden superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico y en ningún momento el solicitante desea incluir materia adicional que no se haya presentado con la solicitud original.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas por el examinador en el oficio en mención relacionado con el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

2. Reivindicaciones de uso y excepciones a la patentabilidad:

En primer lugar, el examinador establece que la reivindicación 16 no es patentable puesto que se refieren a usos. En respuesta a esta objeción el solicitante ha eliminado la reivindicación en cuestión.



3. Claridad de la solicitud:

- 3.1 De acuerdo con la acción oficial, la reivindicación 1 utiliza la expresión "en la que el pH de la composición es superior a 4", como se había indicado a la solicitante en el Oficio No. 3290, el pH es un resultado a alcanzar con los componentes que definen la composición reclamada y no puede ser considerada como una característica esencial de esta. Lo mismo aplica para la reivindicación 13.

Con todo respeto la precisión del valor de pH que tiene una composición no puede ser considerado un resultado a alcanzar, esta es una característica estructural que debe cumplir la composición de la presente invención. Ninguna persona versada en la materia podría pensar que el problema técnico que desea solucionar es obtener una composición con un pH superior a 4, por lo que no es correcto afirmar que dicha mención sea un resultado a alcanzar.

El objetivo de la presente solicitud es obtener una solución estable de apomorfina para administrar por vía parenteral y aunque la solución aportada por el solicitante es una solución simple, como es el aumentar el pH de la composición a un valor superior a 4, dicha característica esencial es la que garantiza que la presente invención pueda ser inyectada mientras que composiciones similares, existentes en el estado de la técnica, no pueden ser administradas vía parenteral. Como se demuestra en el numeral 4 de esta comunicación, ninguna de las enseñanzas aportadas en el estado de la técnica permitan derivar de manera evidente que la clave para obtener dicha solución sería un incremento en el pH. Siendo así, no hay razón alguna para afirmar que el ajuste de una composición a un valor determinado de pH pueda ser un resultado a alcanzar.

- 3.2 Las reivindicaciones 1 – 7 y 14 carecen de concisión porque utilizan las expresiones "codisolvente miscible en agua", "un antioxidante", "un alcohol", "un poliol", "un poliéter", "una mezcla de los mismos", "dioles", "trioles", "derivados de ciclodextrina", "derivados de polietilenglicol", "ácidos y sus sales", "vitaminas y derivados de vitaminas", "aminoácidos", "sulfitos", "secuestrantes de radicales fenólicos libres", "un tensioactivo", "ésteres grasos de polioxietilensorbitán", "derivados de polietilenglicol o poloxámeros", "un modificador de pH", lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger ya que el uso de términos funcionales no limita el alcance de la solicitud. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes, definidos a su vez por sus características técnicas esenciales, y proporciones dentro de la misma.

Con todo respeto, los términos empleados son absolutamente claros en el campo de la técnica y ellos pueden ser encontrados y están definidos en cualquier libro de excipientes y además son de conocimiento común para cualquier persona versada en la materia. Por ejemplo, Co-solvente miscible con agua es una sustancia que miscible con agua por un lado y por el otro incrementa la solubilidad de la apomorfina. Un alcohol es una molécula orgánica con un radical OH. Siendo así, respetuosamente se considera que no es claro cuál es el problema de emplear terminología absolutamente clara y entendible para cualquier persona versada en el campo técnico. Una persona versada en la materia está en la capacidad de establecer si una composición tiene o no un alcohol, si dicho alcohol es un diól, un triol o un



poliol, y puede diferenciar entre una composición que tenga o no una vitamina, un aminoácido, un sulfito un éster graso de polioxietilensorbitán, "derivados de polietilenglicol o poloxámeros" o cualquier otro de los compuestos que se menciona en la presente solicitud.

