

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **16046290**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA FORMA DE UN COMPRIMIDO DISPERSABLE QUE COMPRENDE GRÁNULOS DE ISONIAZID Y GRANULOS DE RIFAPENTINA Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN”

Solicitantes: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **15598** notificado el **3 de noviembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 5 reivindicaciones. En relación a este nuevo pliego reivindicatorio, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- Indica el examinador que las reivindicaciones 1 a 5 no son claras porque las definiciones de “*excipientes intragranulares*”, “*un diluyente*”, “*un disgregante*”, “*un aglutinante de granulación*”, “*un estabilizador*”, “*un lubricante*”, “*un solubilizante*”, “*un agente saporífero*”, “*un edulcorante*” y “*un deslizante*” conducen a obtener cantidades de composiciones posibles, en donde todas no se encuentran comprendidas dentro del objeto de la solicitud.
 - o A fin de superar la objeción y con base en el soporte que se encuentra en la descripción de la presente solicitud, se ha restringido la solicitud a una razonable generalización de los excipientes que han sido probados. Específicamente, se han realizado las siguientes modificaciones:
 - La reivindicación 1 especifica que en los gránulos que comprenden isoniazida, los excipientes intragranulares se seleccionan del grupo

que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que es povidona K30 y mezclas de los mismos. El soporte de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, y en las páginas 4 a 6 de la descripción.

- La reivindicación 1 se modificó adicionalmente para especificar que en los gránulos que comprenden rifapentina los excipientes intragranulares se seleccionan del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que se selecciona del grupo que comprende almidón pre-gelatinizado e hidroxipropilcelulosa, un estabilizante que es ascorbato sódico y mezclas de los mismos. El soporte de estas modificaciones se encuentran los ejemplos 1 y 2, y en las páginas 4 a 6.
- La reivindicación 1 también se modificó para especificar que los excipientes extragranulares se seleccionan del grupo que comprende un estabilizante que es ascorbato sódico y las mezclas de este, estabilizante que es ascorbato sódico con uno o más excipientes extragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que se selecciona del grupo que comprende glicolato sódico de almidón y crospovidona, un lubricante que se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio y estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, un agente aromatizante que es sabor de mango, un edulcorante que es aspartamo, un deslizante que es dióxido de silicio coloidal, y mezclas de los mismos. El soporte de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, y en las páginas 4 a 6.
- La reivindicación 3 se modificó para especificar que el excipiente extragranular es un estabilizante que es ascorbato de sodio. El soporte de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, y en la página 4, línea 16.
- Las reivindicaciones 2, 4 y 5 se han adaptado consecuentemente a la luz de las modificaciones realizadas en la reivindicación 1.
- Indica el examinador que la reivindicación 4 no es clara porque las etapas a)-c) definidas en el proceso reclamado definen al proceso en términos de la composición.
 - o La reivindicación 4 se ha modificado para eliminar las letras a), b) y c) que se utilizaron para los componentes de la composición, según lo ha requerido el Examinador. Para mayor claridad, se agregaron las letras i) a iv) para distinguir los pasos del proceso.

En vista de las aclaraciones previamente presentadas las modificaciones que se presentan en este nuevo pliego reivindicatorio son claras y no contienen términos imprecisos y/o poco claros.

2. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 26 de julio de 2013.

Se han citado los documentos **D1: US7195769** y **D2: CN1217912**.

3. Nivel Inventivo

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio basando sus argumentos en el hecho que la composición reclamada presenta una combinación de gránulos de isoniazida y gránulos de rifapentina, que no evidencia efecto técnico asociado, toda vez que la solicitud prueba que la separación física de isoniazida y la rifapentina elimina la interacción entre estos ingredientes activos disminuyendo los productos de degradación que se generan por la interacción entre ellos, además, el documento **D1** anticipa que la isonizada en presencia de rifampicina inestabiliza a esta última.

Por su parte, objeta el método reclamado considerando que la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la suficiente motivación de incluir dos etapas de granulación una para la rifampicina y otra para la isoniazida dentro del método divulgado en el documento **D2** de acuerdo con lo divulgado en el documento **D1**, para llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la solicitud.

3.1. Composición

Tal como se indicó en el primer numeral del presente memorial, la reivindicación 1 ha sido modificada de tal manera que ahora recita lo siguiente:

- 1) *Una composición farmacéutica oral, químicamente estable, de dosis fija en forma de un comprimido dispersable, comprendiendo dicha composición farmacéutica oral:*
 - a) *gránulos que comprenden isoniazid y excipientes intragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que es povidona K30, y mezclas de éstos;*
 - b) *gránulos que comprenden rifapentina y excipientes intragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación seleccionado del grupo que comprende almidón pregelatinizado e hidroxipropilcelulosa, un estabilizador que es el ascorbato de sodio y mezclas de éstos, y*
 - c) *excipientes extragranulares seleccionados del grupo que comprende un estabilizador que es ascorbato de sodio y las mezclas de este estabilizante que es ascorbato de sodio con uno o más excipientes extragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante seleccionado del grupo que comprende es glicolato sódico de almidón y crospovidona, un lubricante selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio y estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, un agente saporífero que es sabor de mango, un edulcorante que es aspartame, un deslizante que es dióxido de silicio coloidal, y mezclas de éstos;*
- en el que la proporción de rifapentina frente a isoniazida es de 1: 1.*

