

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 ISONIAZIDA 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. **3103** notificado el **21 de marzo de 2018**, 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 8 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Indica el examinador que la reivindicación 1 carece de claridad, ya que el numeral c) indica que el excipiente extragranular que es ascorbato de sodio como estabilizante en mezcla con uno o más excipientes adicionales entre los que se encuentra de nuevo el mismo ascorbato de sodio pero ahora como disgregante. Adicionalmente, indica el examinador que la reivindicación 3 no guarda coherencia con la reivindicación 1 ya que indica que la capa que comprende isoniazid tiene como excipiente extragranular gliconato de sodio y la capa de rifapentina tiene como excipiente extragranular gliconato sódico, este agente no se encuentra divulgado dentro de la lista de excipientes extragranulares contemplado en la reivindicación 1.
 - o Las reivindicaciones 1, 3, 7 y 8 se modificaron para no incluir la redundancia del estabilizante para los excipientes extragranulares.

- Afirma el examinador que la reivindicación 1 carece de concisión debido a que la solicitante no incluye la proporción de cada uno de los componentes en la formulación o el rango de concentración de los mismos, que da lugar a formulaciones que son una verdadera solución al problema planteado en la descripción.
 - o La reivindicación 1 se ha modificado para precisar que "la composición oral comprende de 100 mg a 400 mg de rifapentina y de 50 mg a 400 mg de isoniazida". En vista de ello, la relación rifapentina a isoniazida no se incluye. La base de estas modificaciones se encuentra en la página 4, líneas 35 y 36 de la descripción.
- Indica el examinador que la reivindicación 5 reclama un proceso pero la reivindicación está orientada a describir los componentes de la composición.

A este respecto se llama la atención del examinador que las modificaciones necesarias ya fueron realizadas con la respuesta al primer oficio de fondo. En el preámbulo de la reivindicación se indica que el proceso reclamado es la preparación de composición farmacéutica que comprende ciertas características. No obstante, el método no reclama la composición, sino los pasos i) a v) los cuales están debidamente caracterizados. Estos pasos son los siguientes:

- i) preparar los gránulos de isoniazida por granulación húmeda con una composición de granulación que es isopropil alcohol, acetona, cloroformo o agua purificada y que comprende un aglutinante que es povidona y un diluyente que es celulosa microcristalina,*
- 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*

Es de resaltar que el aparte "el excipiente extragranular se selecciona del grupo que comprende un estabilizante que es ascorbato sódico y las mezclas de estos estabilizantes 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" se incluye a fin de dar claridad y no como parte del proceso en sí.

- Adicionalmente, se han realizado las siguientes modificaciones:
 - o Las reivindicaciones 1 y la nueva reivindicación 7 (antigua reivindicación 5) se modifican para precisar: "a) gránulos que comprenden isoniazida y excipientes intragranulares, dichos excipientes que comprenden celulosa microcristalina y povidona". La base de estas modificaciones encuentra en los ejemplos 1 y 2 de la descripción.

- o Se incluye la nueva reivindicación 5 para precisar que la relación de rifapentina a isoniazida es de 5:1 a 1:0,5. Esta modificación está respaldada por la reivindicación 5 original y en la página 5, líneas 12 y 13 de la descripción.
- o Se incluye la nueva reivindicación 6 para especificar que la relación de rifapentina a isoniácida es de 1: 1. Esta modificación está respaldada por la reivindicación 5 original y en la página 5, línea 13 de la descripción.

En vista de las aclaraciones previamente presentadas las modificaciones que se presentan es posible afirmar que no se presenta ampliación de la materia inicialmente reclamada. Adicionalmente, 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 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”

3. Nivel Inventivo

El examinador considera que la invención reivindicada es obvia en vista de D1 y D2. A este respecto se reclama lo siguiente:

El documento **D1**, más particularmente en su ejemplo 29 (columnas 16-17), describe una formulación de tableta, donde dicha tableta comprende gránulos de rifapentina y excipientes (celulosa microcristalina, pasta de almidón), gránulos de isoniazida, cloruro de etambutol, pirazinamida y excipientes (lactosa, pasta de almidón) así como excipientes extragranulares (almidón, estearato de magnesio, edetato de disodio, talco purificado, glicolato de almidón de sodio ...).