Adicionalmente, se hace un llamado al examinador sobre el hecho que en Colombia se puede definir como elemento de una máquina la bomba que dicha máquina tiene y bomba es un término funcional y existente miles de diferentes tipos de bombas en el estado de la técnica. Igual ocurre con términos como tornillo y tuerca, que son muy amplios, que abarcan un sinnúmero de elementos de diferentes características pero que son totalmente claros y aceptables sin que sea necesario presentar una amplia lista de cada uno de los tipos de bombas conocidas o por conocer en las reivindicaciones.

Con todo respeto, esta posición resulta ineficiente y contraria a los lineamientos del artículo 30, que hace referencia a la concisión de las reivindicaciones y concisión, según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española hace referencia a la brevedad y economía de medios en el modo de expresar un concepto con exactitud. Siendo así, respetuosamente el solicitante insiste en que no existe un término más exacto para denominar los compuestos con un radical OH, que alcohol. Igual ocurre con términos como aminoácido, sulfito, éster y los otros cuestionados por ese despacho. Como se habían indicado en nuestra respuesta anterior, a la luz de este significado, las reivindicaciones cumplen con el requisito de concisión pues utilizan el menor número de palabras para expresar con exactitud cuáles son los compuestos químicos que hacen parte de la composición farmacéutica reivindicada.

Nuevamente se hace un llamado al examinador para que reconozca que no existe una excesiva complejidad en la manera como se plantea en las reivindicaciones. Por ejemplo, en el caso de la reivindicación 1, ésta cubre cualquier composición farmacéutica en forma de **solución para administrar por vía parenteral** y que comprende apomorfina como sustancia activa, un codisolvente miscible en agua, un antioxidante y agua, en la que el pH de la composición es superior a 4. Realmente, no hay forma de definir la invención de una manera más sencilla o con palabras más precisas.

Adicionalmente, el significado de algunos términos usados en la solicitud como son "antioxidante" o "modificador de pH" se encuentra definidos en la segunda página de la descripción, lo cual es absolutamente admisible en la práctica de las oficinas de patentes.

- 3.3 Ese Despacho cuestiona la claridad del capítulo reivindicatorio por el empleo de expresiones como "preferentemente", "más preferentemente", "aproximadamente", entre otras, porque son imprecisas y no son limitativas, por lo cual no permiten distinguir la invención del estado de la técnica y hacen opcional a la característica. Se sugiere eliminar dichas expresiones del pliego reivindicatorio.

Siguiendo las sugerencias de ese Despacho, el solicitante ha eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio los términos antes señalados.



4. Cumplimiento de los Requisitos de Patentabilidad:

4.1 Estado de la técnica:

En primer lugar, se precisa que D1 (US5939094) divulga una forma de dosis para entrega transdermica de una forma activa de apomorfina, la cual comprende una matriz adhesiva constituida por adhesivo de copolímero de silicona sensible a la presión de grado médico (D1, reivindicación 1). La formulación transdermica de D1 no es adecuada para administración parenteral, por ejemplo, debido a su alta viscosidad; las soluciones intermedias divulgadas para la preparación de la formulación transdermica no están esterilizadas. La solución reclamada por nuestro cliente debe ser esterilizada; esto se divulga implícitamente por la característica reclamada de "para administración parenteral". Como resultado de esto, la materia objeto de la actual reivindicación 1 es novedosa por sobre D1.

D2 (Shayne Cox Gad, manual de fabricación farmacéutica: producción y procesos, marzo 2008) representa un conocimiento común bastante general y no se relaciona con la apomorfina. Como resultado, la materia objeto de la actual reivindicación 1 también es novedosa por sobre D2.

D3 (US 2005/0090518) se relaciona con un método para tratar a un mamífero que tiene una deficiencia de dopamina en el sistema nervioso central (por ejemplo, mal de Parkinson) que comprende la administración a dicho mamífero de cantidades terapéuticamente efectivas de apomorfina en conjunto con una prodroga de apomorfina (ver reivindicaciones 6 y 9) así como también una formulación correspondiente (ver reivindicación 1). Para la administración del compuesto de apomorfina en el párrafo [0027] se sugiere una formulación nasal que comprende HCl apomorfina, propilen glicol, metabisulfato de sodio, ácido ascórbico y agua como formulación preferida.

Sin embargo, puesto que D3 es guarda silencio absoluto a cerca del valor del pH de dicha formulación nasal, la materia objeto de la solicitud de nuestro cliente es novedosa sobre D3. Más aún, dicha formulación de D3 no es adecuada para administración parenteral – como lo requiere la redacción de la reivindicación principal de nuestro cliente – no solo por la razón que en D3 dicha solución se denomina una formulación "nasal", sino también por el excipiente cloruro de benzalconio que es altamente toxico, el cual es una sustancia antiséptica adecuada solamente para administración tópica.

D4 (US 2008/0171072) se relaciona con un inserto ocular removible que comprende una cantidad efectiva de apomorfina en una matriz de polímero (ver reivindicación 1). En comparación y para propósitos de control sólo en el párrafo [0065] de la descripción se divulga una solución de apomorfina para administración intravenosa que comprende HCl apomorfina, NaCl, metabisulfato de sodio, anfótero de fosfato y agua, en donde el pH se ajusta a un pH de 5.5. Sin embargo, puesto que la solución no contiene un co-solvente, la materia objeto de la reivindicación principal de nuestro cliente también es novedosa por sobre D4.

El documento D5 citado – el resumen ya presentado de las características de producto (SmPC) para el producto Apo-go ® como se mencionó en la descripción



de la presente solicitud – divulga una solución farmacéutica para administración parenteral que comprende clorhidrato de apomorfina como ingrediente activo, metabisulfato de sodio como antioxidante, agua, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, en donde la solución tiene un valor de pH de 3,0 a 4,0. La solución de D5 **no contiene un co-solvente miscible** en agua y tiene un **pH no mayor a 4,0**. Por lo tanto la materia objeto de la reivindicación 1 tampoco está cubierta por D5.

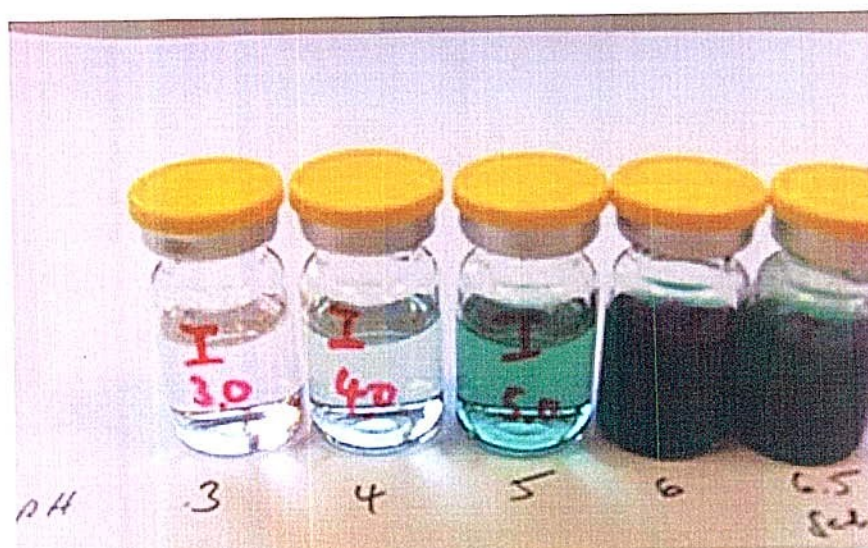
Sobre este documento, llamamos la atención sobre el hecho que el examinador no menciona la existencia de D5 en el informe del examen, aunque D5 es el documento que se relaciona con **el producto real Apo-go® (marca registrada)** el cual de hecho se encuentra en el mercado y no solo en “química de papel” como D1 a D4.

D5 claramente establece que el valor de pH de 3,0 a 4,0 (D5, ítem 3) es una característica real del producto la cual no es un resultado aleatorio de la mezcla sino ajustado a sabiendas con la ayuda de soluciones de HCl y NaOH (D5, ítem 6.1, lista de excipientes) para propósitos de estabilidad como se muestra debajo.

4.2 Nivel Inventivo:

La relevancia del valor de pH/el problema técnico resuelto

Antes de que se hiciera la presente invención, era de conocimiento general común y una obligación ajustar el pH de una solución parenteral acuosa de apomorfina a un **valor menor a 4,0 debido a la muy baja estabilidad química de la apomorfina a valores de pH más elevados**. La baja estabilidad de la apomorfina a valores de pH relativamente altos se evidencia en la siguiente fotografía la cual muestra soluciones acuosas de apomorfina a valores de pH de 3, 4, 5, 6 y 6,5, respectivamente, después del almacenamiento (*La estabilidad puede determinarse inspeccionando visualmente una decoloración (oscurecimiento) a largo del tiempo como indicio de desestabilización*).





En el marco de la presente invención se ha encontrado de manera sorprendente que una solución acuosa de apomorfina para administración parenteral es estable a un valor de pH superior a 4.0, si se adiciona un co-solvente. Este efecto técnico sorprendente el cual se ha evidenciado claramente por los ejemplos dados en la solicitud de patente no son ni de conocimiento común ni el resultado de experimentos de rutina. Adicionalmente, el valor del pH es una característica clara de la reivindicación de la solución el cual puede ajustarse mediante soluciones de NaCl y HCl y no es un resultado a alcanzar: el resultado del pH alto ahora posible se logra mediante la ayuda del co-solvente. Más aún, este efecto técnico tampoco es divulgado por los documentos D1, D2, D3 y D4 (y D5) citados.

Debido al pH más alto de la solución de apomorfina de la presente invención causa menos efectos colaterales tales como enrojecimiento, picazón, endurecimiento localizados y nódulos. Por lo tanto, la solución de apomorfina de la presente invención tiene un efecto terapéutico benéfico para pacientes de Parkinson. Dicho efecto técnico sorprendente y dicho efecto terapéutico benéfico se mencionan en la solicitud como se presentó. Que una solución parenteral con un pH más cercano al pH fisiológico en el cuerpo humano de alrededor de 7.4 sea más aceptable farmacéuticamente que una solución ácida con un pH en el rango de 3 a 4 (el cual es comparable con el del ácido de batería) es de conocimiento común general y no requiere explicaciones adicionales.

4.3 *Discusión del nivel inventivo:*

D1 (ver discusión de novedad arriba) se relaciona con una formulación de apomorfina transdérmica y no con una formulación farmacéutica de apomorfina adecuada para administración parenteral. Por lo tanto, D1 no puede considerarse como el estado del arte más cercano.

D2 tampoco es el estado del arte más cercano: D2 representa por el contrario conocimiento común general y no se relaciona con el ingrediente activo apomorfina.

D3 tampoco puede considerarse como el estado del arte más cercano ya que no divulga una formulación para administración parenteral sino más bien tópica, en particular para administración nasal.

Al parecer D4 debe considerarse como el documento más cercano del estado del arte, pero no por la materia reclamada sino por el ejemplo comparativo en el párrafo [0056], el cual divulga una solución de apomorfina para administración intravenosa que tiene un pH de 5.5 y que comprende HCl de apomorfina, NaCl, metabisulfato de sodio, anfótero de fosfato y agua, pero por favor note que esta solución debe ser preparada fresca para su administración; no puede ser estable en el tiempo como lo evidencia la foto arriba.

La característica diferenciadora entre la materia objeto de la reivindicación principal de nuestro cliente y dicho ejemplo comparativo de D4 es la presencia de un co-solvente miscible en agua. El efecto técnico de dicho co-solvente es que la solución de apomorfina parenteral correspondiente es estable a valores de pH relativamente altos a lo largo del tiempo. Por lo tanto, partiendo de dicho ejemplo comparativo de



D4 como el estado del arte más cercano el problema subyacente es el de suministrar una solución de apomorfina para administración parenteral la cual es más estable.

Cuando se resuelve dicho problema, la persona con habilidad nunca tomaría en cuenta las enseñanzas de D1 a D3, porque dichos documentos son completamente silenciosos respecto a problemas de estabilidad de soluciones de apomorfina y **no tienen que ver con soluciones parenterales de apomorfina** sino más bien con formulaciones transdérmicas y nasales las cuales – como ya se mencionó arriba – no son adecuadas para administración parenteral como se menciona arriba.

Cuando se resuelve dicho problema, la persona con habilidad en el arte tomaría en cuenta las enseñanzas de D4 por sí mismo. De hecho, D4 enseña en el párrafo [0038] que la apomorfina es objeto de degradación oxidativa la cual puede prevenirse mediante un **pH ácido** de la formulación. Al aplicar esta enseñanza en el ejemplo comparativo de D4, la persona con habilidad en el arte obtendría una solución de apomorfina para administración intravenosa que comprendería HCl de apomorfina, NaCl, metabisulfato de sodio, anfótero de fosfato y agua y tendría un pH significativamente inferior a 5.5 (por ejemplo, obtendría la solución de D5) con todas las desventajas correspondientes. Sin embargo, no obtendría una solución de apomorfina de acuerdo con la invención, la cual también contiene un co-solvente miscible en agua, la cual tiene un pH relativamente más alto y ocasiona **menos reacciones colaterales y la cual muestra también una alta estabilidad**.

En resumen, D1 a D4 o una combinación de dos o más de ellos en una aproximación admisible para la evaluación del nivel inventivo, no resultaría en la materia objeto de las reivindicaciones de la presente solicitud. Por lo tanto, la materia objeto de la reivindicación principal de nuestro cliente, así como de las reivindicaciones dependientes es inventiva por sobre el estado del arte.

4.4 *La reivindicación de proceso:*

El examinador alega que no se han presentado argumentos en contra de sus objeciones presentadas contra la reivindicación de proceso. Esto es por supuesto, incorrecto. Nosotros claramente dijimos que la reivindicación de proceso es novedosa e inventiva porque la formulación farmacéutica reclamada es novedosa e inventiva. Un proceso para la preparación de un producto novedoso e inventivo debe ser también novedoso e inventivo, porque el producto resultante del proceso es una característica real de la reivindicación del proceso.

Sumado a lo anterior, desde nuestro punto de vista, en este informe del examinador – con el fin de evaluar el nivel inventivo – no se hace uso del método problema-solución bien aceptado, sino que más bien se emplea un método de selección-y-pegado en un análisis retrospectivo típico de la materia objeto de la reivindicación principal de nuestro cliente, construido simplemente resumiendo las características necesarias sin definir el estado del arte, un problema que tampoco menciona **una motivación por la cual** una persona con habilidad en el arte tomaría una enseñanza (documento) en cuenta. El acercamiento del examinador a la evaluación del nivel inventivo no sigue ninguna regla aceptada y es por lo tanto arbitrario e inadmisibile.

4.5 *Conclusión:*



Basándose en los argumentos establecidos en la presente respuesta y con las modificaciones propuestas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se considera que las reivindicaciones ahora propuestas superan los cuestionamientos de falta de claridad. Adicionalmente, dado que las composiciones de D1, D2 y D3 son diferentes y tienen un objetivo distinto a los que se pretenden mediante el desarrollo de la presente invención, no existe en el estado de la técnica evidencia alguna que lleve a establecer que la presente invención no sea novedosa o inventiva.

Adicionalmente, la información suministrada en D4 es clara en establecer que la estabilidad de las soluciones parenterales exigía un pH ácido y que ella aún no había sido lograda, puesto que establecía que debía ser preparada fresca para su administración.

5. Anexo:

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

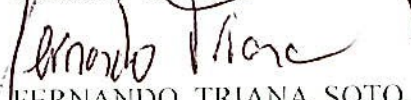
6. Petición:

De acuerdo a lo manifestado en el presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 5, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patente de invención para la presente solicitud, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

7. Notificaciones:

Para efectos de las notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y el suscrito 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 Director


FERNANDO TRIANA SOTO
C.C. No. 79.154.036 de Bogotá
I.P.A. 45265 del Consejo Superior de la Judicatura

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de solución que es adecuada para administrar por vía parenteral y que comprende
 - i) apomorfina como sustancia activa;
 - ii) un codisolvente miscible en agua;
 - iii) un antioxidante; y
 - iv) agua,
 en la que el pH de la composición es superior a 4.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de principio activo está entre 10 y 70 mg/ml.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que la cantidad de principio activo está entre 10 - 65 mg/ml.
4. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes en la que la cantidad de codisolvente solo o en mezcla del mismo está entre 0,1 y 80 %/ml.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cantidad de codisolvente solo o en mezcla del mismo está entre 0,2 y 70 %.
6. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el codisolvente se selecciona de un alcohol o un poliol o un poliéter o una mezcla de los mismos...
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el codisolvente se selecciona de polioles y poliéteres o una mezcla de los mismos
8. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el codisolvente se selecciona de dioles, trioles, derivados de ciclodextrina, polietilenglicoles y derivados de polietilenglicol o una mezcla de los mismos.
9. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el antioxidante se selecciona de ácidos y sus sales, vitaminas y derivados de vitaminas, aminoácidos, sulfitos o secuestrantes de radicales fenólicos libres.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el antioxidante se selecciona de ácidos y sus sales, y sulfitos.
11. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico y metabisulfito sódico.
12. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que hay presente un tensioactivo en la composición.
13. La composición de la reivindicación 12, en la que un tensioactivo está presente en la composición.
14. La composición de la reivindicación 13, en la que el tensioactivo tiene un HLB entre 8 y 20..
15. La composición de la reivindicación 14, en la que el tensioactivo tiene un HLB entre 12 y 17.
16. La composición de la reivindicación 13 ó 14, en la que el tensioactivo se selecciona de ésteres grasos de polioxietilensorbitán o derivados de polietilenglicol o poloxámeros.
17. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que la proporción apomorfina: codisolvente (peso:peso) está entre 1:0,1 y 1:40..
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la proporción apomorfina: codisolvente (peso:peso) está entre 1:0,2 y 1:30.
19. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que el pH de la composición está entre 4 y 7.
20. La composición de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el pH de la composición está entre 5 y 7.
21. La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en la que está presente en la composición un modificador del pH.
22. La composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que el modificador de pH se selecciona de hidróxido sódico, bicarbonato sódico, hidróxido potásico o hidróxido de magnesio.
23. Un procedimiento para la fabricación de una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, estando dicho procedimiento definido por las siguientes etapas con el siguiente orden:
 - i) El tensioactivo opcional se pesa, seguido del codisolvente en el mismo contenedor;
 - ii) El antioxidante se pesa (solo) y se disuelve en agua desgasificada.

- iii) La solución del antioxidante se añade al codisolvente solo o a una mezcla de codisolventes con tensioactivo en agitación.
 - iv) Se añade una cantidad de agua desgasificada y, después, la solución se ajusta a un pH de $7,5 \pm 0,5$.
 - v) La apomorfina se pesa y se introduce en la solución anterior y se agita hasta que tiene lugar la disolución completa.
 - vi) El pH se controla y se ajusta si es necesario de acuerdo con los valores de pH definidos en la reivindicación 13, usando un modificador de pH.
 - vii) Por último, se añade la cantidad restante de agua desgasificada para alcanzar el volumen requerido.
- 5
- 10 24. Un procedimiento para la fabricación de una composición de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado porque el pH de la etapa iv se ajusta a 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 16 - 0015131

Bogotá D.C., Febrero 18 de 2016 - 14:44:00

RECIBIDO DE : TRIANA URIBE & MICHELSEN LTDA

NI 830.001.432

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	792491151	18/02/2016	200.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1507 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	40.000.00	200.000.00
			\$200.000.00

SON: **DOSCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-022989- -00009-0000

Fecha: 2016-02-18 14:51:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

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

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

Febrero 18 de 2016 - 14:44:00