

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL
EXAMEN DE FONDO OFICIO 8814 – EXPEDIENTE 16 04625

1. Un comprimido monocapa que comprende una mezcla de:
 - 5 - gránulos que comprenden isoniazida, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un aglutinante de granulación seleccionado entre povidona, polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado o mezclas de estos;
 - rifampicina en forma de polvo,
 - 10 - excipientes extragranulares que comprenden un disgregante seleccionado entre croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa poco sustituida, ácido algínico o mezclas de estos,en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 0,075 mm y 0,5 mm.
- 15 2. El comprimido según la reivindicación 1 en el que los gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 0,075 y 0,422 mm.
3. El comprimido según la reivindicación 1 o 2 en el que la masa está entre 850 mg y 1.100 mg.
- 20 4. El comprimido según las reivindicaciones 1 a 3 que comprende 75 mg de isoniazida, 400 mg de pirazinamida, 275 mg de hidrocloreto de etambutol y 150 mg de rifampicina.
5. El comprimido según las reivindicaciones 1 a 4 que comprende de 0,1 a 2% p/p de aglutinante de granulación.
- 25 6. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que los excipientes extragranulares comprenden además un diluyente seleccionado entre celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, fosfato de dicalcio y mezclas de estos.
7. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que los excipientes extragranulares comprenden además un antioxidante seleccionado entre ascorbato de sodio, 2,6-di-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT), ácido cítrico, tocoferol, metabisulfito de sodio o mezclas de estos.
- 30 8. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que los excipientes extragranulares comprenden además un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, estearato de cinc, behanato de glicerilo y mezclas de estos.
- 35 9. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que los excipientes extragranulares comprenden además un agente saporífero, un colorante, o mezclas de éstos.

10. El comprimido según las reivindicaciones 1 a 9 caracterizado porque comprende de 10 a 17% p/p de excipientes extragranulares.
11. El comprimido según las reivindicaciones 8 y 10 caracterizado porque comprende de 0,1 a 2% p/p de lubricante.
- 5 12. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 10 caracterizado porque comprende de 0,1 a 2% p/p de antioxidante.
13. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 10 caracterizado porque comprende de 6 a 12% p/p de diluyente.
14. El comprimido según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13 caracterizado porque comprende de 2 a 6% p/p de disgregante.
- 10 15. El comprimido según las reivindicaciones 1 a 14 caracterizado porque el comprimido carece de tensioactivo.
16. El comprimido según las reivindicaciones 1 a 15 caracterizado porque el comprimido comprende además un recubrimiento de película seleccionado del grupo que consiste en talco, óxido de hierro amarillo, lecitina de soja, laca de aluminio FD&C Azul #2/carmín de índigo, polivinil alcohol, dióxido de titanio y carmín.
- 15 17. El comprimido según la reivindicación 16 en donde la masa está entre 850 mg y 1.150 mg.
- 20 18. El comprimido según la reivindicación 16 ó 17 caracterizado porque el comprimido comprende menos de 5% en peso de impurezas totales respecto al peso del comprimido recubierto después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa.
19. El comprimido según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18 caracterizado porque el comprimido comprende menos de 1% en peso de aducto 3-formil-rifampicina-isoniazida que responde a la fórmula general (I) respecto al peso del comprimido recubierto después de que se haya envejecido durante 2 meses a 40 °C y 75% de humedad relativa.
- 25 20. Un proceso para la preparación de un comprimido monocapa que contiene una mezcla de gránulos que comprenden isoniazida, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un aglutinante de granulación seleccionado del grupo que consiste en povidona, polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado o mezclas de estos; rifampicina en forma de polvo, excipientes extragranulares que comprenden un disgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa poco sustituida, ácido algínico o mezclas de estos, , en donde todos los gránulos tienen un tamaño de partícula entre 0,075 mm y 0,5 mm; caracterizado porque comprende una etapa de a) granulación húmeda de isoniazida, pirazinamida y etambutol con una disolución acuosa de un aglutinante
- 30
- 35

de granulación seleccionado del grupo que consiste en povidona, polivinil alcohol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado o mezclas de estos para obtener gránulos.

