

**Señor Director**

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**Referencia: RAD. : NC2017/0006788**

**Asunto:** Respuesta al **Oficio 12961** a la solicitud de **Patente de Invención** titulada **“MÉTODO PARA PREPARAR SOLUCIONES SÓLIDAS AMORFAS DE FÁRMACOS POR EXTRUSIÓN O AMASADO EN ESTADO FUNDIDO”**.

**Solicitante: PROCAPS S.A.**

**Yo, ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**, abogada con tarjeta profesional N° 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada, en representación de **PROCAPS S.A.**, sociedad legalmente constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del OFICIO DE FONDO realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al mismo, bajo los siguientes.

## 1. DE LAS SOLICITUD DE PATENTE

- 1.1 El señor examinador se refiere a que las reivindicaciones 1, 3, 4 y 5 no son concisas ni están debidamente soportadas en la descripción porque de la definición “ingrediente farmacéuticamente activo”, “forma de dosificación farmacéutica”, “consiste en clases biofarmacéuticas de clase II y IV”, “polímeros hidrosolubles”, “matriz polimérica” y “fluido farmacéuticamente aceptable” se obtienen un gran número de composiciones, muchas de las cuales no están ejemplificadas en la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de las composiciones que han sido elaboradas o probadas. En respuesta a tal requerimiento, presentamos a ese despacho un nuevo pliego reivindicatorio que acompaña esta respuesta, donde se ha corregido integro el texto reivindicatorio precisando la materia objeto de solicitud de protección. Ahora, la indicación a los fármacos seleccionados de ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV **se define dentro del preámbulo** de la reivindicación con el fin de definir como referencia ilustrativa el contexto con el que se relaciona la invención conforme la definición de un preámbulo dentro de una reivindicación. Por tanto no se pretende buscar protección sobre el mismo, dado que no está establecido dentro de la parte característica de la reivindicación, por tanto es preciso y claro. Es de tener en cuenta que el preámbulo se refiere a lo que

se desea proteger y su ubicación dentro de un contexto técnico y la parte característica son los elementos, pasos o caracterizaciones que comprende la novedad y actividad inventiva del objeto que se desea proteger. En el presente caso, el objeto se refiere a un método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos y el contexto a que tipo de fármacos se encamina.

- 1.2 Las reivindicaciones 2 a 9 no son claras, ya que se refieren a procesos para llegar a una forma farmacéutica a partir de la solución sólida amorfa una vez ha sido elaborada, por lo tanto estos pasos no hacen parte del método para preparar una solución sólida amorfa y sugiere cambiar el encabezado de las reivindicaciones para que ilustre el método que se está reclamando. En respuesta a lo requerido, el nuevo pliego corregido que acompaña la presente ahora define concreta y precisamente la invención. La reivindicación 1 se refiere al Método **para preparar soluciones sólidas amorfas** y aparte la reivindicación 3 se refiere al Método **para preparar una forma farmacéutica** a partir de soluciones sólidas amorfas de fármacos conformada en la cláusula 1.
- 1.3 Adelante se define que la reivindicación 3 no es clara, ya que las características de fluido con el cual se prepara la suspensión (55% en peso de sólidos y viscosidad entre 100 cP y 2500 CP) no es la manera correcta de definir el método. Se le sugiere a la solicitante mencionar todas las características técnicas esenciales del proceso, es decir, la secuencia de etapas técnicas lógicas y condiciones que se encuentren debidamente sustentados en el capítulo reivindicatorio. En respuesta, el nuevo pliego corregido que acompaña la presente ahora define concreta y precisamente la invención. En ese sentido se ha dispuesto una nueva

reivindicación 2 referida al producto y su descripción conforme los vértices.

- 1.4 El señor examinador define que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla, ya que no muestra el desarrollo de formas de dosificación transdérmica en forma de geles o pasta en parche transdérmico como se reclama en las reivindicaciones 7 a 9. En respuesta, el nuevo pliego corregido que acompaña la presente ahora sólo define la invención debidamente soportada en la descripción.
- 1.5 Es de aclarar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención conforme lo recomendado por el señor examinador. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este Despacho.

## **2. RESPECTO AL ANALISIS DE OPOSICIÓN**

- 2.1 Mediante escrito radicado en ese Despacho, el Doctor José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquimicas S.A. con domicilio en la ciudad de Calí, Valle. presentó formal oposición el 17 de octubre de 2017 una vez surtida la publicación en la gaceta oficial colombiana. Seguido, el señor apoderado de la sociedad Tecnoquimicas S.A. presentó una

sustentación de la oposición del 17 de octubre de 2017.

- 2.2 El pasado 23 de abril de 2018, la Solicitante dio respuesta a dicha oposición con argumentos y aclaraciones.
- 2.3 Frente a los argumentos presentados por la sociedad Tecnoquímicas S.A., el señor examinador expresa que esa Oficina encuentra que el documento US2012/258909 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la presente solicitud; que el documento WO2011/039675 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la materia aquí expuesta; y, respecto al documento EP2698387 define que no tiene relación con la solicitud y el documento no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

### **3. ESTUDIO DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.**

- 3.1 El señor examinador, procede a determinar el examen del estado de la técnica con base en los documentos D2: Art. 2\* *"SOLUPLUS® AS AN EFFECTIVE ABSORPTION ENHANCER OF POORLY VIVO"* del 8 de diciembre de 2011; D3: US9555002 *"SOLID PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING COPOLYMERS BASED ON POLYETHERS COMBINED WITH POORLY WATERSOLUBLE POLYMERS"* del 18 de noviembre de 2010; D4: WO2008107179 *"PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A CB1-RECEPTOR COMPOUND IN A SOLID SOLUTION AND/OR SOLID DISPERSION"*. 12 de septiembre de 2008; D5: Art. 3\*\*

"INCREASED DISSOLUTION AND ORAL ABSORPTION OF ITRACONAZOLE/SOLUPLUS EXTRUDATE COMPARED WITH ITRACONAZOLE NANOSUSPENSION" del 3 de abril de 2013; y, D6: Art. 4\*\*\* "BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT OF ITRACONAZOLE WITH SOLID SOLUTIONS BASED ON SOLUPLUS" de Julio 2012.

- 3.2 En ese sentido procede a establecer una tabla de comparación y concluye que la presente no comprende novedad frente a D1 y D2 así:

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D2   | Art. 2       | 1 y 4                      | Novedad              |
| D3   | US9555002    | 1 y 2                      | Novedad              |
|      |              | 3 y 5                      | Nivel inventivo      |
| D4   | WO2008107179 | 1 y 4                      | Novedad              |
| D5   | Art. 3       | 1                          | Novedad              |
| D6   | Art. 4       | 1, 4 y 6                   | Novedad              |

- 3.3 Por su parte, el documento D2 divulga métodos para preparar soluciones sólidas de fármacos de baja solubilidad. Esta anterioridad se refiere a mezclas binarias y no define mezclas ternarias de un soluto; un ingrediente activo y solventes.
- 3.4 El documento D3 divulga la preparación de una solución sólida amorfa de Celecoxib, Naproxeno, Itraconazol, Fenobibrato, Cinnarizina, Carbamazepina, Loperamida, Clotrimazol, Piroxicam o Felodipina (20%), mediante extrusión por fusión en caliente (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16). Esta anterioridad se refiere a mezclas binarias y no define mezclas explícitamente ternarias de un soluto; un ingrediente activo y solventes.
- 3.5 El documento D4 divulga la preparación de una solución sólida

amorfa de un fármaco activo (10%, 30% o 50%) con Eudragit, mediante extrusión por fusión en caliente (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7). Esta anterioridad se centra en mezclas binarias.

- 3.6 El documento D5 divulga la preparación de una solución sólida amorfa de itraconazol (15%, 20%, 30%, 40% y 60%) con Soluplus, mediante extrusión por fusión en caliente (Pág. 1286, Sección 2.2.2). Esta anterioridad también se refiere a mezclas binarias.
- 3.7 El documento D6 divulga la preparación de una solución sólida amorfa de Mezclar el itraconazol con Soluplus (Relación 20:80), mediante extrusión por fusión en caliente (Experimental methods). Se refiere a mezclas binarias.
- 3.8 Al respecto, la Solicitante respetuosamente está en desacuerdo sobre el hecho que los documentos D2 a D6 afectan la novedad y altura inventiva de la presente invención. Como se discutirá adelante, ninguna de estas anterioridades D2 a D6 resuelve la problemática de mezcla homogénea ternaria de un soluto; un ingrediente activo y solventes, superando los problemas de disolución, donde cada anterioridad define mezclas en dispersión y no hay divulgación alguna en ninguna de estas anterioridades de manera explícita de una solución amorfa. Particularmente, ninguna de las anterioridades define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50. La problemática encontrada con base en el arte anterior radicó en el hecho de generar una mezcla con tres sustancias (ternaria) con un adecuado espacio de solución para lograr homogeneidad entre los tres, a diferencia de

una mezcla binaria.

- 3.9 Por su parte, en la tabla comparativa respecto a D2, el señor examinador define:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D2                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:                                                                                                                                                                                                                                     | Preparación de una solución sólida amorfa (Pág. 337-338, Sección 2.2; Pág. 340, Sección 4.)                                                                                                                                                                      |
| (a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y, (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables; | Mezclar los principios activos (Danazol o Itraconazol al 15% o Fenofibrato al 20%) y polímeros (Soloplus, se entiende que la formulación no contiene otro excipiente por lo tanto su concentración es 85 o 80%), (Pág. 337-338, Sección 2.2.; Pág. 338, Tabla 2) |
| (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;                                                                                                                                             | Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140, 95 o 150°C (Pág. 337-338, Sección 2.2.; Pág. 338, Tabla 2)                                                                                                                                                        |
| (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.                                              | Se obtiene solución sólida amorfa en matriz polimérica de Soloplus (Pág. 340, Sección 4.)                                                                                                                                                                        |

Allí define que se ilustra una preparación de una solución sólida amorfa (pág. 337-338 Sección 2.2; Pag 340, sección 4): Mención de "solid solution" en D2 página 337-338 sección 2.2: D2 es impreciso con el uso del término "solid solution", ver el archivo nombrado Solid Dispersions Definitions página 37, numeral 2.2.2. En nuestra tecnología se desarrolló una solución sólida amorfa, la cual tiene un excelente desempeño en rangos definidos de composición de la mezcla, ver documento anexo de la Universidad del Norte, diapositiva 7 región amarillo-verde del triángulo A-B-C. En esta región y en estas composiciones se obtuvieron soluciones sólidas amorfas comprobadas por mediciones con el DSC. Adicionalmente, D2 no cita textualmente "*solución sólida amorfa*" y no publica ni el método ni las mediciones por DSC u otra técnica para comprobar una solución sólida amorfa para ninguno de los

APIs utilizados. Mezclar los principios activos (Danazol o Itraconazol al 15% o Fenofibrato al 20%) y polímeros (Soloplus, se entiende que la formulación no contiene otro excipiente por lo tanto su concentración es 85 o 80%), (Pág. 337-338, Sección 2.2.; Pág. 338, Tabla 2): De la tabla 1 página 337, y de la tabla 2 página 338, se pueden observar composiciones bajas de ingredientes activos del 15 y 20%, y la tecnología de la invención fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D2, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en Antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros. D2 describe el desarrollo de muestras binarias con el polímero Soloplus. En la tecnología de la invención, se presentan ejemplos ternarios con diferentes polímeros, no solo Soloplus. Así las cosas, a diferencia, la sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D2, donde según la presente invención, la mezcla homogénea está definida dentro de la composición como la misma en toda la muestra, denominada disolución comprendida por un disolvente (polímero(s) fundido(s)) y uno o más solutos (por ejemplo ingrediente(s) activo(s)).

- 3.10 Por su parte, el examinador define adelante que en D2 se expresa el hecho de llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140, 95 o 150°C (D2: Pág. 337-338, Sección 2.2.; Pág. 338, Tabla 2). La temperatura alcanzada en la tecnología de la presente invención debe ser la suficiente para obtener una fusión homogénea sin degradar el ingrediente activo. Las temperaturas empleadas en D2 solo hacen referencia a la temperatura de fusión de los

ingredientes activos empleados. Según D2 (Pag 337-338 sección 2.2):

*"Solid solutions were prepared by hot melt extrusion in a ThermoFisher Polylab twin-screw extruder (ThermoFisher Scientific Inc., Watham, MA, USA). Extrusion parameters were adjusted for each drug and are summarized in Table 2. The solid solutions employed in this study contained 15% API for danazol and itraconazole and 20% for fenofibrate, respectively."*

Con base en la tabla 2, donde:

**Table 2**  
Melt extrusion parameters for production of the used solid solutions.

|              | % API (w/<br>w) | Temperature<br>(°C) | Powder feed rate (kg/<br>h) | rpm |
|--------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|-----|
| Danazol      | 15              | 140                 | 0.9                         | 200 |
| Fenofibrate  | 20              | 95                  | 0.7                         | 200 |
| Itraconazole | 15              | 150                 | 1                           | 200 |

- 3.11 Respecto a la apreciación del examinador en relación a que D2 define que se obtiene solución sólida amorfa en la matriz polimérica de Soloplus (Pág. 340, Sección 4.) por la simple mención de "solid solution" en D2 página 337-338 sección 2.2, D2 es impreciso con el uso del término "solid solution", ver el archivo nombrado Solid Dispersions Definitions página 37, numeral 2.2.2. En la presente invención, la tecnología se desarrolló como una solución sólida amorfa. D2 no cita textualmente "solución sólida amorfa" y no publica ni el método ni las mediciones por DSC u otra

técnica para comprobar una solución sólida amorfa para ninguno de los APIs utilizados. El objetivo del documento D2 era demostrar la capacidad de Soluplus® para mejorar la solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad de los APIs clase II Danazol, Intraconazole y fenofibrato, solamente en mezclas binarias, en cultivo celular de Caco-2 e in vivo en perros de raza Beagle. Según D2, en la Pág., 340 sección 4:

*“Discussion: ... amorphous state of the drug in the solid solution plays a crucial role for drug dissolution and permeation. ...”*

- 3.12 Así, los inventores reiteran que el objetivo del documento D2 era demostrar la capacidad de Soluplus® para mejorar la solubilidad, permeabilidad y biodisponibilidad de los APIs clase II Danazol, Intraconazole y fenofibrato, solamente en mezclas binarias, en cultivo celular de Caco-2 e in vivo en perros de raza Beagle. Por tanto, esta anterioridad D2 no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.
- 3.13 En relación a lo dictado en el examen de fondo respecto a D3:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D3                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:                                                                                                                                                                                                                                     | Preparación de una solución sólida amorfa (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16)                                                                                                                                                                                                   |
| (a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y, (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables; | Mezclar los principios activos (Celecoxib, Naproxeno, Itraconazol, Fenobibrato, Cinnarizina, Carbamazepina, Loperamida, Clotrimazol, Piroxicam o Felodipina), al 20% y polímeros al 80% (400g de principio activo en 2000g de composición). (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16) |
| (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;                                                                                                                                             | Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 110 a 170°C. (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16)                                                                                                                                                                                      |
| (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.                                              | Se obtiene solución sólida amorfa en matriz polimérica (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16)                                                                                                                                                                                      |

- 3.14 Respecto a que D3 define una preparación de una solución sólida amorfa (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16): D3 no cita textualmente “solución sólida amorfa” y no publica ni documenta el método ni las mediciones por DSC y XRD para comprobar una solución sólida amorfa.
- 3.15 En relación a que D3 define mezclar los principios activos (Celecoxib, Naproxeno, Itraconazol, Fenobibrato, Cinnarizina, Carbamazepina, Loperamida, Clotrimazol, Piroxicam o Felodipina), al 20% y polímeros al 80% (400g de principio activo en 2000g de composición) en Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16), la sección (a) de la reivindicación 1 según la presente invención hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D3. Adicionalmente en los 16 ejemplos citados por la SIC el porcentaje máximo de API es del 20%, y la presente invención define una tecnología probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D3, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en

la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros. La presente invención define una mezcla homogénea caracterizada porque la composición es la misma en toda la muestra, y también denominada disolución comprendida por un disolvente (polímero(s) fundido(s)) y uno o más solutos (por ejemplo ingrediente(s) activo(s)).

- 3.16 Respecto a la referencia del señor examinador que D3 define igualmente llevarlos a un extrusor a temperaturas de 110 a 170°C. (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16), a diferencia, la temperatura alcanzada en la presente invención debe ser la suficiente para obtener una fusión homogénea sin degradar el ingrediente activo. Las temperaturas empleadas en D3 en cada ejemplo no hacen referencia a la homogeneidad de la fusión.
- 3.17 Por último respecto a que según D3 se obtiene solución sólida amorfa en matriz polimérica (Col. 13 a 18, Ej. 1 a 16): D3 no cita textualmente “solución sólida amorfa” y no publica ni documenta el método ni las mediciones por DSC y XRD para comprobar una solución sólida amorfa.
- 3.18 Así como, se demuestra, esta anterioridad D3 no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.
- 3.19 Ahora bien, en relación a la comparación respecto a D4:

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Características esenciales | D4 |
|----------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:                                                                                                                                                                                                                                     | Preparación de una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).                                       |
| (a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y, (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables; | Mezclar el principio activo (10%, 30% o 50%) con Eudragit (90%, 70% o 50%). (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).     |
| (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;                                                                                                                                             | Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 150 o 187°C. (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).                          |
| (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.                                              | Enfriar en un baño de hielo para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7; Pág. 28, P2) |

- 3.20 Respecto a la primera referencia donde D4 define la preparación de una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7): D4 no cita textualmente “solución sólida amorfa”. D4 hace referencia a una solución sólida en los ejemplos 1, 2, y 4; y a una solución o dispersión sólida en el ejemplo 7. Adicionalmente, en P2 cita los análisis de DSC de los ejemplos 1 al 5, de acuerdo a esto, no es evidente que la solución sólida obtenida sea amorfa como la desarrollada en nuestra tecnología.
- 3.21 En relación a la referencia que D4 define mezclar el principio activo (10%, 30% o 50%) con Eudragit (90%, 70% o 50%). (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7): según la presente invención, la sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D4. La presente invención, por el contrario fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D4, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B

en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros. Aunque los ejemplos citados por en el examen de fondo muestran una composición de 20, 30 y 50% de API, las muestras son desarrolladas por un aparato afín para hot melt extrusion, el cual no se especifica en D4, ya que en el ejemplo 6 se cita el Haake Minilab como equipo para desarrollar los ejemplos, el cual es un equipo por lotes y en la presente invención se emplea extrusora doble husillo. Reiteramos el hecho que la presente invención define una mezcla homogénea caracterizada porque la composición es la misma en toda la muestra, y también denominada disolución comprendida por un disolvente (polímero(s) fundido(s)) y uno o más solutos (por ejemplo ingrediente(s) activo(s)).

- 3.22 Con base en la referencia que D4 define llevarlos a un extrusor a temperaturas de 150 o 187°C. (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7): En D4 las muestras son desarrolladas por un aparato afín para hot melt extrusion, el cual no se especifica y como se dijo atrás, en el ejemplo 6 se cita el Haake Minilab como equipo para desarrollar los ejemplos, el cual es un equipo por lotes y la presente se emplea extrusora doble husillo.
- 3.23 Por último, respecto a que D4 define el hecho de enfriar en un baño de hielo para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7; Pág. 28, P2): En el ejemplo 7 del documento D4 cita un baño de hielo para enfriar la mezcla después de fundir, pero no hay evidencia que después de este proceso de enfriamiento se obtenga una solución sólida amorfa, el ejemplo 7 de D4 hace referencia a una solución/dispersión sólida.
- 3.24 Por tanto, esta anterioridad D4 no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida

amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.

3.25 En relación a D5, se expone la tabla donde:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | D5                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:                                                                                                                                                                                                                                     | Preparación de una dispersión sólida amorfa                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (Pág. 1286, Sección 2.2.2).<br>Los resultados muestran que es una solución sólida amorfa<br>(Pág. 1287, Fig. 3)                                                                           |
| (a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y, (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables; | Mezclar el itraconazol (15%, 20%, 30%, 40% y 60%) con Soluplus (se entiende que el resto de la composición es el polímero).<br>(Pág. 1286, Sección 2.2.2).                                |
| (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;                                                                                                                                             | Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140 o 160°C<br>(Pág. 1286, Sección 2.2.2).                                                                                                      |
| (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.                                              | Enfriar a temperatura ambiente para obtener una solución sólida amorfa<br>(Pág. 1286, Sección 2.2.2).<br>Los resultados muestran que es una solución sólida amorfa<br>(Pág. 1287, Fig. 3) |

3.26 En la comparación con D5, el señor examinador define allí se expresa la preparación de una dispersión sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2) y que los resultados muestran que es una solución sólida amorfa (Pág. 1287, Fig. 3): Los resultados del documento D5 no evidencian que la dispersión sólida obtenida haya sido una dispersión sólida amorfa. La Figura 3 citada por SIC muestra nanocristales, con lo cual ya no se obtiene una dispersión sólida amorfa:

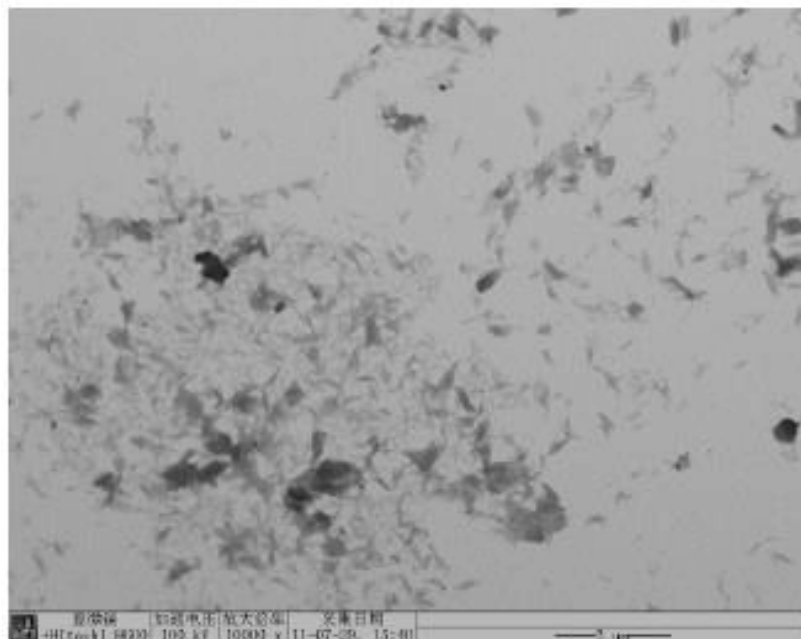


**Fig. 3.** TEM image of ITZ nanocrystals in the wet-milled nanosuspension. It was dropped on to film-coated copper grids and dried at room temperature.

En los resultados de D6 se describe una dispersión sólida, no una solución sólida amorfa como la desarrollada con base en a presente invención y define claramente D5 en la Pág., 1286 sección 2.2.2:

*“Preparation of solid dispersion: Solid dispersions containing ITZ and Soluplus were prepared by HME using a co-rotating twin-screw extruder TE-20 32:1 (Coperion Keya Co., China). Physical mixtures were carried forward by the kneading screw set at 200 rpm. The five temperature zones were set at 140, 160, 160, 160, and 160 °C separately from feeder to die. The extrudates were collected after cooling at ambient*

*temperature, milled using a laboratory cutting mill, and then sieved to exclude particles >380  $\mu$ m. The concentration of drug in the dispersions was 15%, 20%, 30%, 40%, and 60% (w/w)”*

- 3.27 El examinador define que D5 define el hecho de mezclar el itraconazol (15%, 20%, 30%, 40% y 60%) con Soluplus (se entiende que el resto de la composición es el polímero). (Pág. 1286, Sección 2.2.2): Las muestras desarrolladas en D5 son binarias con Soluplus, a diferencia, la presente invención define muestras ternarias empleando Soluplus y otros polímeros. La sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D5. La presente invención fue probada con composiciones del ingrediente activo, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros.
- 3.28 Con base en la apreciación comparativa que D5 define Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140 o 160°C (Pág. 1286, Sección 2.2.2): La temperatura alcanzada en nuestra tecnología debe ser la suficiente para obtener una fusión homogénea sin degradar el ingrediente activo. La temperatura empleada en D6 no hace referencia a la homogeneidad de la fusión. Enfriar a temperatura ambiente para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2). Los resultados muestran que es una solución sólida amorfa (Pág. 1287, Fig. 3): Los resultados del documento D5 no evidencian que la dispersión sólida obtenida haya sido una dispersión sólida amorfa. La Figura 3 citada por SIC muestra

nanocristales, con lo cual ya no se obtiene una dispersión sólida amorfa. En los resultados de D6 se describe una dispersión sólida, no una solución sólida amorfa como la desarrollada en nuestra tecnología. En los resultados de D5 se cita “... This showed that amorphous ITZ was formed in the solid dispersión...” Esta declaración es teóricamente incorrecta ya que no se puede formar un API amorfo en una dispersión sólida.

3.29 Así, D3 no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.

3.30 Por último, la comparación respecto a D6, el examinador define en la tabla que:

| Características esenciales                                                                                                                                                                                                                                                           | D6                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:                                                                                                                                                                                          | Preparación de una dispersión sólida amorfa (Título)                          |
| (a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 0,01% y 50% en peso de uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV; y, (ii) entre 50% y 99,99% en peso de uno o más polímeros | Mezclar el itraconazol con Soluplus (Relación 20:80). (Experimental methods). |
| hidrosolubles fisiológicamente aceptables;                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                               |
| (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor y hasta obtener una fusión homogénea y/o granulación;                                                                                                  | Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 160°C. (Experimental methods).      |
| (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica en una matriz polimérica.   | Obtener una solución sólida amorfa (DSC).                                     |

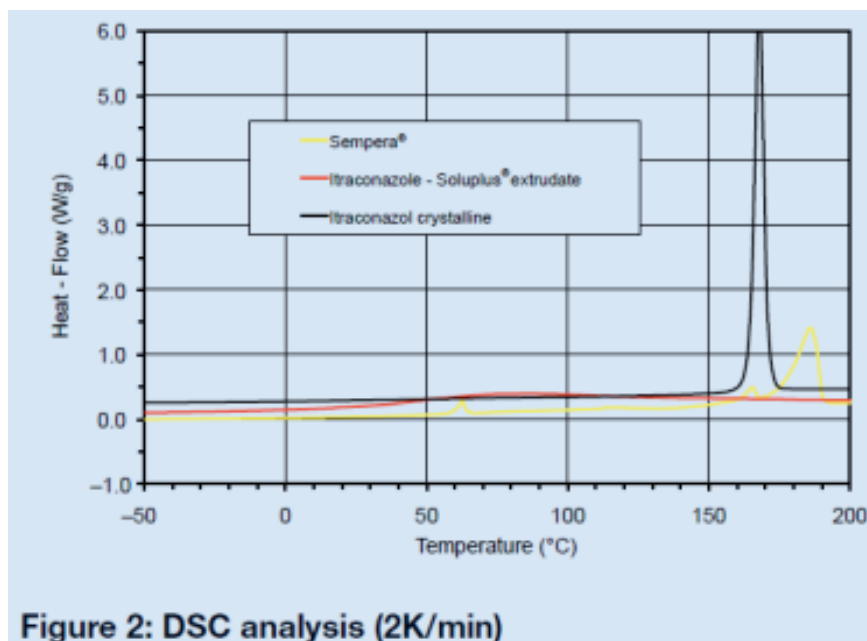
3.31 Inicia el señor examinador con que D6 define una preparación de una dispersión sólida amorfa (Título): El título de D6 hace referencia a solución sólida pero no hace referencia ni cita textualmente “solución sólida amorfa”, la cual fue la desarrollada

con base en la presente invención.

- 3.32 En relación a que define D6 el hecho de mezclar el itraconazol con Soluplus (Relación 20:80). (Experimental methods): Del método experimental de D6, se puede observar una composición baja de ingrediente activo del 20% y la presente invención fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D6, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros. D6 describe el desarrollo de muestras binarias con el polímero Soluplus o con Sempera. La presente invención se ilustran ejemplos ternarios con diferentes polímeros. La sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D6. Mezcla homogénea: caracterizada porque la composición es la misma en toda la muestra, y también denominada disolución comprendida por un disolvente (polímero(s) fundido(s)) y uno o más solutos (por ejemplo ingrediente(s) activo(s)).
- 3.33 El examinador define que D6 expresa el hecho de llevarlos a un extrusor a temperaturas de 160°C. (Experimental methods): La temperatura alcanzada en la presente invención debe ser la suficiente para obtener una fusión homogénea sin degradar el ingrediente activo. La temperatura empleada en D6 no hace referencia a la homogeneidad de la fusión. En D6 se ilustra y define con base en la figura 2 que:

*DSC: "The itraconazole-Soluplus® extrudate was amorphous and know to form solid solutions at a given concentration. Itraconazole in Sempera® seemed mainly*

*amorphous, but an interpretation of the DSC curves was impossible due to overlaid peaks from other excipients (Figure 2)”*



- 3.34 Finalmente, respecto a la comparación con D6 de obtener una solución sólida amorfa (DSC): Mención de "solid solution" en D6 es impreciso con el uso del término "solid solution", ver el archivo nombrado Solid Dispersions Definitions página 37, numeral 2.2.2. En la presente invención se desarrolló una solución sólida amorfa y D6 no cita textualmente “solución sólida amorfa”.
- 3.35 Así, los inventores reiteran que el objetivo del documento D6 no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.
- 3.36 En conclusión, se demuestra que la materia reivindicada define

una solución distinta a lo ilustrado en los documento D2 a D6 y no comprende la misma materia, por lo que frente a estas anterioridades la presente es novedosa y contempla novedad altura o nivel inventivo.

- 3.37 En ese sentido y para precisar aun más la invención se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que se ha modificado y redactado con caracterizaciones que lo diferencian aun más de la materia expuesta en los documento D2 a D6. Así las cosas, la Novedad y Altura Inventiva de la presente invención, tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio no está afectada por dichos documentos y se ha probado que estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NOVEDAD o ALTURA INVENTIVA de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.
- 3.38 Es de reiterar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este Despacho.
- 3.39 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea evaluada y la misma sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

#### **4. FUNDAMENTO DE DERECHO**

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 4.1 Artículo 45 y siguientes de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2 En las demás normas concordantes.

#### **5. ANEXOS.**

- 5.1 ANEXO 1. REIVINDICACIONES.

#### **6. NOTIFICACIONES**

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 120A N° 7-36 OF. 605 de esta ciudad de Bogotá.

Señor director,



---

**ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ**

**C.C. 51'975.664 de Bogotá**

**T.P.A. 83823 del C.S. de la J.**

## **REIVINDICACIONES**

1. Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos seleccionados de ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV, donde dicho método está **caracterizado porque** comprende:
  - (a) preparar una mezcla homogénea de
    - (i) entre 20,2% y 50% en peso de uno o más de dichos fármacos; y,
    - (ii) entre 50% y 80% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables;
  - (b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor de doble husillo y obtener una fusión homogénea y/o granulación;
  - (c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y,
  - (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento hasta conformar una solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica.
2. Una solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica **caracterizado porque** comprende una mezcla ternaria contenida en y delimitada en el diagrama ternario por el polígono con vértices 50:0:50; 50:50:0; 20.2:50:29.8; y 20.2:29.8:50 donde los valores corresponden al porcentaje de cada elemento de la mezcla y la primera coordenada al porcentaje del principio activo seleccionado de ingredientes farmacéuticos activos (API); la segunda coordenada corresponde al porcentaje del polímero, o mezcla de polímeros, con función de solubilización del principio

activo seleccionado; y la tercera coordenada corresponde al porcentaje del polímero, o mezcla de polímeros, con función de modificación de la acción de liberación del principio activo seleccionado.

3. Método para preparar una forma farmacéutica a partir de soluciones sólidas amorfas de fármacos **caracterizado porque** comprende proveer una solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica y (e) moler dicha solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica hasta obtener un material granular o pulverulento con un tamaño de partícula de hasta 180  $\mu\text{m}$ .
4. Método para preparar una forma farmacéutica a partir de soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 3, **caracterizado porque** el material pulverulento o granular obtenido en la etapa (e) de molienda, se mezcla con un fluido farmacéuticamente aceptable, hasta obtener una suspensión de solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica con un 55% en peso de sólidos y una viscosidad entre 1000 cP y 2500 cP.
5. Método para preparar una forma farmacéutica a partir de soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 4, **caracterizado porque** se llena una cápsula de gelatina blanda con dicha suspensión de solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica.
6. Método para preparar una forma farmacéutica a partir de soluciones sólidas amorfas de fármacos según la reivindicación 3, **caracterizado porque** se llena una cápsula de gelatina dura con dicho material pulverulento o granular de solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica de la etapa (e) de molienda.