Por su parte el documento **D2** describe composiciones farmacéuticas multicapa recubiertas con una película de dosis fija oral que comprende fármacos antituberculosos: rifampina, isoniácida, pirazinamida y etambutol, rifampina e isoniazida 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]). Sin embargo, **D2** no menciona la rifapentina.

Adicionalmente, en el documento **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]) y la isoniazida es sometida a procedimiento de granulación.

La presente invención proporciona composiciones de dosis farmacéuticas orales químicamente estables para uso en el tratamiento de la tuberculosis que comprende gránulos de isoniácida y gránulos de rifapentina que pueden evitar la reducción de la biodisponibilidad de la rifapentina y la reacción química indeseable con isoniazida.

De este modo, **D1** podría considerarse 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.

Sin embargo, la presente invención difiere de **D1** por el hecho de que:

- Al menos un excipiente extragranular es ascorbato de sodio.
- Los gránulos que comprenden isoniazida y los excipientes intragranulares comprenden celulosa microcristalina y povidona.

A continuación se presenta una tabla que resume las diferencias entre el ejemplo de tableta recubierta de bicapa de la presente solicitud y el ejemplo 1 de D1.

	Qty (mg/tableta)	Función	D1 EJEMPLO 29
Capa con gránulos de rifapentina			
Excipientes intra-granulares			
Rifapentina	300.00	activo	150mg
Celulosa microcristalina	127.50	Diluyente	75 mg
Glicolato sódico de almidón	10.00	Desintegrante	10 mg (almidón)
Almidón pre-gelatinizado	40.00	Aglutinante	Almidón presente en D1
Agua purificada*	q.s	Fluido de granulación	Agua qs
Extra-granular excipients			
Ascorbato de sodio	5.00	Estabilizante	Ausente en D1
Glicolato sódico de almidón	10.00	Desintegrante	30 mg (en los excipientes extragranulares de ionazida)
Lauril sulfato de sodio	5.00	Solubilizador	5 mg
Estearato de calcio	2.50	Lubricant	5 mg de Estearato de magnesio
Capa con gránulos de isoniazida			
Excipientes intra-granulares			
isoniazida	300.00	active	150 mg
Celulosa microcristalina	43.50	diluyente	Ausente en D1
Povidona K30	10.00	aglutinante	Ausente en D1
Agua purificada *	q.s	Fluido de granulación	qs
Excipientes extra-granulares			
Glicolato sódico de almidón	4.00	desintegrante	30 mg
Celulosa microcristalina	40.00	diluyente	Ausente en D1
Estearato de calcio	2.50	lubricante	20 mg de Estearato de magnesio

Recubrimiento de película			
PVA pre-mezcla para recubrimiento	36.000	mezcla de formación de película	Mezcla formadora de película: talco hipromelosa diclorometano PEG400, dióxido de titanio y alcohol isopropílico
Total (peso tableta)	936.00		

En la parte experimental de la presente solicitud, la tabla 1 y la tabla 2 ilustran los resultados de la degradación de rifapentina e isoniazida bajo ciertas condiciones. La cantidad total de impurezas para las sustancias relacionadas tanto con rifapentina como con isoniazida está por debajo de la especificación.

El experto en la técnica debería haber tenido que realizar una doble selección para llegar a la composición reivindicada que justifica precisamente la presencia de un paso inventivo en ausencia de cualquier incentivo para hacerlo.

Además, no hay indicación alguna en **D1** para incitar a los expertos en la materia a usar ascorbato sódico como un excipiente extragranular en una composición farmacéutica oral para llegar a la invención reivindicada. De la misma manera, **D1** no incita a seleccionar una mezcla de povidona y celulosa microcristalina como excipientes intragranulares para la isoniácida granular.

Además, el documento **D2** no permite superar las características distintivas entre la invención reivindicada y el documento **D1**. Como se explica a continuación, **D2** ilustra la rifampina y no la rifapentina, que solo se mezcla con excipientes para formar un polvo (pero no se somete al procedimiento de granulación). Además, el documento **D2** no sugiere realizar gránulos de isoniazida con celulosa microcristalina y povidona, para seleccionar el ascorbato sódico como excipientes extragranulares. En vista de lo anterior, el objeto reivindicado de las reivindicaciones 1 y 9 en su versión modificada implica una actividad inventiva a la vista de los dos documentos citados.

4. Pago por concepto de un segundo examen de patentabilidad

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, y considerando que se modifica el pliego reivindicatorio, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) 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