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

Re.: Expediente No. **16 046255**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional para:
**“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA,
ETAMBUTOL AND PIRAZINAMIDA AND MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA
MISMA”** (nuevo título)
Solicitante: **SANOFI**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **8814** notificado el **15 de junio de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificaciones a la solicitud

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, en esta oportunidad se presenta a consideración un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones y un nuevo título para la solicitud, los cuales han sido modificados de la siguientes forma:

- Se modificó la reivindicación 1 sustituyendo la expresión *"en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que es menor a 0,599 mm"* por la expresión *"en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 0,075 mm y 0,5 mm"*. El soporte para dicha modificación se encuentra la página 4, líneas 23 a 28 de solicitud como se presentó originalmente.
- La reivindicación 2 no se presenta en esta oportunidad.
- Se modificó la reivindicación 3 sustituyendo la expresión *"en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula menor a 0,422 mm"* por la expresión *"en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 0,075 mm y 0,422 mm"*.
- Se modificó la reivindicación 4 sustituyendo la expresión *"en el que la masa es menor a 1 100 mg"* por la expresión *"en el que la masa está entre 850 mg y 1.100 mg"*. El soporte de dicha modificación puede encontrarse en la página 4, líneas 3 y 4 de la solicitud como se presentó originalmente.
- La reivindicación 7 ha sido dividida en 4 reivindicaciones dependientes (reivindicaciones 6, 7, 8 y 9), como sigue: la reivindicación 6 del nuevo pliego

reivindicatorio especifica los posibles excipientes extragranulares que puede comprender la invención, la reivindicación 7 especifica los posibles antioxidantes, la reivindicación 8 especifica los posibles lubricantes y la reivindicación 9 especifica que la invención además puede comprender agentes saporíferos, colorantes o mezclas de los mismos.

- Se modificó la reivindicación 14 con el propósito de especificar la naturaleza del recubrimiento de película, el cual se selecciona del grupo que consiste en talco, óxido de hierro amarillo, lecitina de soja, lago de aluminio FD&C Blue # 2/índigo carmín, alcohol polivinílico, dióxido de titanio y carmín. El soporte para dicha modificación se encuentra en la página 8, líneas 31 a 34 de la solicitud como se presentó originalmente.
- Se modificó la reivindicación 15 con el propósito de sustituir la expresión "*en donde la masa es menor a 1.150 mg*" por la expresión "*en el que la masa está entre 850 mg y 1.150 mg*". El soporte de esta modificación se encuentra en la página 4, líneas 3 a 5, y la página 9, líneas 3 a 5 de solicitud como se presentó originalmente.
- Se mantienen las reivindicaciones 16 y 17, que en el nuevo pliego correspondiente a las reivindicaciones 18 y 19, ya que estas contienen características esenciales de la invención que deben tenerse en cuenta, tal como se indica en la página 3, líneas 11 a 14, y en la página 9, líneas 27 a 33 de solicitud como se presentó originalmente.
- Se modificó el proceso de la reivindicación 18, que en el nuevo pliego corresponde a la reivindicación 20, de acuerdo con las modificaciones realizadas a la reivindicación 1, de forma que se especifica que es el tamaño de partícula está entre 0,075 mm a 0,5 mm.
- Los demás cambios realizados corresponden a la reenumeración de las reivindicaciones y sus respectivas dependencias.
- De acuerdo con los cambios realizados y en atención a los comentarios del examinador, se presente el siguiente nuevo título para la solicitud:

**“COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE RIFAMPICINA, ISONIAZIDA,
ETAMBUTOL AND PIRAZINAMIDA AND MÉTODO DE PREPARACIÓN
DE LA MISMA”**

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Claridad del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta los siguientes aspectos para cada uno de los comentarios realizados por el examinador en su oficio:

- **Importancia del tamaño de partícula en el efecto técnico de la invención**

La presente invención, tal y como ha sido modificada en el actual pliego reivindicatorio, se refiere principalmente a:

“un comprimido monocapa que comprende una mezcla de:

- gránulos que comprenden isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un aglutinante de granulación seleccionado entre povidona, polivinil alcohol, almidón de maíz y almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos;*
- rifampicina en forma de polvo,*
- excipientes extragranulares que comprenden un desintegrante seleccionado entre croscarmelosa de sodio, crospovidona, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa poco sustituida, ácido algínico o mezclas de estos,*

en el que todos los gránulos tienen un tamaño de partícula que está entre 0,075 mm y 0,5 mm.” (reivindicación 1)

Al respecto, es importante destacar que **el tamaño de partícula de los gránulos es una característica técnica esencial** para resolver el problema técnico de la presente invención, tal como se divulga en la descripción de la solicitud (pág. 3, líneas 1 a 19), donde se indica que:

“[...] existe una necesidad de una composición antituberculosa en la forma de un comprimido monocapa que comprenda rifampicina, isoniazid, pirazinamida, etambutol o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, que responda a los criterios siguientes:

- el tamaño del comprimido es tan pequeño como sea posible con el fin de facilitar su ingestión por el paciente;*
- la composición es estable con el tiempo;*
- la biodisponibilidad de cada ingrediente activo es aceptable a la vista de los estándares de la OMS;*
- el proceso de preparación es simple y rentable;*
- la cantidad de impureza debida a la interacción indeseable entre rifampicina e isoniazid (aducto 3-formil-rifampicina-isoniazid) en el comprimido recubierto es menor de 1% después de 2 meses de envejecimiento a 40°C y 75% de humedad relativa.*

El solicitante ha descubierto que el suministro de dicho comprimido puede ser posible granulando isoniazid, pirazinamida y etambutol conjuntamente y añadiendo rifampicina en su forma de polvo extragranularmente, reduciendo el tamaño de los gránulos y reduciendo la cantidad de excipientes usados en los gránulos así como en la matriz extragranular.”

[subrayado fuera del texto]

Dicha característica también se divulga en la página 11, líneas 17 a 23, en donde se indica que una vez los gránulos están secos, se someten a una reducción de tamaño.

El efecto técnico de esta reducción en el tamaño de los gránulos a un rango de tamaño específico se encuentra documentado en el ejemplo comparativo (véase pág. 20), en donde se muestra claramente que los gránulos con un tamaño de partícula de 0,853 mm no son satisfactorios en términos de friabilidad, dureza y tiempo de desintegración y que por lo tanto no resuelven el problema técnico de interés.

En vista de lo anterior, es importante tener en cuenta que el tamaño de partícula de los gránulos debe considerarse como una característica esencial para el análisis de patentabilidad, puesto que los inventores de la presente solicitud han demostrado que los gránulos que poseen un tamaño de partícula como el que se reivindica en la presente invención proporcionan efectos inesperados, en comparación con los gránulos que tienen un tamaño de partícula de 0,853 mm.

- **Reivindicaciones 2, 3 y 4**

El Examinador objeta falta de concisión porque el término "*menor a*" no delimita de manera adecuada el alcance de la materia que se desea proteger. Al respecto, se hace notar que el actual pliego reivindicatorio indica los límites superiores e inferiores para el rango de tamaño de partícula y de masa que comprende el comprimido reivindicado. Por lo tanto, el actual pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

- **Reivindicaciones 4 - 14**

El Examinador objeta falta de claridad porque el término "*cualquiera de las reivindicaciones anteriores*" puede inducir a confusiones en la interpretación del objeto de la invención. Al respecto, se hace notar que las dependencias han sido corregidas en el actual pliego reivindicatorio, por lo cual el actual pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

- **Reivindicaciones 7 y 14**

El Examinador objeta falta de concisión porque los términos "*agente saporífero*", "*colorante*", "*recubrimiento de película*" pueden comprender una gran cantidad de compuestos que cumplan con dichas funciones y que no se encuentran contenidos en la descripción.

Al respecto, se señala que en el nuevo pliego reivindicatorio se han definido de los posibles compuestos que forman el recubrimiento de película según la invención.

Con respecto a los términos "*agente saporífero*" y "*colorante*", es importante señalar que dichos componentes no son esenciales para el efecto técnico del comprimido monocapa reivindicado y que una persona del oficio normalmente versada en la materia, con base su conocimiento de la técnica y la información divulgada por la presente solicitud se encuentra en capacidad de producir el comprimido de la presente invención a partir de los agentes aromatizantes y colorantes conocidos en la técnica, por lo cual la sugerencia del examinador de limitar la reivindicación a un tipo específico de "*agente aromatizante*" o "*colorante*" limitaría injustificadamente el alcance de la invención.

- **Reivindicación 1**

El Examinador objeta que en la reivindicación 1 la referencia al tamaño de los gránulos de la composición (menor de 0,599) no corresponde a una característica técnica esencial de la composición y que por lo tanto no es tomada en cuenta en el examen de patentabilidad.

Al respecto, se hace notar que la nueva reivindicación 1 especifica un rango concreto para el tamaño de los gránulos de la composición. Además, contrario a lo afirmado por el examinador, dicha característica es una característica esencial de la invención, tal y como se describe en los ejemplos de la solicitud y en el primer punto de esta sección. Con base en lo anterior, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

- **Reivindicaciones 2, 3, 4 y 15**

El Examinador objeta que las reivindicaciones 2, 3, 4 y 15 hacen referencia al tamaño de los gránulos de la composición (menor a 0.5 mm, menor a 0,422 mm) y a la masa de la composición (menor a 1100 mg, menor a 1150 mg), las cuales no son características técnicas esenciales de la composición y que por lo tanto no serán tenidas en cuenta en el examen de patentabilidad.

Al respecto, se desea señalar que, contrario a lo afirmado por el examinador, el tamaño de partícula y la masa de la composición son características esenciales de la invención, tal y como se describe en los ejemplos de la solicitud y en el primer punto de esta sección. Con base en lo anterior, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

- **Reivindicaciones 16 y 17**

El Examinador objeta que la mención de un contenido menor de 5% p/p en peso de impurezas totales y menos de 1% p/p de aducto 3-formil-rifampicina-isoniazid no son características técnicas esenciales de la composición y que por lo tanto no son tenidas en cuenta en el examen de patentabilidad.

Al respecto, se desea señalar que las reivindicaciones 16 y 17, que en el nuevo pliego correspondiente a las reivindicaciones 18 y 19, se mantienen en el actual pliego reivindicatorio, puesto que, contrario a lo afirmado por el examinador, dichas reivindicaciones contienen características esenciales de la invención que deben tenerse en cuenta en el examen de patentabilidad, tal como se indica en la página 3, líneas 11 a 14, y en la página 9, líneas 27 a 33 de solicitud como se presentó originalmente. Con base en lo anterior, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

3. Determinación del estado de la técnica

Para la evaluación de este requerimiento el Examinador citó los siguientes documentos del arte previo:

D1: Documento WO 2012/013756, titulada *“METHOD FOR PREPARING TABLETS COMBINING RIFAMPICIN, ISONIAZID PYRAZINAMIDE AND OPTIONALLY, ETHAMBUTOL”*, publicada el 02 de febrero de 2012.

D2: Documento WO 02/087547, titulado *“AN IMPROVED PROCESS FOR PREPARATION OF FOUR-DRUG ANTITUBERCULAR FIXED DOSE COMBINATION”*, publicado el 7 de noviembre de 2002.

4. Examen de patentabilidad

El Examinador sostiene que el arte previo contenido en **D1** afecta la novedad del comprimido reivindicado en la presente solicitud. Asimismo, el Examinador sostiene que el proceso de la reivindicación 18 se encuentra anticipado por las enseñanzas de **D1** en combinación con las enseñanzas de **D2**.

Con el propósito de demostrar la novedad y el efecto técnico superior de la solicitud frente al arte previo, a continuación se presenta un estudio detallado de cada una de las anterioridades mencionadas, señalando las diferencias con respecto a la presente invención.

4.1 Novedad de la solicitud a la luz de D1

El Examinador sostiene que el arte previo contenido en **D1** afecta la novedad de la presente solicitud, porque enseña que el agente aglutinante se puede escoger de entre el grupo que consiste en almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o povidona. Así mismo, el examinador sostiene que **D1** también enseña que la estabilidad de los comprimidos es mínimo de 2 años, que el estearato de magnesio en proporciones de 1-3,5% es usado como lubricante y que el almidón de maíz y la crospovidona se pueden usar como desintegrantes y que dichas tabletas son generalmente recubiertas por pulverización de una solución de agente de película.

Al respecto, se hace notar que **D1** describe un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica en forma de un comprimido que contiene una combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida, y opcionalmente etambutol o una sal del mismo (reivindicación 1).

D1 indica que el proceso de preparación de dicha composición farmacéutica implica una única etapa de granulación, en donde se lleva a cabo la granulación de isoniazida, pirazinamida, y opcionalmente etambutol, pero en la cual no se lleva a cabo la granulación de rifampicina, lo cual permite separar a rifampicina de los demás ingredientes activos (página 4, líneas 1-4).

D1 enseña que la etapa de granulación se lleva a cabo humedeciendo los componentes con al menos un aglutinante disuelto en un disolvente orgánico, tal como etanol, diclorometano y mezclas de los mismos (página 4, líneas 17-18 y página 5, líneas 15-17). Una vez se obtienen los gránulos, estos se seleccionan de acuerdo a su tamaño por medio de rejillas convencionales, por ejemplo, del orden de 0,6 a 1,2 mm (página 6, líneas 6-7). Además, **D1** divulga que las composiciones así obtenidas son estables y pueden ser administradas en forma de tabletas (página 4, líneas 6-8, página 7, líneas 12-13).

El Ejemplo 1 de documento **D1** (páginas 8-9) ilustra un comprimido monocapa que comprende:

- gránulos que comprenden isoniazida, pirazinamida e hidrocloreto de etambutol y almidón de maíz pregelatinizado en una solución de povidona K30 y alcohol 96%);
- rifampicina;
- almidón de maíz, crospovidona, laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio,

en donde los gránulos tienen un tamaño de **1,2 mm**.

Como puede evidenciarse, en contraste con la presente invención, **D1 no menciona un tamaño de gránulo de entre 0,075 mm y 0,5 mm y tampoco describe una solución acuosa de un aglutinante de granulación**. Por lo tanto, **D1** falla en enseñar o sugerir explícita o implícitamente todos y cada uno de los elementos del comprimido reivindicado y, por lo tanto, sus enseñanzas no son suficientes para conducir a una persona del oficio normalmente versada en la materia a desarrollar el comprimido de la presente solicitud.

En conclusión, al menos por las razones aquí expuestas, es claro que las reivindicaciones de la solicitud, tal como han sido modificadas en esta oportunidad, son novedosas a la luz del arte previo contenido **D1**, cumpliendo así con el requerimiento de novedad según lo estipulado en el Artículo 16 de la Decisión 486.

4.2 Novedad de la solicitud a la luz de D2

El Examinador sostiene que el arte previo contenido en **D2** afecta la novedad de la presente solicitud porque enseña que la proporción de aglutinante en la composición puede estar entre el 1-20 %; el diluyente puede seleccionarse entre carbonato de calcio, sulfato de calcio, dextran, fosfato dibásico de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, almidón, polimetacrilatos entre otros; el antioxidante es seleccionado de entre metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, α -tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ácido málico o propilgalato; y el lubricante puede seleccionarse de entre estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, dióxido de silicio coloidal, aceite vegetal hidrogenado entre otros.

Examinador sostiene también que **D2** divulga que la proporción de lubricantes tales como estearato de magnesio es de 0.84%; la proporción de antioxidante esta entre 0,1-1,5 %; la proporción de disgregantes se encuentra entre el 2-8%; la composición carece de surfactantes; y las composiciones pueden ser tabletas que pueden ser recubiertas.

Al respecto, se hace notar que el documento **D2** describe un procedimiento de 3 etapas o 4 etapas para la preparación de composiciones farmacéuticas orales monocapa, de dosis fija, que comprenden rifampicina, isoniazida, pirazinamida y clorhidrato de etambutol.

En el proceso de 3 etapas, la **rifampicina se granula** por separado, la isoniácida y la pirazinamida se granulan conjuntamente y el hidrocloreto de etambutol se granula por separado (página 8, líneas 17-19).

En el proceso de 4 etapas, los cuatro ingredientes activos se granulan por separado (página 8, líneas 21-23).

Las composiciones así obtenidas, pueden estar en forma de tabletas, son estables y permiten que los 4 ingredientes activos estén biodisponibles.

Los ejemplos de **D2** ilustran composiciones bajo la forma de comprimidos en los que el aglutinante de granulación está en solución acuosa.

Sin embargo, a diferencia de la presente invención, **D2 no menciona que la rifampicina puede añadirse en forma de polvo y no contiene enseñanza alguna con respecto al tamaño de los gránulos.**

En conclusión, al menos por las razones aquí expuestas, es claro que las reivindicaciones de la solicitud, tal como han sido modificadas en esta oportunidad, son novedosas a la luz del arte previo contenido **D2**, cumpliendo así con el requerimiento de novedad según lo estipulado en el Artículo 16 de la Decisión 486.

4.2 Nivel inventivo de la solicitud a la luz de D1 y D2.

El examinador considera que el procedimiento reivindicado no es inventivo a la luz del arte previo contenido en **D1** y **D2**. En particular, el Examinador opina que una persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría el solvente acuoso en la disolución del aglutinante del documento **D2**, en el procedimiento divulgado en el documento **D1**, para llegar así al procedimiento de la reivindicación 18 de la presente solicitud. Por lo cual, la considera obvia.

Al respecto, el Artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para la 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”, con lo que queda claro que el examinador o experto en la materia debe realizar el esfuerzo intelectual de ubicarse al momento de la prioridad de la solicitud, con el fin de determinar el problema analizado por los inventores y, plantear la solución al mismo, partiendo del estado del arte y su conocimiento en ese preciso momento.

En este sentido, a continuación se presentan argumentos que dejan ver que la invención, tal como ha sido modificada en esta oportunidad, en efecto representa un avance inventivo a la luz del arte previo.

El examinador considera a **D1** como el estado del arte más cercano ya que pertenece a un campo técnico similar al de la invención reivindicada y supuestamente se requeriría de un mínimo de modificaciones estructurales y funcionales para llegar al comprimido de la presente solicitud.

En efecto, el objetivo de **D1** es proporcionar un procedimiento eficaz para preparar un comprimido monocapa que comprende cuatro principios activos antituberculosos, es decir, isoniazida, pirazinamida, hidroclicloruro de etambutol y rifampicina (la rifampicina no se granula) preservando su respectiva actividad antibiótica y biodisponibilidad (véase **D1**: página 3, líneas 18-22 y líneas 25-31, y el ejemplo 1, página 11, líneas 18-22).

D2 tiene por objeto proporcionar un proceso de granulación de 3 o 4 etapas que permite mejorar la biodisponibilidad de la rifampicina (la cual se granula), en comparación con los procedimientos de granulación de dos etapas conocidos en el arte (página 8, líneas 12-15).

La diferencia entre el comprimido monocapa reivindicado en la presente solicitud y el comprimido de **D1** es que en la presente solicitud el tamaño de partícula de los gránulos está entre 0,075 mm y 0,5 mm, mientras que en **D1** el tamaño ésta entre 0,6 mm a 1,2 mm.

El efecto técnico logrado por esta diferencia consiste en proporcionar un comprimido estable en el cual no se ve afectada la biodisponibilidad de la rifampicina, y en el que la cantidad de impurezas tales como el aducto de 3-formil-rifampicina-isoniazida es inferior al estándar requerido, a la vez que se mantiene la pérdida por secado y el tiempo de disolución dentro de la norma requerida.

A partir de **D1**, el problema técnico objetivo planteado consiste por lo tanto en cómo preparar dicho comprimido. Este problema ha sido resuelto como se muestra en los ejemplos de la solicitud (ver páginas 14 a 19).

Para determinar el nivel inventivo de la invención, la cuestión que se debe responderse es si existe alguna enseñanza en el estado de la técnica que, en su conjunto hubiera llevado a la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema técnico objetivo antes mencionado, a modificar o adaptar el comprimido divulgado en **D1**, teniendo en cuenta dicha enseñanza, para de esta forma llegar a un comprimido que caiga dentro del alcance de reivindicaciones, y así lograr lo que la presente invención consigue.

Al respecto, se hace notar que a partir de **D1**, la persona normalmente versada en la materia no tendría forma alguna de llegar al comprimido reivindicado ya que **D1** no contiene indicación o sugerencia alguna que lo conduzca a disminuir el tamaño de partícula de los gránulos.

Por el contrario, el ejemplo 1 del documento **D1** ilustra un comprimido en el que el tamaño de partícula de los gránulos es de **1,2 mm**, siendo este el **extremo superior**

del intervalo de valores de tamaño posibles. Mientras que, por su parte, **D2** no contiene enseñanza o información alguna con respecto al tamaño de partícula de los gránulos.

Por lo tanto, a partir de las enseñanzas de **D1**, ya sean tomadas solas o en combinación con las de **D2**, una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para llegar al comprimido reivindicado en la presente solicitud.

Ahora bien, con respecto a la patentabilidad del procedimiento reivindicado para la preparación del comprimido, se hacen notar las siguientes características distintivas entre el proceso reivindicado y el proceso descrito en **D1**:

- (1) en la presente solicitud el tamaño de partícula de los gránulos está entre 0,075 mm y 0,5 mm, mientras que en **D1** el tamaño oscila entre 0,6 mm a 1,2 mm; y
- (2) en la presente solicitud se usa una solución acuosa de un aglutinante de granulación, mientras que en **D1** se usa un aglutinante de granulación en un disolvente orgánico.

Por lo que respecta al punto 1, aplican los mismos argumentos mencionados arriba sobre la no obviedad de esta característica técnica esencial de la invención.

Con respecto al punto (2), debe observarse que **D1** indica que la granulación en un medio acuoso presenta inconvenientes tales como la obtención de granos irregulares con un porcentaje de agua residual que facilita e incrementa la degradación de la rifampicina (véase **D1**: página 5, líneas 8-12).

Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia se habría visto disuadida de reemplazar un aglutinante de granulación en un disolvente orgánico por una solución acuosa de un aglutinante de granulación, puesto que las enseñanzas de **D1** le habrían indicado que con esta sustitución se arriesgaría a causar la degradación de los principios activos.

Sin embargo, un objetivo de la presente invención es precisamente evitar dicha degradación.

Por consiguiente, una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría ningún incentivo para combinar las enseñanzas de **D2** con el fin de resolver el problema técnico objetivo planteado por la presente invención, y mucho menos para combinarlas con **D1**.

Por lo tanto, no existe motivación alguna, ni en **D1** ni en **D2** para llegar al proceso reivindicado, ya que la sustitución de:

- el tamaño de partícula de los gránulos que oscila entre 0,6 mm y 1,2 mm *por* un tamaño de partícula que está entre 0,075 mm y 0,5 mm; y
- un aglutinante de granulación en un disolvente orgánico *por* una solución acuosa de un aglutinante de granulación

para resolver el problema técnico objetivo de la presente invención, no puede deducirse en absoluto a partir de las enseñanzas de **D1** y/o **D2**.

En consecuencia, es posible determinar que la presente solicitud, tal como se encuentra reivindicada en el nuevo pliego reivindicatorio, es inventiva a la luz del arte previo contenido en **D1** y **D2**, cumpliendo así con el requerimiento de nivel inventivo según lo estipulado en el Artículo 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinte (20) reivindicaciones.
- Recibo de pago por un nuevo examen de patentabilidad
- Recibo de pago por dos reivindicaciones adicionales

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P4277
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO