

ANEXO C

MANUAL DE MODIFICADORES DE REOLOGIA

Uso práctico y aplicación

2. Polímeros Acrílicos Reticulados

Al igual que los productos incluidos en la sección anterior, este grupo de modificadores de la reología también se deriva del ácido acrílico. Pero, a diferencia de esos polímeros, estos productos son homopolímeros de alto peso molecular de ácido acrílico reticulados con un alil éter de pentaeritritol, un alil éter de sacarosa o un alil éter de propileno. La Figura 2.1 a continuación describe esquemáticamente estos polímeros acrílicos reticulados.

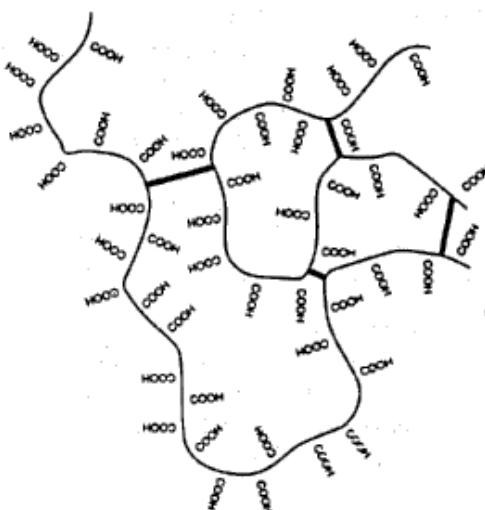


Figura 2.1

(Reimpreso de B.F. Goodrich Specialty Chemicals Technical Bulletin)

En estado seco, estos polímeros están en una configuración estrechamente enrollada. Cuando se dispersa en agua, se produce un ligero desenrollamiento de la molécula acompañado de un engrosamiento mínimo del sistema. La neutralización de los grupos de ácido carboxílico colgantes hace que la molécula se desenrolle y proporcione un engrosamiento dramático e instantáneo, así como otros efectos reológicos deseables, como el estrés de rendimiento (valor de rendimiento). Como normalmente se usa una concentración de 0.5% o menos, pueden clasificarse como modificadores reológicos de muy alta eficiencia.

<u>A. Áreas Recomendadas de Aplicación</u> 1. Farmacéutico 2. Cuidado personal 3. Hogar / Institucional	<u>C. Carga Iónica</u> Anionico
<u>B. Sistemas de disolventes recomendados</u>	<u>D. Características de compatibilidad /</u>

1. Agua	<u>estabilidad</u>
2. Mezclas de agua con disolventes orgánicos miscibles.	1. No recomendado para sistemas que contienen especies monoméricas, catiónicas. 2. Los productos son más efectivos en el rango de pH de 5 a 10, pero algunos también son útiles fuera de ese rango. 3. La mayoría de los productos son sensibles a la presencia de electrolitos disueltos. 4. Ciertos productos son adecuados para sistemas que contienen NaOCL

Nota de nomenclatura: estos productos se enumeran con el nombre "Carbomer" en la Farmacopea de los Estados Unidos / Formulario Nacional. Los grados de cuidado personal tienen el nombre INCI Carbomer para los productos CARBOPOL® y ACRITAMER® y "Acrilatos / acrilato de alquilo C10-30 Polímero cruzado" para los productos PEMULEN®.

E. Referencias útiles

1. "CARBOPOL® Los polímeros probados en productos farmacéuticos", B.F. Goodrich Specialty Chemicals Boletines Farmacéuticos # 1 a # 17.
2. "Engrosamiento y suspensión con espesantes de CARBOPOL", B.F. Goodrich Specialty Chemicals Boletín IT.

2. Polímeros acrílicos reticulados

Tabla 2.2a B.F. Goodrich Specialty Chemicals Cleveland, OH, EE. UU.

1. Grados Farmacéuticos					
Nombre comercial ¹	Viscosidad, mPas²	pH, (0.5% Soln)	Apariencia	Humedad, %	Características
Carbopol 910® NF	3,000-7000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Baja
Carbopol 934 NF	30,500-39,400	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta, Flujo Corto
Carbopol 934P NF	29,400-39,400	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta, Flujo Corto
Carbopol 940 NF	40,000-60,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Muy Alta, Flujo Muy Corto
Carbopol 941 NF	4,000-11,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Baja, Flujo Largo

Carbopol 971P NF	4,000-11,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Baja, Flujo Largo
Carbopol 974P NF	29,400-39,400	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta
Carbopol 980 NF	40,000-60,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Muy Alta, Flujo Muy Corto
Carbopol 981 NF	4,000-10,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Baja, Flujo Largo
Carbopol 1342 NF	9,500-26,500 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Media, Flujo Largo
Carbopol 1382 NF	25,000-45,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Media
Pemulen [®] TR-1 NF	Paso ⁶	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta
Pemulen TR-2 NF	Paso ⁶	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Baja
2. Grados de Cuidado Personal					
Carbopol 2984	45,000-80,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta
Carbopol 5984	25,000-45,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Viscosidad Alta
Carbopol ETD™ 2001	45,000-65,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Fácil de Dispersar, Viscosidad Alta
Carbopol ETD 2020	32,000-77,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Fácil de Dispersar, Viscosidad Alta
Carbopol ETD 2050	3,000-15,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Fácil de Dispersar, Viscosidad Baja
Carbopol Ultrez™ 10	45,000-65,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	2,0 max.	Fácil de Dispersar, Viscosidad Alta
Carbopol 643	7,000±2,500	8,0±0,3	Bronceado, Dispersión Opaca	50	Espíritus Minerales
Carbopol 645	7,000±2,500	8,0±0,3	Bronceado, Dispersión Opaca	50	Espíritus Minerales

Carbopol 647	7,000±2,500	8,0±0,3	Bronceado, Dispersión Opaca	50	Espíritus Minerales
Carbopol 653	7,000±2,500	6,5±0,3	Bronceado, Dispersión Opaca	50	Espíritus Minerales
Carbopol 655	7,000±2,500	6,5±0,3	Bronceado, Dispersión Opaca	50	Espíritus Minerales
Carbopol 681-XI	12,000±2,500	2,0-3,0	Dispersión Blanca	50	Espíritus Minerales
Carbopol 672	25,000-37,500	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Flujo Corto
Carbopol 674	5,000-13,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Baja, Flujo Largo
Carbopol 675	45,000-65,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Flujo Corto
Carbopol 676	45,000-80,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Muy Alta, Flujo Muy Corto
Carbopol 678	2,000-9,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Tolerancia Iónica, Flujo Largo
Carbopol 679	350-2500 ⁴	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Tolerancia Iónica, Flujo Largo
Carbopol 690	45,000-65,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Flujo Muy Corto
Carbopol 691	2,000-11,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Baja, Flujo Largo
Carbopol 694	40,000-80,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Flujo Corto
Carbopol 1610	8,000-27,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Media
Carbopol 1623	25,000-45,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta
Carbopol ETD 2623	30,000-60,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Este para Dispersar
Carbopol ETD 2690	45,000-60,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Este para Dispersar
Carbopol ETD 2691	8,000-17,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Baja, Este para Dispersar
Carbopol EZ-1	45,000-65,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Alta, Este para Dispersar
Carbopol EZ-2	50,000-70,000	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Viscosidad Muy Alta, Este para

					Dispersar
Pemulen 1621	2,000-12,000 ³	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Baja Viscosidad Alta
Pemulen 1622	2,000-12,000 ⁵	2,7-3,5	Polvo Blanco	< 3,0	Baja Viscosidad Alta

Notas para los datos del polímero acrílico entrecruzado B.F. Goodrich:

¹CARBOPOL está listado en la USP/NF como Carbomer. Este es también el nombre INCI.

² 0,5% de solución neutralizada. Medido utilizando Brookfield Modelo RV a 20 rpm y 25°C con el husillo apropiado.

³ 1,0% de solución neutralizada. Medido utilizando Brookfield Modelo RV a 20 rpm con el husillo apropiado.

⁴ 4.0% Solución neutralizada. Medido utilizando Brookfield Modelo RV a 20 rpm con el husillo apropiado.

⁵ 0,2% de solución neutralizada. Medido utilizando Brookfield Modelo RV a 20 rpm con el husillo apropiado.

⁶ Prueba de emulsión de Goodrich B.F.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2016/0001610
Recibo: 18-92131
Fecha: 04/12/2018

JUAN PABLO CONCHA DELGADO
CC: 80.416.654
Pago PSE No: 239345
CUS: 391901284

Patente PCT
FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,053,500	\$ 1,053,500
TOTAL					\$ 1,053,500

RHEOLOGY MODIFIERS HANDBOOK

Practical Use and Application

David B. Braun

Meyer R. Rosen

Interactive Consulting Inc.
East Norwich, New York

William Andrew Publishing

Norwich, New York, USA

2. Cross-linked Acrylic Polymers

Like the products included in the previous section, this group of rheology modifiers is also derived from acrylic acid. But, unlike those polymers, these products are high molecular weight homopolymers of acrylic acid cross-linked with an allyl ether of pentaerythritol, an allyl ether of sucrose or an allyl ether of propylene. Figure 2.1 below schematically depicts these cross-linked acrylic polymers.

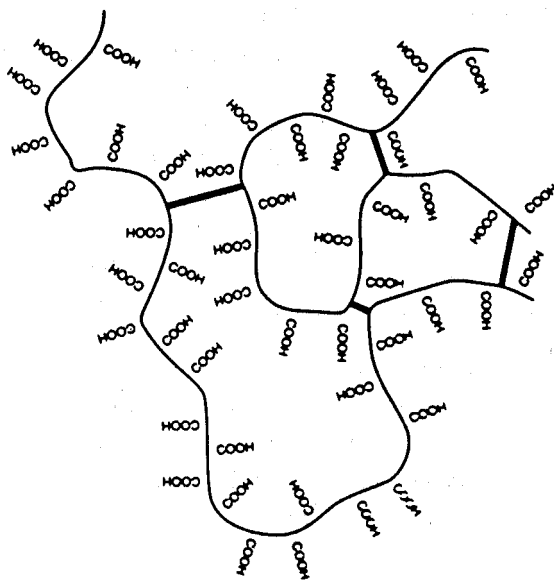


Figure 2.1

(Reprinted from B.F. Goodrich Specialty Chemicals Technical Bulletin)

In the dry state, these polymers are in a tightly coiled configuration. When dispersed in water, slight uncoiling of the molecule occurs accompanied by minimal thickening of the system. Neutralization of the pendant carboxylic acid groups causes the molecule to uncoil and provide dramatic and instantaneous thickening as well as other desirable rheological effects such as yield stress (yield value). Since a concentration of 0.5% or less is normally used, they can be classified as very high efficiency rheology modifiers.

<u>A. Recommended Application Areas</u> 1. Pharmaceutical 2. Personal Care 3. Household/Institutional	<u>C. Ionic Charge</u> Anionic
<u>B. Recommended Solvent Systems</u> 1. Water 2. Mixtures of water with water-miscible organic solvents	<u>D. Compatibility/Stability Characteristics</u> 1. Not recommended for systems containing monomeric, cationic species 2. Products are most effective in the pH range from 5-10 but a few are also useful outside that range 3. Most products are sensitive to the presence of dissolved electrolytes 4. Certain products are suitable for systems containing NaOCL

Nomenclature note: These products are listed under the name “Carbomer” in The United States Pharmacopoeia/National Formulary. Personal care grades have the INCI name Carbomer for CARBOPOL[®] and ACRITAMER[®] products and “Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer” for the PEMULEN[®] products.

E. Useful References

1. “CARBOPOL[®] The Proven Polymers in Pharmaceuticals”, B.F. Goodrich Specialty Chemicals Pharmaceutical Bulletins #1 thru #17.
2. “Thickening and Suspending with CARBOPOL Thickeners”, B.F. Goodrich Specialty Chemicals Bulletin IT.

2. Cross-linked Acrylic Polymers

**Table 2.2a B.F. Goodrich Specialty Chemicals
Cleveland, OH, USA**

1. Pharmaceutical Grades					
Trade Name¹	Viscosity, mPas²	pH, (0.5% Soln.)	Appearance	Moisture, %	Features
Carbopol 910 [®] NF	3,000-7,000 ³	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Low Viscosity
Carbopol 934 NF	30,500-39,400	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity, Short Flow
Carbopol 934P NF	29,400-39,400	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity, Short Flow
Carbopol 940 NF	40,000-60,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Very High Viscosity, Very Short Flow
Carbopol 941 NF	4,000-11,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Low Viscosity, Long Flow
Carbopol 971P NF	4,000-11,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Low Viscosity, Long Flow
Carbopol 974P NF	29,400-39,400	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity
Carbopol 980 NF	40,000-60,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Very High Viscosity, Very Short Flow
Carbopol 981 NF	4,000-10,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Low Viscosity, Long Flow
Carbopol 1342 NF	9,500-26,500 ³	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Medium Viscosity, Long Flow

Table 2.2a, continued

B.F. Goodrich Cross-linked Acrylic Polymers					
1. Pharmaceutical Grades (continued)					
Trade Name ¹	Viscosity, mPas ²	pH, (0.5% Soln.)	Appearance	Moisture, %	Features
Carbopol 1382 NF	25,000-45,000 ³	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Medium Viscosity
Pemulen [®] TR-1 NF	Pass ⁶	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity
Pemulen TR-2 NF	Pass ⁶	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Low Viscosity
2. Personal Care Grades					
Carbopol 2984	45,000-80,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity
Carbopol 5984	25,000-45,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	High Viscosity
Carbopol ETD [™] 2001	45,000-65,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Easy to Disperse, High Viscosity
Carbopol ETD 2020	32,000-77,000 ³	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Easy to Disperse, High Viscosity
Carbopol ETD 2050	3,000-15,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Easy to Disperse, Low Viscosity
Carbopol Ultrez [™] 10	45,000-65,000	2.7-3.5	White Powder	2.0 max.	Easy to Disperse, High Viscosity

Table 2.2a, continued

B.F. Goodrich Cross-linked Acrylic Polymers					
3. Industrial Grades					
Trade Name ¹	Viscosity mPas ²	pH, (0.5% Soln.)	Appearance	Solids, %	Solvent
Carbopol 643	7,000±2,500	8.0±0.3	Tan, Opaque Dispersion	50	Mineral Spirits
Carbopol 645	7,000±2,500	8.0±0.3	Tan, Opaque Dispersion	50	Mineral Spirits
Carbopol 647	7,000±2,500	8.0±0.3	Tan, Opaque Dispersion	50	Mineral Spirits
Carbopol 653	7,000±2,500	6.5±0.3	Tan, Opaque Dispersion	50	Mineral Spirits
Carbopol 655	7,000±2,500	6.5±0.3	Tan, Opaque Dispersion	50	Mineral Spirits
Carbopol 681-XI	12,000±2,500	2.0-3.0	White Dispersion	50	Mineral Spirits
Trade Name ¹	Viscosity, mPas ²	pH, (0.5% Soln.)	Appearance	Moisture, %	Features
Carbopol 672	25,000-37,500	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, Short Flow
Carbopol 674	5,000-13,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Low Viscosity, Long Flow
Carbopol 675	45,000-65,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, Short Flow
Carbopol 676	45,000-80,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Very High Viscosity, Very Short Flow
Carbopol 678	2,000-9,000 ³	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Ion Tolerance, Long Flow

Table 2.2a, continued

B.F. Goodrich Cross-linked Acrylic Polymers					
3. Industrial Grades					
Trade Name ¹	Viscosity, mPas ²	pH (0.5% Soln.)	Appearance	Moisture, %	Features
Carbopol 679	350-2500 ⁴	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Ion Tolerance, Long Flow
Carbopol 690	45,000-65,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, Very Short Flow
Carbopol 691	2,000-11,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Low Viscosity, Long Flow
Carbopol 694	40,000-80,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, Short Flow
Carbopol 1610	8,000-27,000 ³	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Medium Viscosity
Carbopol 1623	25,000-45,000 ³	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity
Carbopol ETD 2623	30,000-60,000 ³	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, East to Disperse
Carbopol ETD 2690	45,000-60,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Very High Viscosity, East to Disperse
Carbopol ETD 2691	8,000-17,000	2.7-3.5	White Powder	<3.0	Low Viscosity, East to Disperse

Table 2.2a, continued

B.F. Goodrich Cross-linked Acrylic Polymers					
3. Industrial Grades					
Trade Name	Viscosity mPas ²	pH (0.5%)	Appearance	Moisture, %	Features
Carbopol EZ-1	45,000-65,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	High Viscosity, East to Disperse
Carbopol EZ-2	50,000-70,000	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Very High Viscosity, East to Disperse
Pemulen 1621	2,000-12,000 ³	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Low High Viscosity
Pemulen 1622	2,000-12,000 ⁵	2.7-3.5	White Powder	< 3.0	Low High Viscosity

Notes for B.F. Goodrich Cross-linked Acrylic Polymer data:

¹ CARBOPOL is listed in The USP/NF as Carbomer. This is also the INCI name.

² 0.5% Solution neutralized. Measured using Brookfield Model RV @ 20 rpm and 25⁰ C with appropriate spindle.

³ 1.0% Solution neutralized. Measured using Brookfield Model RV @ 20 rpm with appropriate spindle.

⁴ 4.0% Solution neutralized. Measured using Brookfield Model RV @ 20 rpm with appropriate spindle.

⁵ 0.2% Solution neutralized. Measured using Brookfield Model RV @ 20 rpm with appropriate spindle.

⁶ B.F. Goodrich Emulsion Test.

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **NC2016/0001610**

Solicitud de Patente de Invención titulada: “*Formulaciones tópicas de Heparina*”

Solicitante: Troikaa Pharmaceuticals Limited

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 11316. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de las reivindicaciones 1,3 y 10

El examinador menciona que las reivindicaciones 1,3 y 10 no están sustentadas, ya que dentro de la memoria descriptiva sólo se desarrollaron formulaciones tópicas que comprenden la sal sódica de heparina sódica, etanol y dietilenglicol monoetil éter o tween 80 (mejoradores de penetración).

1.2 Descripción

El examinador menciona que la descripción no divulga la invención de manera suficiente para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutarla o reproducirla.

El examinador menciona que dentro de la memoria descriptiva sólo se prueba el efecto en la penetración transdérmica para las formulaciones que comprenden heparina (1000 UI/ml) incorporada en una matriz que comprende etanol (10%), glicerol (15%), agua (3,5%) y propilenglicol (c.s.p. 100%) (Ver tablas No. 1-2, formula 13).

1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que los documentos **D1** International Journal of Pharmaceutics, 82 (1992) "*Penetration enhancer effects on in vitro of heparin sodium percutaneous absorption salt*", el documento **D2** (WO2011138262) "*Topical pharmaceutical composition comprising heparin*" y el documento **D3** (Journal of Controlled Release 42) "*Effects of penetration enhancer on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin*", afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-12 de la solicitud en estudio.

En forma resumida el examinador argumenta lo siguiente con respecto a D1 y D2:

"El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque, divulga composiciones tópicas en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol (25%), propilenglicol (60%) y agua (10%) con mejorada penetración a través de la piel.(...)...La diferencia entre la formulación, definida en la reivindicación 1 y la formulación revelada en el documento D1, consiste en que la formulación reclamada comprende heparina sódica entre 50UI/ml a 2500UI/ml.

No se evidencia efecto técnico atribuible a la diferencia. La solicitud prueba que la penetración dérmica de heparina está asociada con los excipientes de formulación y sus proporciones (etanol, glicerol, agua, y propilenglicol)...(...)...Sin embargo, el documento D2 revela composiciones en forma de solución que comprenden heparina sódica, etanol, y polietilenglicol, en donde, la heparina está en una concentración de 2400UI/ml (página 12, ejemplo 2).

Además, es parte del conocimiento de la persona normalmente versada en la materia, que combinaciones de agua, ácidos grasos, alcoholes, glicoles y ésteres grasos presentan un efecto sinérgico aumentando el flujo transdermal, como por ejemplo propilenglicol/etanol y

agua/etanol, de acuerdo con lo divulgado en el documento "*Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals*".

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación de incluir en la formulación revelada en el documento D1 heparina sódica a una concentración de 2400 UI/ml de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud....(...)

- Con respecto al documento D3, el examinador menciona:

El documento D3 revela formulaciones que comprenden heparina de bajo peso molecular 0,2% (200 UI/ml) incorporada en una matriz que está conformada por etanol, agua, propilenglicol y un mejorador de la penetración dérmica; además revela, que las formulaciones que comprenden etanol/polietilenglicol y agua presentan una capacidad de penetración de heparina de 60 mg/ml, mientras que si a esa misma solución se le adiciona un mejorador de penetración, las concentraciones transdérmicas aumentan entre 80 a 100 mg/ml (Ver tabla 1 y 3).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la suficiente motivación de incluir en la formulación revelada en el documento D1, heparina sódica a una concentración de 200 UI/ml de acuerdo con lo divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

- Con relación a los argumentos presentados anteriormente, el examinador afirma:

El hecho de que el documento D1 no defina la función de etanol y propilenglicol (>20%) como mejoradores de la penetración de heparina, no significa que el etanol y el propilenglicol (>20%) no pueda ejercer la misma función en la formulación revelada en el documento D1, más cuando este documento ejemplifica formulaciones con etanol al 25% y propilenglicol al 60% (Tabla No. 2) cabe aclarar que si bien es posible definir una invención a través de características funcionales no es menos cierto, que el no hacerlo no le resta efecto técnico a la invención.

1.4 Modificación a una solicitud en trámite

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un pliego reivindicatorio modificado, el cual está totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

En particular, la reivindicación 1 se modificó de la siguiente manera:

"Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprende:

50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina;

30% v/v de proporción de agua o menos;

10 a 20 % v/v de un alcohol de cadena inferior; seleccionado de alcohol(s) con una longitud de cadena de carbono que varía desde C1 hasta C5 o mezclas de los mismos; y

más del 45% v/v de un vehículo miscible en agua seleccionado del grupo que consiste de propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos".

Es importante mencionar que las reivindicaciones no necesitan limitarse solamente a los ejemplos. Los ejemplos son meramente representativos de la invención reclamada. Respetuosamente, se aclara a su Despacho que no es necesario suministrar estudios para cada una de las modalidades reclamadas. Los rangos que se proporcionan en la presente solicitud están debidamente sustentados en los ejemplos.

Tal como se menciona en la Guía¹ para examen de solicitudes de patente, en la página 91:

"En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención....(...)..."

¹ Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, 2012, Superintendencia de Industria y Comercio.

De lo anterior es claro, que las reivindicaciones no deben de limitarse solamente a lo de los ejemplos, pues los mismos son ilustrativos de la mejor manera de llevar a cabo la invención.

En virtud de la modificación efectuada al pliego reivindicatorio, es claro que las reivindicaciones no necesitan ser limitadas solamente a los ejemplos de la invención.

1.5 Argumentos en favor del nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto a D1, D2 y D3

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, los documentos D1, D2 y D3 no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos, teniendo en cuenta lo siguiente:

Como se mencionó anteriormente se presenta modificación al pliego reivindicatorio.

Teniendo en cuenta el pliego reivindicatorio modificado se procede a analizar los documentos **D1**, **D2** y **D3** con respecto a la presente invención.

El documento **D1** (International Journal of Pharmaceutics, 82 (1992) *"Penetration enhancer effects on in vitro of heparin sodium percutaneous absorption salt"*

El documento D1 describe un estudio del efecto sobre la absorción percutánea in vitro de sal sódica de heparina. Los potenciadores de penetración utilizados en dicho estudio son azona, N-metilpirrolidona, propilenglicol (PG) y ácido oleico. Del resumen del artículo se desprende que los autores de D1 han concluido a favor de la N-metilpirrolidona y la azona sobre otros potenciadores de la penetración. Al comienzo, se debe tener en cuenta que los autores del documento **D1**, la técnica anterior más cercana, han descrito solo una concentración única de sal de heparina (1 mg/ml) y no describen ni enseñan cómo llegar a

una formulación en solución de alta concentración de sal de heparina y mucho menos 50 a 2500 UI/ml de concentración de sal de heparina.

Además, como se discutió en la respuesta a la acción oficial anterior, el solicitante presentó cómo los componentes esenciales de la presente invención son diferentes de los utilizados en las técnicas anteriores citadas, por lo tanto, no es obvio que un experto en la materia llegue a las formulaciones reclamadas en la presente solicitud incluso después de considerar la referencia **D1** sola o en combinación con la(s) técnica(s) citada(s).

Debe observarse que **D1** describe el uso de etanol como solubilizante para Azona y, por lo tanto, en **D1**, el etanol se usa SOLAMENTE en las formulaciones que contienen Azona. (Por favor, ver la página 173, columna izquierda, líneas 13-15). Además, los autores del documento **D1** van un paso adelante para evaluar categóricamente el efecto del etanol sobre la penetración transdérmica de la sal de heparina y concluyen explícitamente lo siguiente: **“No se encontró que el flujo de heparina de esta última solución (agua:etanol) difiera significativamente de aquel determinado de la solución acuosa”** (Ver página 173, columna izquierda, líneas 15-21).

Con respecto al uso de etanol, las siguientes formulaciones descritas en la Tabla 2 (página 174) del documento **D1** y los resultados del flujo, refuerzan los puntos mencionados anteriormente:

Listado	PG	Azona	Etanol	H ₂ O	Flujo + S.D.
3a	20	5	55	20	0.163 + 0.011
4a	40	5	45	10	0.096 + 0.006
5a	60	5	25	10	0.086 + 0.027

Al comparar las formulaciones anteriores, queda claro que el documento **D1** enseña que en estas formulaciones de heparina, cuando el % de alcohol aumenta, también aumenta el flujo transdérmico de heparina a través de la piel. Por lo tanto, un experto en la materia nunca esperaría una mejor penetración transdérmica con una menor proporción de alcohol (etanol).

En marcado contraste, las formulaciones de la presente invención reclamadas en las reivindicaciones enmendadas, usan alcohol de cadena inferior (etanol) en el rango de 10 a 20% solamente. Por lo tanto, yendo en contra de las enseñanzas de **D1**, las presentes

formulaciones proporcionan sorprendentemente una excelente penetración transdérmica al usar alcohol (como el etanol) en el rango de 10 a 20 %v/v SOLAMENTE.

Además, la siguiente declaración en la página 174 de **D1** es importante:

“Dado que la incorporación de PG influye sinérgicamente en la efectividad de Azona, preparamos un 5% de Azona que contiene varios porcentajes de PG (20, 40, 60 - formulaciones 3ª, 4ª y 5ª en la tabla anterior). Como se puede ver en la Fig. 1, se observó un efecto sinérgico solo para la solución que contiene 20% de PG; otros ya han observado una concentración óptima de PG para aumentar la eficacia de Azona (Pribrosky et al 1987). Probablemente, una concentración de PG superior al 20% produce una disminución de la actividad termodinámica y no favorece la partición de la heparina en la piel. En cualquier caso, el efecto sinérgico de PG no fue pronunciado como se esperaba sobre la base de los datos obtenidos con la técnica de tratamiento previo.”

Lo anterior establece claramente que, siguiendo el conocimiento general común, la referencia **D1** recomienda utilizar PG en una proporción de hasta el 20% solamente. Continúa hasta establecer y demostrar explícitamente que, más allá del 20%, el uso de PG reducirá la partición de la heparina en la piel. Esto se puede ver en la tabla 2 del documento **D1**, en la que el flujo de todas las formulaciones con propilenglicol en una proporción superior al 20% es constantemente pobre.

El solicitante presenta respetuosamente una lista de fórmulas que indican las enseñanzas de **D1** con respecto al uso de PG:

Listado	PG	Azona	Etanol	H ₂ O	Flujo + S.D.
1a	-	-	-	100	0.034 + 0.010
8a	20	-	-	80	0.039 + 0.007
9a	40	-	-	60	0.032 + 0.015

La mera lectura de los resultados de las formulaciones anteriores muestra que los autores de **D1** han demostrado que cuando la proporción de PG aumenta más del 20% (novena (9) formulación), el flujo transdérmico de heparina comienza a descender a un nivel **incluso más bajo que el de la composición que contiene 100% de agua**. Esto desalienta a una persona experta en la técnica a contemplar formulaciones con una proporción de alcohol inferior al 25% y PG superior al 20%. Lo anterior además deja en claro que la 5ª

formulación en la que se describe PG en una proporción del 60%, el aumento en el flujo se debe al uso de otro potenciador de la penetración - Azona.

Por lo tanto, si se siguen las enseñanzas del documento **D1**, para mejorar la penetración del medicamento, un experto en la técnica nunca intentará usar PG en una proporción mayor al 20% cuando además el mejorador de la penetración adicional, como Azona, es simplemente un ingrediente opcional. Mientras que, los presentes inventores han adoptado un camino diametralmente opuesto a **D1** y lo más sorprendente es que proporcionaron una excelente penetración transdérmica a pesar del uso de una proporción muy alta (no menos del 45% - vea las páginas 12 a 14 de la presente solicitud) de solvente no volátil tales como PG.

Lo anterior establece que todo el sistema vehículo/solvente previsto por los inventores de la presente solicitud está totalmente en contra de las enseñanzas explícitas del documento **D1**.

Con respecto al comentario del examinador de que la formulación enumerada 5a (que revela el uso de 60% de PG, 5% de azona, 25% de etanol y 10% de H₂O) ha demostrado aumentar el flujo transdérmico sobre las formulaciones que contienen 100% de agua, el solicitante respetuosamente sostiene que además de lo que se ha presentado en una respuesta a la acción oficial anterior, se debe tener en cuenta que las reivindicaciones enmendadas limitan **el uso de alcohol de cadena inferior (etanol) solo de 10 a 20%**.

Por lo tanto, no es obvio que una persona experta en la técnica llegue a la presente invención en vista de **D1** considerado solo o en combinación entre sí.

El documento **D2** (WO2011138262) (2011) "*Topical pharmaceutical composition comprising heparin*"

En la anterior respuesta el solicitante ha presentado argumentos con respecto al documento **D2** y se presentó que, si bien el documento **D2** revela soluciones de alta concentración (2400 UI/ml) de heparina, la ruta adoptada por los inventores de **D2** es completamente diferente al de la presente invención. Adicionalmente, como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio modificado.

Dicha referencia ha recomendado el uso de un ingrediente específico éster de polioxialquileno de un ácido graso hidroxilo [Un agente tensioactivo no iónico, como los

ésteres de polioxietileno del ácido 12-hidroxiestearico (Solutol HS 15)] Más aún a pesar del uso de potenciador de la penetración, la proporción de alcohol (etanol o isopropanol) utilizado en la formulación del documento **D2** es más del 20% (véase la tabla a continuación). En contraste, la presente invención cubierta en las reivindicaciones enmendadas limita el uso de alcohol de cadena inferior solo de 10 a 20%.

Ingredientes	Solución A (Ejemplo 2)	Solución B (Ejemplo 3)	Solución C (Ejemplo 4)
Heparina sódica	2400 IU/ml	2400 IU/ml	2400 IU/ml
Estearato de Hidroxi Macrogol 15	65 gm (10%)	65 gm (10%)	65 gm (10%)
96% de etanol	140 ml (21.5%)	-	-
Isopropanol	-	140 ml (21.5%)	-
Solución tampón	29 ml (4.5 %)	29 ml (4.5 %)	29 ml (4.5 %)
Agua	q.s. 650 ml (~66 % v/v)	q.s. 650 ml (~68 % v/v)	q.s. 650 ml (~84 % v/v)
Viscosidad (25°C)	3.81 mPa.s	4.43 mPa.s	2.09 mPa.s

Lo siguiente se debe señalar de la tabla anterior:

- El documento **D2** enseña el uso del éster de polioxialquileno de un ácido graso hidroxilo (por ejemplo, el estearato de hidroxi Macrogol 15) como un ingrediente esencial.
- Los resultados descritos en la tabla 1 del documento **D2** establecen que en las formulaciones de **D2**, la presencia de alcohol (ya sea etanol o isopropanol) no es obligatoria ya que las soluciones B y C funcionan de manera similar a la Solución A (vea la línea 13-14 en la página 14 de **D2**)
- Además, en el caso de que se use alcohol en la formulación, la proporción de la misma será superior al 20%.
- La proporción de agua utilizada en la formulación de **D2** es muy superior al 50%, lo que hace que las formulaciones sean predominantemente acuosas.
- Esta viscosidad de las formulaciones de **D2** está en el rango de 2 a 5 mPa.s a 25°C

En contraste, las formulaciones de la presente invención más sorprendentemente proporcionan soluciones tópicas mejoradas de sal de heparina que van en contra de las enseñanzas del documento **D2** al limitar el uso de agua a una proporción de 10 a 30% y el alcohol de cadena inferior a 10 a 20% solamente.

Lo anterior deja claro que, basándose en las enseñanzas del documento **D2**, un experto en la materia no puede llegar a las formulaciones de la presente invención. Por lo tanto, en vista del documento **D2** considerado solo o en combinación con cualquier otra técnica anterior, las formulaciones de la presente solicitud no son obvias.

El documento **D3** (Journal of Controlled Release 42) (1996) "*Effects of penetration enhancer on in vitro percutaneous absorption of low molecular weight heparin through human skin*",

El documento **D3**, analiza un estudio in vitro sobre la penetración de formulaciones tópicas de sal de LMWH (heparina de bajo peso molecular) a través de la piel humana, es de notar que el objetivo de los autores de dicha referencia es evaluar el efecto del uso de tres potenciadores específicos de la penetración, a saber, Laurocapram, 1,8 Cineole y Nerolidol en la formulación de gel de Sal de Sodio de LMWH.

Es pertinente señalar que aunque aboga por la ventaja de la administración tópica de heparina sobre las rutas inyectables, los autores de dicha referencia están comprometidos con el uso de formulaciones acuosas de gel. En ninguna parte del documento **D3**, se menciona la posibilidad de lograr una mejor penetración a través de soluciones. Además, la concentración de sal de heparina utilizada en las formulaciones del documento **D3** es SOLAMENTE del 0,2% p/v.

Es pertinente señalar que en todas las formulaciones descritas y demostradas en el documento **D3**, la cantidad de propilenglicol (un disolvente no volátil) utilizada es siempre menor que la cantidad de agua utilizada (por favor, ver la página 291, tabla 1). Además, el solicitante sostiene respetuosamente que la viscosidad del gel acuoso Carbomer 439 (1.5%) utilizado en las formulaciones de **D3** es conocida y cae en el rango de alrededor de 30,500 - 39,400 mPaS (= Cps). (Ver Anexo C).

En contraste, las formulaciones de la presente invención están en forma de soluciones con una viscosidad mucho más baja (que varía de 10 a 50 Cps) en comparación con las formulaciones de gel y una concentración mucho mayor de 50 a 2500 UI/ml (lo que viene a estar en el rango de 0.022 a 1.46% p/v). La composición de la presente invención se diseña de manera tal que la proporción de disolvente miscible con agua (tal como propilenglicol y

similares) sea mayor que la del agua utilizada en la formulación. (Menos o igual a 30% v/v). Sin embargo, lo más sorprendente es que las formulaciones de la presente invención proporcionaron una mejor penetración transdérmica y un efecto terapéutico en comparación con las formulaciones de gel disponibles en el mercado. (Por favor, ver Tabla 2, página 15 y Tabla 4 página 17 de las solicitudes presentadas).

Lo que está más en línea con el conocimiento general común y con las enseñanzas del documento **D1**, los autores del documento **D3** han continuado usando PG en una proporción del 20% solamente. Incluso la proporción de alcohol utilizada por los autores de **D3** para preparar un 0.2% p/v de heparina es del 40%. En contraste, la presente invención llega a la formulación tópica de sal de heparina en el intervalo de 50 a 2500 UI/ml al limitar el uso de alcohol en el intervalo de 10 a 20% de alcohol de cadena inferior. Por lo tanto, el documento **D3** considerado solo o en combinación con cualquiera de las técnicas anteriores citadas, no llevaría a uno a llegar a la formulación actual.

Lo anterior establece claramente que en **D3** considerado solo o en combinación con **D1** y/o **D2**, no hay motivación ni enseñanza para que una persona experta en la técnica desarrolle en primer lugar las formulaciones de la presente invención que hayan adoptado el camino desalentado por dichas referencias.

En la siguiente tabla que resume las características clave de la presente invención.

Características clave de la presente invención.	D1	D2	D3
Tipo de formulación - Solución (Viscosidad 10 a 50 Cps)	Solución	Solución (Viscosidad 2-5 CPS)	Gel
Alta concentración de sal de heparina (50 a 2500 UI / ml)	No	2400 IU/ml solamente	0.2% p/p solamente
Surfactante utilizado SOLAMENTE como ingrediente opcional	No	No	Sí
Uso de alcohol en una proporción de 10 a 20% como ingrediente	No	No	No. (Todos los

esencial			ejemplos usan 40% de alcohol)
Uso de solventes no volátiles tales como PG en una proporción mayor que la proporción de agua utilizada	Sí *	No	No

*Sin embargo, estas formulaciones con una proporción de propilenglicol > 20% se demuestran y se considera que tienen una penetración transdérmica deficiente. Lo que es más el documento **D1**, establece explícitamente que más del 20% del uso de propilenglicol, no favorece la partición de la heparina en la piel.

En este orden de ideas, tenemos que el nuevo pliego reivindicatorio que se presente no solamente cumple con el requisito de novedad como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá
T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 11 reivindicaciones
 - Pago de examen de patentabilidad.
 - Anexo C "Rheology modifiers handbook
 - Traducción en español del anexo C

SOLICITUD DE PATENTE NO. NC2016/0001610
REIVINDICACIONES MODIFICADAS-DICIEMBRE 2018

1. Una formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprende:

50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina;

30% v/v de proporción de agua o menos;

10 a 20 % v/v de un alcohol de cadena inferior; seleccionado de alcohol(s) con una longitud de cadena de carbono que varía desde C1 hasta C5 o mezclas de los mismos; y

más del 45% v/v de un vehículo miscible en agua seleccionado del grupo que consiste de propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos.

2. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la cantidad de agua es 25 % v/v de la formulación o menos.

3. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el vehículo miscible en agua es propilenglicol.

4. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el vehículo miscible en agua es una combinación de propilenglicol y glicerol.

5. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de agua es menor de la cantidad de vehículo miscible en agua de la formulación.

6. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la viscosidad de las formulaciones está en el rango de 10 a 50 mPa s, cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

7. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la viscosidad de las formulaciones está en el rango de 25 a 40 mPa s, cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

8. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende mejoradores de penetración adicionales.

9. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 8, en donde los mejoradores de penetración adicionales se seleccionan de ácidos grasos, surfactantes, azonas, amidas, ésteres, éteres, sales biliares, polioles, o agentes que forman complejo y mezclas de los mismos.

10. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de conservantes, estabilizantes, antioxidantes,

humectantes, agentes de coloración o perfumes, y mezclas de los mismos.

11. La formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las formulaciones están en la forma de solución.