Por su parte, el arte previo divulga lo siguiente:

- **D1 (US7195769)** describe composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de fármacos antituberculosos en los que uno o más ingredientes activos (tales como isoniazida, rifampicina) pueden estar presentes en la liberación prolongada o retardada, lo que conduce a la ausencia de pérdida de biodisponibilidad de cualquiera de los activos.
- **D2 (CN1 217 912)** describe composiciones farmacéuticas que comprenden isoniazida y rifapentina, así como excipientes (D1: ejemplos 1 a 3).

El documento **D1** es considerado por el examinador como el estado de la técnica más cercana a la presente invención.

Las diferencias entre las composiciones según la presente invención y las composiciones de **D1** son:

- ✓ La presencia del ascorbato de sodio estabilizador como un excipiente extragranular.
- ✓ La presencia simultánea en la composición reivindicada de los excipientes intragranulares específicos reivindicados en la reivindicación 1, en gránulos de isoniacida y en gránulos de rifapentina (un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es almidón glicolato de sodio, un aglutinante de granulación que es povidona K30 y mezclas de los mismos, y un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que se selecciona del grupo que comprende almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa, un estabilizante que es ascorbato de sodio y mezclas de los mismos) .

El efecto técnico de estas diferencias es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden tanto rifapentina como isoniacida que permiten una buena disponibilidad de estas sustancias activas y la reacción química indeseable de la rifapentina con la isoniacida.

Este problema se ha resuelto como se muestra en los ejemplos de la presente solicitud.

Ejemplo 1: Composición de comprimidos bicapa dispersables

	Cant (mg/comprimido)	Función
Capa con gránulos de rifapentina		
Excipientes intra-granulares		
rifapentina	150,00	activo
celulosa microcristalina	63,75	diluyente
glicolato sódico de almidón	5,00	disgregante
almidón pre-gelatinizado	20,00	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
celulosa microcristalina	246,25	diluyente
ascorbato de sodio	5,00	estabilizador
glicolato sódico de almidón	5,00	disgregante

lauril sulfato de sodio	2,50	solubilizante
estearato de calcio	2,50	lubricante
Capa con gránulos de isoniazid		
Excipientes intra-granulares		
isoniazid	150,00	activo
celulosa microcristalina	40,00	diluyente
glicolato sódico de almidón	2,00	disgregante
povidona K30	10,00	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
glicolato sódico de almidón	4,00	disgregante
celulosa microcristalina	166,50	diluyente
sabor de mango	18,00	agente saporífero
aspartamo	27,00	edulcorante
estearato de calcio	2,50	lubricante
Total (peso del comprimido)	920,00	

Composición de comprimidos monocapa dispersables

	Cant (mg/comprimido)	Función
Excipientes intra-granulares		
Gránulos de rifapentina		
rifapentina	150,00	activo
celulosa microcristalina	15,00	diluyente
ascorbato de sodio	2,50	estabilizador
hidroxipropil celulosa	7,50	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Gránulos de isoniazid		
isoniazid	150,00	activo
celulosa microcristalina	15,00	diluyente
povidona K30	7,50	aglutinante
agua purificada*	c.s	fluido de granulación
Excipientes extra-granulares		
celulosa microcristalina	385,00	diluyente
crospovidona	125,00	disgregante
glicolato sódico de almidón	125,00	disgregante
ascorbato de sodio	2,50	estabilizador
aspartamo	5,00	edulcorante
sabor de mango	10,05	agente saporífero
dióxido de silicio coloidal	10,00	deslizante
estearato de magnesio	5,00	lubricante
Total (peso del comprimido)	1.015,05	

La pregunta que debe responderse es si existe alguna enseñanza en el estado de la técnica que en conjunto haya llevado al experto en la materia, enfrentado con el problema técnico objetivo mencionado anteriormente, a modificar o adaptar **D1** teniendo en cuenta esa enseñanza, llegando de ese modo en algo que caiga dentro de los términos de las reivindicaciones, y así lograr lo que se consigue con la invención.

El documento D2 no permite superar las características distintivas entre la invención reivindicada y D1 por las siguientes razones.

- ✓ Los ejemplos 1 y 2 de **D2** ilustran tabletas, mientras que el ejemplo 3 ilustra una cápsula, ambos se obtienen por granulación. La relación rifapentina/isoniazida en estos tres ejemplos es, respectivamente, 1,8 (135/75), 1,67 (275/165) y 1,8 (véase el ejemplo 1), es decir, aproximadamente 2: 1, que es diferente de la relación reivindicada.

Además, **D2** no describe ni sugiere que:

- ✓ El ascorbato de sodio estabilizador se puede utilizar como un excipiente extragranular.
- ✓ Los excipientes intragranulares específicos que se reivindican en la reivindicación 1 se pueden usar en gránulos de isoniazida (un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que es povidona K30 y mezclas de los mismos) y en gránulos de rifapentina (a diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que se selecciona del grupo que comprende almidón pre-gelatinizado e hidroxipropilcelulosa, un estabilizante que es ascorbato de sodio y mezclas de los mismos).

Por lo tanto, desde D1, tomado solo o en combinación con D2, un experto en la técnica no tiene motivación para llegar a la invención reivindicada.

En vista de lo anterior, la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 3 implica nivel inventivo a la vista de **D1** y **D2**.

En vista de los argumentos previamente presentados, queda claro que la presente composición reclamada no es obvia en vista de los documentos del arte previo citados por el examinador.

3.2. Método

Tal como se indicó en el primer numeral del presente memorial, la reivindicación 4 ha sido modificada de tal manera que ahora recita lo siguiente:

- 1)** *Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral, químicamente estable, de dosis fija en una forma de un comprimido dispersable que comprende
gránulos que comprenden isoniazid y excipientes intragranulares (...)
gránulos que comprenden rifapentina y excipientes intragranulares (...)
excipientes extragranulares (...)
caracterizado porque comprende las etapas de:*

(i) preparar los gránulos de isoniazid por granulación húmeda con una composición de granulación que es isopropil alcohol, acetona, cloroformo o agua purificada y que puede comprender un aglutinante que es povidona K30, un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón o mezclas de éstos;

(ii) preparar los gránulos de rifapentina por granulación húmeda con una composición de granulación que es isopropil alcohol, acetona, cloroformo o agua purificada y que puede comprender un aglutinante que se selecciona del grupo que comprende almidón pregelatinizado e hidroxipropil celulosa, un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante es glicolato sódico de almidón o mezclas de los mismos

(iii) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas (i) y (ii) con los excipientes extragranulares, y

(iv) comprimir la mezcla de la etapa (iii) para obtener comprimidos,

el excipiente extragranular se selecciona del grupo que comprende un estabilizante que es ascorbato de sodio y las mezclas de este estabilizante que es ascorbato de sodio con uno o más excipientes extragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que se selecciona del grupo que comprende glicolato sódico de almidón y crospovidona, un lubricante que se selecciona del grupo que comprende estearato de magnesio y estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, un agente aromatizante que es sabor de mango, un edulcorante que es aspartamo, un deslizante que es dióxido de silicio coloidal, y mezclas de los mismos

El documento **D2** es considerado por el examinador como el estado de la técnica anterior más cercano al método reclamado.

Las diferencias entre el proceso como se reivindica en la presente invención y el proceso de **D2** son:

- ✓ Los principios activos rifapentina e isoniazida se granulan por separado frente a una granulación de un solo paso.
- ✓ El empleo de excipientes intragranulares específicos para preparar gránulos de isoniazida y para preparar gránulos de rifapentina.
- ✓ El uso del estabilizador ascorbato de sodio como excipiente extragranular.

El efecto técnico de estas diferencias es proporcionar un proceso para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden tanto rifapentina como isoniacida que permiten una buena disponibilidad de estas sustancias activas y la reacción química indeseable de la rifapentina con la isoniacida.

Este problema se ha resuelto como se muestra en los ejemplos de la presente solicitud.

La pregunta que debe responderse es si existe alguna enseñanza en el estado de la técnica en su conjunto que haya llevado al experto en la materia, enfrentado con el problema técnico objetivo mencionado anteriormente, a modificar o adaptar **D2** teniendo en cuenta esa enseñanza, llegando de ese modo en algo que caiga dentro de los términos de las reivindicaciones, y así lograr el método reivindicado.

D1 no permite superar las características distintivas entre la invención reivindicada y D2 ya que D1 no sugiere el uso de:

- ✓ Los excipientes intragranulares específicos para preparar gránulos de isoniazida y para preparar gránulos de rifapentina como los que se reivindican, y
- ✓ El ascorbato de sodio estabilizador como un excipiente extragranular.

Por lo tanto, a partir de **D2**, tomado solo o en combinación con **D1**, un experto en la técnica no tiene motivación para llegar al método reivindicado.

Por lo tanto, el método reclamado en las reivindicaciones 4 y 5 implica una actividad inventiva a la vista de **D2** y **D1**.

En vista de lo anterior, el método reclamado cumple con los requisitos de patentabilidad.

4. Pago por concepto de un segundo examen de patentabilidad

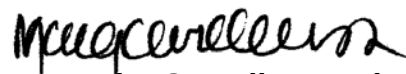
De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, la publicación se realizó en 10 de noviembre de 2016, razón por la cual como se modifica el pliego reivindicatorio y la descripción, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cinco (5) reivindicaciones.
- Recibo de solicitud de un nuevo examen de patentabilidad

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/lt
P4278
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO CON PAGO