

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **16046126**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ANTI-TUBERCULOSIS ESTABLE EN UNA
FORMA DE UN COMPRIMIDO RECUBIERTO QUE COMPRENDE GRÁNULOS
DE ISONIAZID Y GRÁNULOS 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. **17400** notificado el **26 de diciembre 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 6 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Objeta el examinador que las reivindicaciones 1 a 4 carecen de concisión porque utilizan las expresiones *“un diluyente”, “un disgregante”, “un solubilizante”, “un estabilizador”, “un aglutinante de granulación”, “un lubricante”, “mezclas de éstos”, “excipientes extragranulares”, “un recubrimiento de película”, “un estabilizante”, “mezclas de los mismos”*.
 - o La reivindicación 1 se ha modificado para especificar que en los gránulos que comprenden isoniazida, los excipientes intragranulares se seleccionan del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un aglutinante de granulación que es povidona K30 y mezclas de los mismos.

La base de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, páginas 8 a 14, y en la página 2 de la descripción.

- o La reivindicación 1 se ha modificado 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 almidón glicolato de sodio, un aglutinante de granulación que es almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos.

La base de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, páginas 8 y 14, y en las páginas 2 y 3 de la descripción.

- o La reivindicación 1 también se ha modificado 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 es almidón glicolato de sodio, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.

La base de estas enmiendas se encuentra en los ejemplos 1 y 2, páginas 8 y 14 de la descripción.

- o La reivindicación 4 se ha modificado para especificar que el excipiente extragranular es un estabilizante que es ascorbato sódico.

La base de estas modificaciones se encuentra en los ejemplos 1 y 2, páginas 8 y 14, y en la página 3 de la descripción.

- Indica el examinador que las reivindicaciones 5 y 6 no son claras, porque caracterizan el proceso en función del producto, más no definen las condiciones y etapas mediante las cuales se obtienen los productos intermedios (los gránulos de cada principio activo) y el producto final (la tableta con las dos capas). Igualmente, carecen de concisión porque utilizan las expresiones “un aglutinante”, “un diluyente”, “un desintegrante”, “excipientes extragranulares”, “película”. En vista de ello el examinador ha requerido definir cada uno de estos excipientes en cada una de las etapas del proceso.

- o Las reivindicaciones 3, 5 y 6 se han adaptado consecuentemente a la vista de las modificaciones presentadas en la reivindicación 1. Además, el “*revestimiento de película*” también se especifica en las reivindicaciones 3 y 5.

- Objeta el examinador que la reivindicación 6 no es clara, porque hace referencia a “un proceso según la reivindicación 4”. Sin embargo, la reivindicación 4 corresponde a una composición farmacéutica.

Por favor tener en cuenta que este error se debe a un error tipográfico. La reivindicación 6 hace referencia a la reivindicación 5, las cuales son reivindicaciones de proceso.

- La reivindicación 5 no es clara, porque la numeración de las etapas propuestas empieza en el literal d), mientras que los literales a), b) y c) corresponden a las características de la composición. Se sugiere revisar la numeración de las etapas.

- o La reivindicación 5 se ha modificado para eliminar las letras a), b) y c) que se utilizaron para los componentes de la composición, según lo requerido por el examinador. Para mayor claridad, se agregaron las letras i) a v) para distinguir los pasos del proceso.

En vista de las aclaraciones previamente presentadas las modificaciones que se presentan en este nuevo pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión 486.

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 el 26 de julio de 2013. Se han citado los siguientes documentos:

D1	US7,195,769	“Pharmaceutical compositions of anti-tubercular drugs and process for their preparation”
D2	US2012/0027853	“Process for the preparation of anti-tubercular combination and pharmaceutical composition prepared therefrom”

2.1. Novedad de las reivindicaciones de composición 1 a 4 sobre D1

El examinador afirma que las reivindicaciones de las reivindicaciones 1 a 4 no son nuevas sobre **D1**. A este respecto se resaltan los siguientes aspectos:

- La presente invención se refiere a una composición oral farmacéuticamente fija de dosis fija, químicamente estable, que comprende (reivindicación 1):
 - a) gránulos que comprenden isoniazida y excipientes intragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un aglutinante de granulación que es povidona K30, y mezclas de los mismos,
 - b) gránulos que comprenden rifapentina y excipientes intragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es almidón glicolato de sodio, un aglutinante de granulación que es almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos, y
 - c) excipientes extragranulares, seleccionados 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 es almidón sódico glicolato, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos, donde la relación de rifapentina a isoniazida es 1: 1.
- Por su parte, el documento **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.

Más particularmente, en el ejemplo 29 (columnas 16-17) de **D1**, se divulga una formulación de tableta en tableta que comprende gránulos que comprenden rifapentina y excipientes (celulosa microcristalina, pasta de almidón), gránulos que comprenden isoniazida, cloruro de etambutol, pirazinamida y excipientes (lactosa, pasta de almidón) así como excipientes extragranulares (estearato de magnesio, edetato de disodio, talco purificado, glicolato de almidón de sodio...).

Sin embargo, la presente invención difiere de D1 por:

- El hecho de 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 es almidón glicolato de sodio, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos, y
- la presencia de celulosa microcristalina como diluyente y de povidona K30 como aglutinante para gránulos de isoniácida (excipientes intragranulares).

En este punto, es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención. De la misma manera, el tribunal Andino de Justicia ha determinado que, para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 4 modificadas son novedosas a la vista de D1.

2.2. Nivel Inventivo las reivindicaciones de proceso 5 y 6 sobre D1 y D2

El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones de proceso 5 y 6.

A este respecto se resaltan los siguientes aspectos:

- La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral, fija, químicamente estable, que comprende:
 - gránulos de isoniazid y un excipiente intragranular seleccionado del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un aglutinante de granulación que es povidona K30, y mezclas de éstos,
 - gránulos que comprenden rifapentina y excipientes intragranulares seleccionado del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un disgregante que es glicolato sódico de almidón, un aglutinante de granulación que es almidón pregelatinizado, y mezclas de éstos, y
 - excipientes extragranulares seleccionado del grupo que comprende un estabilizador que es ascorbato de sodio y las mezclas de este estabilizador 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 es almidón glicolato de sodio, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismo;

en el que la proporción de rifapentina frente a isoniazida es de 1: 1, 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, o mezclas de estos
- 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 es almidón pregelatinizado, un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es glicolato sódico de almidón o mezclas de estos,
- iii) mezclar los gránulos obtenidos en las etapas i) y ii) con los excipientes extragranulares,
- iv) comprimir la mezcla de la etapa iii) para obtener comprimidos, y
- v) recubrir con película los comprimidos con un recubrimiento de película seleccionado del grupo que comprende acetato de polivinilo, ascorbato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, EDTA disódico y mezclas de los mismos;

el excipiente extragranular se selecciona 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 es almidón glicolato sódico, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.

- El documento **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.
- El documento **D2** (US2012/027853) describe composiciones farmacéuticas multicapa recubiertas con una película de dosis fija oral que comprende fármacos antituberculosos: rifampina, isoniácida, pirazinamida y etambutol, rifampina e isoniácida en capas separadas ([0018]).

En el proceso para la preparación de estas composiciones farmacéuticas, la isoniazida se encuentra bajo la forma de gránulos, mientras que la rifampina solo se mezcla con excipientes para formar un polvo y no se somete a un procedimiento de granulación ([0037]).

Este proceso mejorado evita la degradación de rifampina e isoniácida ([0024]).

Sin embargo, D2 no menciona la rifapentina.

Por lo tanto, **D2** no se dirige a un propósito o efecto similar a la invención que es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden tanto rifapentina como isoniácida que pueden evitar la reducción de la biodisponibilidad de la rifapentina y la reacción química indeseable con isoniazida.

Además, en **D2**, la solución para evitar la degradación de rifampicina e isoniazida es proporcionar composiciones en las que la rifampina y la isoniazida están en capas separadas; la rifampina solo se mezcla con excipientes para formar un polvo (pero no se somete a un procedimiento de granulación) (D2: [(0037)] e isoniazida sometida a procedimiento de granulación.

El documento **D1** se puede considerar como el estado de la técnica más cercano ya que pertenece a un campo técnico estrechamente relacionado como la invención reivindicada y requiere el mínimo de modificaciones estructurales y funcionales para llegar a la invención reivindicada. De hecho, las composiciones farmacéuticas ejemplificadas en el ejemplo 29 (columnas 16-17) comprenden los dos principios activos antituberculosos rifapentina e isoniácida y se preparan mediante granulación.

El efecto técnico de las diferencias presentadas en el punto 2.1 con respecto a D1 es proporcionar un proceso para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden tanto rifapentina como isoniácida que permiten una buena disponibilidad de estas sustancias activas y la reacción química indeseable de la rifapentina con la isoniácida.

Este problema se ha resuelto como se muestra en los ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud.

Por ende, 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 **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 la invención logra.

No hay información en **D1** para incitar a un experto en la técnica a usar simultáneamente en una composición que comprende gránulos de isoniácida y gránulos de rifapentina:

- un excipiente extragranular seleccionado del grupo que comprende un estabilizante que es ascorbato sódico y las mezclas de este estabilizador que es ascorbato sódico con uno o más excipientes extragranulares seleccionados del grupo que comprende un diluyente que es celulosa microcristalina, un desintegrante que es almidón glicolato sódico, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos.
- celulosa microcristalina como diluyente y de povidona K30 como aglutinante para gránulos de isoniazida (excipientes intragranulares), y
- celulosa microcristalina como diluyente, almidón glicolato de sodio como desintegrante y almidón pregelatinizado como aglutinante de granulación para gránulos de rifapentina (excipientes intragranulares),

para llegar a la invención reivindicada.

- El documento **D2** no permite superar las características distintivas entre la invención reivindicada y **D1** por las siguientes razones.
- En primer lugar, como se explicó anteriormente, **D2** no hace referencia a la rifapentina y, por lo tanto, no puede mencionar los excipientes para la rifapentina.

- En segundo lugar, en **D2**, la rifampina (uno de los principios activos descritos en D2) solo se mezcla con excipientes para formar un polvo (pero no se somete al procedimiento de granulación). Por lo tanto, **D2** no menciona los excipientes intragranulares para la rifampina.
- No hay indicadores en **D2** para incitar a los expertos en la materia a usar específicamente un excipiente extragranular seleccionado 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 es almidón glicolato de sodio, un lubricante que es estearato de calcio, un solubilizante que es lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos en una composición farmacéutica oral para llegar a la invención reivindicada.

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

Es decir, el objeto reivindicado de las reivindicaciones 5 y 6 no solo son novedosas, sino que también implica una actividad inventiva a la vista de los dos documentos citados.

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

3. 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 11 de noviembre de 2016. Considerando que se modifica el pliego reivindicatorio, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto 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
P4279
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO