

Anexo II –resultados *in vivo*

Resumen y conclusiones

Los datos experimentales de este Anexo demuestran que la formulación de la cápsula de cubierta blanda como se reivindica actualmente proporciona un AUC_{0-72} al menos 1.2 veces mayor que el AUC_{0-72} de una cantidad equivalente de calcifediol administrado como preparación líquida oral que contiene calcifediol, o mayor que cualquiera de las formulaciones probadas de la técnica anterior (D1 y D2). Los resultados se obtuvieron utilizando perros como sujetos. Los datos comparativos *in vivo* demuestran además, que las formulaciones de la técnica anterior ya no producen los mismos resultados.

Propósito

Con el fin de demostrar los efectos técnicos sorprendentes de reemplazar una cápsula dura (descrita en US 8501717, en adelante **D1**) con una cápsula blanda en una formulación como la que se reivindica actualmente, y también para demostrar los efectos técnicos sorprendentes en comparación con las cápsulas blandas de US 6893658 (en adelante **D2**), se midió el perfil de biodisponibilidad al administrar cada muestra a perros vivos.

Materiales y métodos

Se utilizaron perros Beagle hembras de 35 meses, con peso comprendido entre 18 y 21 kg, como sujetos de prueba.

Cada administración consistió en una administración de dosis única de una formulación que comprende calcifediol (0.266 mg), en donde las formulaciones fueron como se definen en la tabla a continuación. Se respetó un período mínimo de 6 semanas entre las administraciones. La obtención de muestras de sangre se realizó tras la administración a las 0, 1, 2, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 24 y 48 horas y 7 días.

Tabla 1. Composición de las muestras administradas

Muestra	Cubierta	Composición farmacéutica			
1 (como reivindicada)	Cápsula blanda ^a	Calcifediol	Mygliol ^b	EtOH	---
2 (Hidroferol [®])	---	Calcifediol	Mygliol ^b		α -Tocoferol ^c
3 (D1)	Cápsula dura	Calcifediol	Mygliol ^b	EtOH	BHT ^c
4 (D2)	Cápsula blanda ^d	Calcifediol	Mygliol ^b	EtOH	---

^a Cápsula blanda que comprende 64% de gelatina y 20% de glicerina.

^b Triglicérido caprílico/cáprico

^c Antioxidante

^d Cápsula blanda que comprende 22% de gelatina y 8.26% de glicerina.

Resulta importante mencionar que se han realizado pruebas para intentar reproducir las cápsulas blandas descritas en el ejemplo 1 de D2, pero sin éxito. Por esta razón, la muestra 4 deberá reconocerse como la mejor realización posible de D2 para comparación con la presente invención.

Resultados

Los resultados se enseñan en la Figura 1.

Se observó que mientras las muestras 2, 3 y 4 dan lugar a un perfil de calcifediol similar entre sí, la muestra 1 presenta claramente una concentración de calcifediol más alta que las demás.

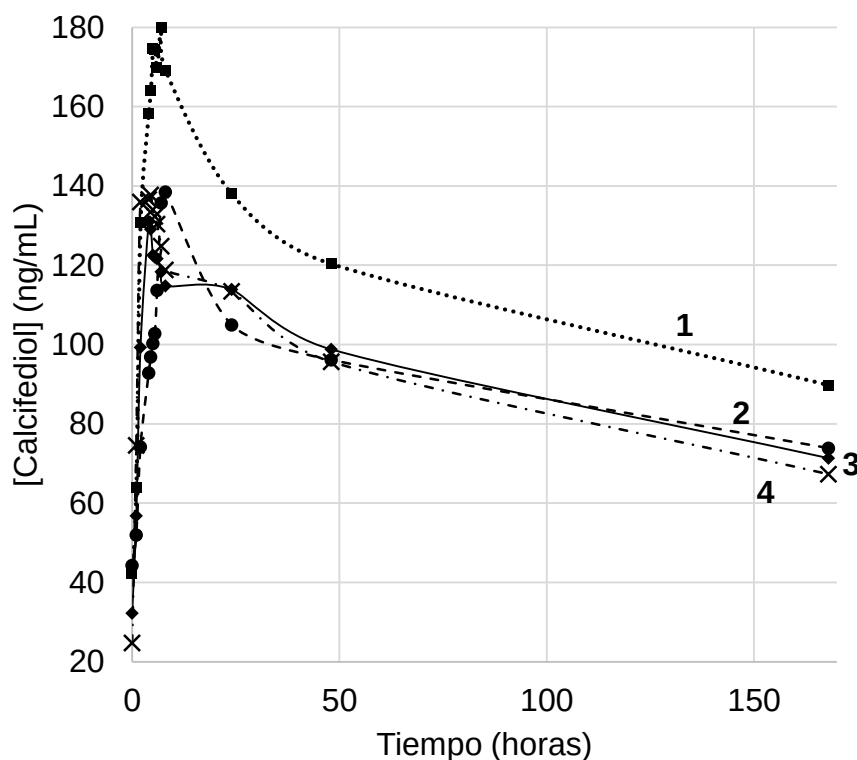


Figura 1. Perfiles de concentración de calcifediol determinados en muestras de sangre de perros, tras administración de cada una de las 4 muestras.

Al determinar el área bajo la curva (AUC) de los resultados anteriores, se concluye que la formulación de la muestra 1 es claramente superior, cuando se pretende proporcionar una formulación con biodisponibilidad mejorada de calcifediol: mientras el valor promedio de AUC obtenido para las muestras 2, 3 y 4 es de aproximadamente 15273, el valor de AUC obtenido para la muestra 1 es de aproximadamente 19288.

Por tanto, los resultados in vivo demuestran que, sorprendentemente, el AUC de la formulación reivindicada es al menos 1.2 veces mayor que el AUC obtenido para las formulaciones comparativas del estado de la técnica.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente NC2017/0004545

Solicitud de Patente de Invención Titulada: “CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CALCIFEDIOL, UN COMPONENTE OLEOSO Y UN DISOLVENTE ORGÁNICO, Y EN LA QUE DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CARECE DE CERAS”

Solicitante: FAES FARMA S.A.

Nuestra Ref.: P2017/000046

RESPUESTA AL OFICIO No. 12475, NOTIFICADO EL 17 DE OCTUBRE DE 2018
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486 en los siguientes términos:

1. En primer lugar, me permito presentar voluntariamente un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** y que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en el momento de radicar la solicitud. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 2;
- se limita la Reivindicación 1 según el alcance de la antigua Reivindicación 3;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 10 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 11 respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reclamada.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones en relación con el Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 1 no es concisa ya que no menciona las proporciones de cada uno de los auxiliares de formulación, lo que podría representar múltiples opciones de diferentes composiciones que no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 1 a 10 no están debidamente soportadas en el Capítulo Descriptivo porque de las definiciones de “*un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, un alcohol alquílico C₁₄-C₁₈, un alcohol alquenílico C₁₄-C₁₈, alcohol de lanolina y mezclas de los mismos*” y “*un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos*” se obtiene un gran número de composiciones, que no están ejemplificadas dentro del Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de los polvos para inhalación que han sido elaboradas o probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentados;
- la Reivindicación 12 no es clara por cuanto no se mencionan las condiciones de preparación, los agentes intervinientes especificados puntualmente o en las etapas claves del proceso.

b- i) En primer lugar me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente escrito. En particular, la Reivindicación 1 se limitó de tal forma que ahora contiene las limitaciones de la antigua Reivindicación 3, de tal suerte que en la Reivindicación 1 se definen las proporciones de la cubierta de cápsula blanda a saber: del 40 al 80% en peso de gelatina y del 10 al 50% en peso de plastificante. Además, se define el plastificante, el cual se selecciona del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, y mezclas de los mismos.

ii) Ahora bien, con respecto a las objeciones de soporte elevadas por el Examinador sobre las Reivindicaciones 1 a 10, en primer lugar, respetuosamente me permito llamar nuevamente la atención sobre las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1, de tal manera que ahora las alternativas para el disolvente orgánico solamente definen disolventes de tipo alcohol o glicol, por lo que es razonable esperar un comportamiento similar. Así, los datos experimentales de la presente solicitud son más que suficientes para

conseguir generalizar de manera razonable el componente oleoso y el disolvente orgánico tal como se encuentran reclamados.

No obstante y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar las composiciones reivindicadas, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Por lo tanto, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las composiciones que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo es **estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el **único alcance reivindicable posible**. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

Adicionalmente en este punto me permito señalar que el Examinador hace referencia tanto en el primer como en el segundo examen a *“restringir la solicitud a una razonable generalización los polvos para inhalación que han sido elaboradas o probadas”*, por lo cual la objeción en sí misma resulta poco clara y carece de sentido puesto que la materia reivindicada no corresponde a polvos para inhalación sino a cápsulas blandas.

En vista de lo anteriormente expuesto y en relación con las nuevas Reivindicaciones 1 a 10, considero que éstas cumplen con el requisito de concisión de acuerdo con las limitaciones realizadas a los componentes.

iii) Con respecto a la supuesta falta de claridad de la Reivindicación 11 (antigua Reivindicación 12), me permito señalar que el procedimiento reclamado se encuentra perfectamente descrito en el Capítulo Descriptivo, tal como se puede observar a continuación:

- “Las cápsulas blandas de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento de fabricación convencional conocido en la técnica para la preparación de cápsulas blandas (tal como se describe, por ejemplo, en Gurava reddy, R. *et al.*, *Int. J. Adv. Pharm. Gen. Res.*, 2013, 1, 20-29), tal como mediante un procedimiento de troquel rotativo.” (página 24).
- “Preferiblemente, se llevan a cabo simultáneamente las etapas c) y d), por ejemplo, mediante el uso de tecnología de troquel rotativo que empieza con la formación de dos películas plastificadas denominadas cintas a partir de la mezcla de la etapa b), se hace pasar cada cinta sobre un troquel y se sella a la otra cinta en el punto en el que los dos troqueles rotativos se encuentran mientras se rellenan con la mezcla de la etapa a). (página 26)
- “Finalmente, la etapa e) comprende secar la cápsula obtenida en la etapa previa, generalmente hasta aproximadamente el 6% de agua restante, por ejemplo en secadora de tambor y secadora de túnel (página 26).

Por tanto, queda claro que cualquier persona medianamente versada en la materia sabría, a partir del Capítulo Descriptivo tal y como se presentó, cómo llevar a cabo **las etapas claves del proceso** ya que éstas **están descritas** en el documento citado y **en el Capítulo Descriptivo**.

En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio y el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente están dirigidos a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la farmacia, las cuales están en total capacidad de comprender las etapas de un proceso de preparación de formas farmacéuticas, como cualquier libro de texto de tecnología farmacéutica lo enseña.

Teniendo en cuenta lo anterior, la objeción del Examinador de definir condiciones y etapas adicionales, o agentes intervinientes especificados, simplemente limita injustificadamente la protección a la que el solicitante tiene derecho. La materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar las etapas reivindicadas, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se

limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

En ese sentido, dado que las características esenciales del proceso se encuentran claramente definidas, no es necesario incluir características adicionales no esenciales, tales como condiciones específicas, dentro de la Reivindicación 10, puesto que esto solamente limitaría de manera injustificada la protección a la que el inventor tiene derecho.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Examinador con respecto a falta de claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

4. a- i) El Examinador considera que las patentes US8501717 (D1) y US4532126 (D3) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 11.

El Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1 y 2 porque divulga diferentes composiciones farmacéuticas que comprenden a) una fase lipofílica; b) uno o más surfactantes; c) un compuesto activo de vitamina D tal como calcifediol; y d) una fase hidrofílica, que se encuentra dentro de una forma de cápsula blanda de gelatina.

El Examinador argumenta que la diferencia entre las Reivindicaciones 1 y 2 y D1 consiste en la cubierta de la cápsula blanda y el plastificante. El Examinador sostiene que dicha diferencia no proporciona ningún efecto técnico.

Por lo anterior, el problema técnico planteado por el Examinador es: *¿cómo proporcionar formulaciones orales tipo cápsula de liberación inmediata, alternativas a las ya conocidas en el documento D1?* No obstante, el Examinador argumenta que D3 enseña cápsulas blandas de gelatina en un porcentaje de gelatina del 10-60% y un plastificante tipo sorbitol o glicerol en un porcentaje del 1-30%.

El Examinador concluye que la persona normalmente versada en la materia basándose en las cápsulas blandas que comprenden gelatina (10-60%) y un plastificante (1-30%), de D3, se habría visto motivado para adicionarlos en las formulaciones de D1, y llegaría así de manera obvia a las Reivindicaciones 1 y 2.

ii) En relación con mis argumentos presentados en respuesta al primer examen de fondo, el Examinador señala que tal como se encuentra reclamada la presente

invención no se pueden reconocer los auxiliares de formulación que hacen parte de la misma y por lo tanto se está haciendo el análisis con información insuficiente.

En cuanto al Anexo I, el Examinador indica que este no está presentando ninguna prueba que sustente una mejoría en la biodisponibilidad de las cápsulas de la invención frente a las de D1, porque no se trata de ensayos de biodisponibilidad en sangre, y porque las pruebas mostradas en el Anexo I puede que demuestren un número glóbulos de tamaño inferior de la presente invención, frente a las muestras 2 o 3, o que demuestren la formación de una emulsión turbia de la presente invención, en comparación con una solución transparente de las muestras 2 y 3, pero eso no significa *per se* una mejoría en biodisponibilidad de las cápsulas de la presente invención. Finalmente el Examinador insiste en que D1 enseña que las cápsulas pueden ser cápsulas blandas.

b- i) En primer lugar, me permito aclarar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una cápsula blanda que comprende: una cubierta de cápsula blanda que comprende del 40 al 80 % en peso de gelatina, del 10 al 50 % en peso de plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, y mezclas de los mismos; y una composición farmacéutica, en donde ahora el disolvente orgánico comprendido en dicha composición farmacéutica se ha limitado a un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.

ii) Ahora bien, en relación con los datos aportados en el Anexo I, los cuales según el Examinador no permiten demostrar una mejoría en el AUC u otro parámetro farmacocinético relevante, me permito anexar al presente escrito el Anexo II que contiene ensayos adicionales de biodisponibilidad en perros, los cuales demuestran que la presente invención permite resolver el problema de aumentar la biodisponibilidad de calcifediol *in vivo*, tal como se indica en el Capítulo Descriptivo. Tal como se puede observar en el Anexo II, se realizaron ensayos comparativos entre la cápsula dura de D1, las cápsulas blandas de D2 y la cápsula blanda de la presente invención, en donde se midió el perfil de biodisponibilidad al administrar cada muestra a perros vivos. Así, los resultados obtenidos con la muestra 1, que corresponde a la cápsula blanda de la presente invención, son claramente superiores con un valor promedio de AUC de aproximadamente 19288, mientras que las muestras 2, 3 y 4 dan un valor promedio de AUC de 15273. Es decir, el AUC de la formulación reclamada es al menos 1,2 veces mayor que el de las formulaciones comparativas del arte previo.

iii) Por otro lado, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador en el sentido que a pesar de que en el Anexo I se demuestra que en la presente invención se forman glóbulos de tamaño inferior, este fenómeno no significa una mejoría en la biodisponibilidad de las cápsulas de la invención. En la página 2 del Capítulo Descriptivo, se enseña que cuando los glóbulos son de tamaño inferior (micro o nanoemulsiones) la biodisponibilidad se ve aumentada: “Se ha mejorado la biodisponibilidad oral de algunos fármacos hidrófobos, tales como ciclosporina A (Gursoy, R. N., Benita, S., *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2004, 58, 173-182) usando sistemas autoemulsionantes de administración de fármaco (SEDDS, *self-emulsifying drug delivery systems*). Estos sistemas son mezclas isotrópicas de aceites, tensioactivos, disolventes y codisolventes/tensioactivos que forman rápida y espontáneamente emulsiones aceite fino en agua, microemulsiones o nanoemulsiones cuando se introducen en fases acuosas con agitación suave”.

Es decir, hay una relación directa entre tamaño de glóbulos y biodisponibilidad y por tanto las pruebas mostradas en el Anexo I, que demuestran glóbulos de tamaño inferior para la presente invención, demuestran el aumento en la biodisponibilidad.

iv) Finalmente, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, en el sentido de que D1 afecta el nivel inventivo de la presente invención porque divulga el empleo de cápsulas blandas, ya que como el mismo Examinador lo ha reconocido al reconocer la novedad de la presente invención, esta es una invención de selección y el hecho de que D1 enseñe capsulas blandas, entre muchas alternativas, no significa que D1 pudiera motivar a la persona medianamente versada en la materia a dar preferencia por dichas capsulas blandas con expectativas razonables de conseguir obtener una composición de calcifediol con biodisponibilidad mejorada. Como puede apreciarse del Anexo II, la formulación identificada como muestra 4, es de cápsula blanda y sin embargo, no resuelve el problema de la invención: no mejora la biodisponibilidad de calcifediol *in vivo*. Por lo tanto, los datos del Anexo II demuestran que, aún en el hipotético caso de que dicha persona versada en la materia fuera capaz de seleccionar capsulas blandas entre las muchas alternativas descritas en D1 con la expectativa razonable de conseguir llegar a una formulación capaz de mejorar la biodisponibilidad de calcifediol, no sabría qué composición de capsula blanda elegir. No hay nada en D1 ni en D3 solos o en combinación que pudiera sugerir o motivar a la persona medianamente versada en la materia a realizar dicha elección.

Contrario a lo que concluye el Examinador, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente las cápsulas blandas de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por el Examinador no divulgan, sugieren o enseñan cápsulas similares a las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”² (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues las formulaciones y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichas formulaciones.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las cápsulas blandas aquí reclamadas.

4. a- El Examinador señala que el título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no menciona al menos de manera general los componentes de la forma farmacéutica reclamada.

b- Al respecto, se modifica el título de la solicitud de la siguiente manera:

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, Secretaria de la Comunidad Andina, 2004. ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1

² Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

**“CÁPSULAS BLANDAS QUE COMPRENDEN UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE CALCIFEDIOL, UN
COMPONENTE OLEOSO Y UN DISOLVENTE ORGÁNICO, Y EN LA
QUE DICHA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA CARECE DE CERAS”**

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capitulo Reivindicatorio Modificado;
- Anexo II

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Cápsula blanda que comprende:
 - a) una cubierta de cápsula blanda; y
 - b) una composición farmacéutica, caracterizada en que la composición farmacéutica comprende:
 - calcifediol,
 - un componente oleoso seleccionado del grupo que consiste en un triglicérido de cadena media, miristato de isopropilo, un alcohol alquenílico C₁₄-C₁₈ y mezclas de los mismos, y
 - un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico y mezclas de los mismos;y en la que la cubierta de cápsula blanda encapsula la composición farmacéutica y en la que dicha composición farmacéutica carece de ceras, caracterizada además en que la cubierta de cápsula blanda comprende:
 - del 40 al 80% en peso de gelatina;
 - del 10 al 50% en peso de plastificante seleccionado del grupo que consiste en glicerol, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, triacetina, citrato de tributilo, citrato de trietilo, y mezclas de los mismos,expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de la cubierta de cápsula blanda.
2. Cápsula blanda según la Reivindicación 1, caracterizada en que la formulación farmacéutica comprende:
 - del 0,001 al 0,2% en peso de calcifediol,
 - del 80 al 99,9% en peso del componente oleoso, ydel 0,3 al 6% en peso del disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; expresándose las cantidades en peso con respecto al peso total de calcifediol, el componente oleoso y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable presentes en la composición farmacéutica.
3. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 2, caracterizada en que el componente oleoso es un triglicérido de cadena media, preferiblemente triglicérido caprílico/cáprico, y/o en la que el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, propilenglicol, polietilenglicol y mezclas de los mismos, preferiblemente etanol.

4. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que carece de tensioactivos.
5. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición farmacéutica comprende además calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizada en que la composición farmacéutica comprende además hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un ácido graso insaturado esencial, o mezclas de los mismos.
7. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizada en que la composición farmacéutica comprende además un bisfosfonato.
8. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizada en que la cubierta de cápsula blanda comprende además un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante farmacéuticamente aceptable.
9. Cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizada en que comprende desde 200 hasta 180000 UI de calcifediol.
10. Procedimiento para preparar una cápsula blanda según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por comprender:
 - a) preparar una mezcla que comprende calcifediol; el componente oleoso; y el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente calcio o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, hierro o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, vitamina B12, vitamina B9, ácido levomefólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un ácido graso insaturado esencial y/o un bisfosfonato;
 - b) preparar una mezcla que comprende gelatina; el plastificante; agua; y opcionalmente un agente opacificante farmacéuticamente aceptable y/o un agente colorante farmacéuticamente aceptable;
 - c) conformar una cubierta a partir de la mezcla de la etapa b);
 - d) rellenar la cubierta con la mezcla de la etapa a), y
 - e) secar la cápsula obtenida en la etapa d).
