



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Bogotá D.C., 7 de noviembre de 2019

Señores
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Ciudad

REFERENCIA: Expediente No. NC2016/0003933

TÍTULO: “COMPOSICIONES DE (S)- PIRLINDOLE Y SUS SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”

SOLICITANTE: TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.

TRÁMITE: Respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8646 de 20 de agosto de 2019.

Atentamente se dirige a usted **CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, Abogado, mayor y vecina de Bogotá D.C., identificada con cédula de Ciudadanía No. 51.663.741, con Tarjeta Profesional No. 43.307 del Consejo Superior de la Judicatura, debido al lamentable fallecimiento del Abogado Principal Doctor **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS (Q.E.P.D)** asumo el poder que me faculta y para tal efecto me dirijo a su Digno Despacho para manifestarle que en mi condición de apoderada de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.**, dentro del término legal, presento respuesta a Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8646 de 20 de agosto de 2019.

ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

El Examinador objeto el **nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 y 2** con los documentos **D5 (GB1340528)** y **D6 (RU2002122482)**, porque:

“El documento D5 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones orales sólidas que contienen pirlindole (pyrazidole, pirazidol) y excipientes farmacéuticamente aceptables (Pág. 1, líneas 15 a 25; Pág. 2, líneas 12 a 14; Reiv. 1 a 4)”.

“La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas de D5 consiste en que, en la presente invención, las composiciones también comprenden dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.”.

“Sin embargo, el incluir excipientes tales como celulosa microcristalina y un lubricante como estearato de magnesio para obtener una composición farmacéutica, ya está divulgado en el documento D6 que se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden pirlindol (pyrazidol, pirazidol) y excipientes farmacéuticamente aceptables (Ej. 1 a 3). Finalmente, se resalta que los excipientes utilizados en la presente solicitud son ampliamente conocidos en el estado del arte tanto por su función como por las proporciones utilizadas en formulaciones farmacéuticas”.

“En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los excipientes farmacéuticamente aceptables tales como celulosa microcristalina y estearato de magnesio del documento D6 en las composiciones de D5, para así llegar al objeto de la reivindicación 1”.

“La reivindicación 2 tampoco cumple con el requisito de nivel Inventivo”.

“La reivindicación dependiente 2 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tiene nivel inventivo”.

R/: Nuestro poderdante se permite manifestar en cuanto a las objeciones de falta de **nivel inventivo de la invención** por parte del Examinador, lo siguiente:



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

En su primer planteamiento de **falta de nivel inventivo** de la reivindicación actualmente pendiente, el Examinador combina los documentos **D5** y **D6**.

El Examinador entiende que el documento **D5** debe ser considerado el documento más cercano a la invención definida porque divulga una composición medicinal psicotrópica para administración peroral, que comprende una mezcla de clorhidrato de 1,10-trimetil-8-metil-1, 2,3, 4-tetrahidro opiazino- (1, 2-a) -indol en partículas como principio activo y un portador de partículas. El Examinador también mantiene que el documento **D5** promueve los efectos del sistema nervioso central (estereotipia, hipertermia, toxicidad grupal) de fenamina (anfetamina) y oxitriptófano, así como los efectos periféricos (acción hipertensiva, contracción del tercer párpado, etc.) de adrenalina, noradrenalina y serotonina. Además, disminuye el efecto depresivo sobre el sistema nervioso central ejercido por la reserpina. De acuerdo con el Examinador, esta divulgación (documento **D5**) junto con las enseñanzas del documento **D6** que se refiere a una composición farmacéutica que provoca el efecto antidepresivo y al método para su preparación, la cual comprende derivados de indol y adiciones del grupo que incluye almidón, celulosa o sus derivados; o grupo que incluye ácido esteárico, estearatos; o grupo que incluye azúcar, lactosa o sus derivados tomados en la proporción definida de componentes. Como derivado de indol, la composición farmacéutica comprende pirazidol o incazan, o tetrindol.

Sin embargo, al realizar el examen del contenido de los documentos **D5** y **D6**, el **solicitante no coincide con las observaciones** del Examinador en cuanto a que las enseñanzas divulgadas en los documentos **afectan el nivel inventivo de la patente de invención de nuestro poderdante**, por las siguientes razones:

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAP

El documento **D5** nombra una composición medicinal psicotrópica para administración peroral, que comprende una mezcla de clorhidrato de 1,10 trimetilen-8-metil-1, 2,3, 4-tetrahidro opiazino- (1, 2-a) -indol en partículas como principio activo y un portador de partículas. Debido al carácter de su acción, la composición puede clasificarse como antidepresivo. Al mismo tiempo, la composición es capaz de producir un efecto sedante, reducir la temperatura corporal y potenciar el efecto narcótico de los soporíferos, analgésicos y anestésicos locales. Según las características mencionadas anteriormente, la composición se asemeja a los neurolépticos.

El documento **D6** se refiere a una composición farmacéutica que tiene un efecto antidepresivo y otras enfermedades mentales, que contiene un derivado de indol y aditivos diana, caracterizada porque contiene pirazidol o tetrindol o incazano como derivado de indol, y los aditivos derivados, que se seleccionan de los siguientes grupos: un grupo que comprende almidón, celulosa o un derivado del mismo, grupos que comprenden ácido esteárico, sales de ácido esteárico, un grupo que comprende azúcar, lactosa o un derivado del mismo, con una proporción del derivado de indol y los aditivos objetivo de 1.00: (2.25-3.95). Sin embargo, dichos documentos **D5** y **D6**, contrario a las observaciones del Examinador, **no divulga de forma específica ningún tipo de Composición de sal de clorhidrato de (S) pirlindole, de la presente invención en comento.**

El documento **D5**, en referencia, define una nueva composición medicinal psicotrópica que exhibe un efecto farmacológico característico de los remedios psicotrópicos, es decir, promueve los efectos del sistema nervioso central (estereotipia, hipertermia, toxicidad grupal) de fenamina (anfetamina) y

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTÁ - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAPI – ABPI – ABAP

5oxitriptófano, así como los efectos periféricos (acción hipertensiva, contracción del tercer párpado, etc.) de adrenalina, noradrenalina y serotonina. Además, disminuye el efecto depresivo sobre el sistema nervioso central ejercido por la reserpina. El documento **D6** hace también referencia de forma generalizada a que tenga un efecto antidepresivo, a través de una combinación óptima de la sustancia activa y los aditivos objetivo, como resultado de lo cual la estabilidad necesaria del fármaco durante un tiempo suficientemente largo y lo necesario reabsorción del principio activo a partir de la forma de dosificación, cumplimiento de los requisitos farmacológicos para medicamentos. Mientras, que el **problema que resuelve la presente invención** es la provisión de un **agente alternativo nuevo y eficaz para el tratamiento del dolor**, que por sí solo o en combinación con otros agentes analgésicos proporciona un tratamiento eficaz del dolor con la disminución de los efectos secundarios, **manteniendo su deseable actividad analgésica en particular, el dolor neuropático**, cuando se utiliza solo como único ingrediente activo o en una combinación de una terapia con agentes analgésicos adicionales, donde la (S)- pirlindole ha demostrado también potenciar el efecto de estos agentes analgésicos adicionales.

Por lo tanto, los documentos **D5 y D6 NO describen ni siquiera una composición que contenga la sal de clorhidrato de (S) pirlindole, tal como se encuentra definida en las Reivindicaciones 1 y 2 de la presente invención en estudio.**

Además, **no estamos de acuerdo con el Examinador** en que cualquier persona versada en la materia puede llegar a obtener la composición objeto de la presente invención, por el simple hecho de que incluya los excipientes farmacéuticamente

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

aceptables como celulosa microcristalina y estearato de magnesio, sin necesidad de tener como mínimo los conocimientos técnicos del **comportamiento del ingrediente activo ((S)- pirlindole**, llevar a cabo experimentos con diferentes mezclas, **para llegar al objeto de la Reivindicación 1 de la invención** de nuestro mandante. Lo anterior, **no resulta de manera obvia para cualquier persona**.

En consecuencia, **tampoco define, determina o sugiere las características técnicas de la composición reivindicada en la presente invención**.

Es decir, en atención a lo divulgado en el documento **D6**, **el experto en la materia no podría llegar al objeto reivindicado**, ya que en ninguno de los dos documentos **D5** y **D6** se incluyen recomendaciones o sugerencias expresas para **decidir seleccionar el enantiómero S – pirlindole como principio activo**, seleccionar de entre una larguísima lista de posibles sales, su sal clorhidrato, seleccionar una formulación para administración oral frente a cualquier otra vía de administración y por último, seleccionar una formulación en forma sólida frente a una formulación en forma líquida, por ejemplo.

El solicitante mantiene que el documento **D5 NO divulga ninguna composición que contenga pirlindole**. Únicamente expresa la posibilidad de usar pirlindole como principio activo frente al tratamiento del dolor siguiendo unas pautas de tratamiento determinadas. Así las cosas, el problema técnico de la presente invención **NO** puede formularse como la obtención de una composición de pirlindole alternativa. Por el contrario, **el problema técnico objetivo de la**



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

presente invención es simplemente la obtención de una composición terapéuticamente efectiva que contenga pirlindole.

Por el contrario, la **presente invención reivindica una composición que comprende como principio activo el enantiómero S – pirlindole en una forma sólida para administración oral que NO presenta una liberación controlada y que sorprendentemente es perfectamente efectiva y segura para el tratamiento terapéutico del dolor neuropático.**

El Examinador ha objetado que la **presente solicitud no contiene evidencia experimental** que sirva para evaluar el efecto sorprendente de la composición reivindicada frente a las composiciones encontradas en el arte previo, por lo cual, tal como lo expresamos en la anterior Respuesta al Examen de Patentabilidad, los **inventores de la patente realizaron una evaluación farmacológica del efecto de (S) -pirlindole** formulado para su administración oral en el control crónico del dolor asociado con una neuropatía experimental, tal como lo volvemos a transcribir:

Se usaron ratas macho Wistar Han adultas en este estudio (n=48). Los animales se dividieron en cuatro grupos experimentales (n=12/grupo): SHAM (no tratado); SNI (no tratado); SNI_A_po [(S)-pirlindol], 15 mg/kg, por vía oral y SIN_AB_ po [(rac)-pirlindol], 15 mg/kg, por vía oral

Diseño experimental: los animales se mantuvieron en una instalación de cuarentena durante una semana por razones sanitarias. Después de la cuarentena y antes de la inducción del modelo animal, todos los animales fueron

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

manejados diariamente durante una semana para habituarse al experimentador y a la habitación y al aparato experimental. El día anterior a la inducción del modelo animal, se evaluó la respuesta nociceptiva (alodinia mecánica) de todos los animales y se utilizó como valor de referencia para comparaciones futuras. Para la inducción del dolor neuropático experimental, los animales fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental.

El modelo de dolor neuropático (NP) no ocasionado por daño nervioso (SNI) se instaló en la pata trasera derecha. Es técnicamente simple, sostenido temporalmente e imita las anomalías sensoriales observadas en las neuropatías humanas (por ejemplo, alodinia).

El SNI fue inducido por axotomía y ligadura de dos de las tres ramificaciones periféricas del nervio ciático, los nervios tibial y de peroné común, con seda 5.0 y seccionados distalmente a la ligadura y extirpando 2-4 mm del muñón del nervio distal como se describe en otra parte. Se tuvo mucho cuidado para evitar cualquier contacto o estiramiento del nervio sural intacto. El músculo y la piel se cerraron en dos capas y los animales se controlaron hasta que estuvieron completamente despiertos (alimentación y aseo personal). Los animales SHAM se sometieron a un procedimiento similar pero sin lesión del nervio ciático.

Durante todo el período experimental, la respuesta nociceptiva de los animales se evaluó semanalmente con el fin de rastrear el desarrollo completo de NP y el efecto del tratamiento con fármacos. Al final de este período, los animales también fueron evaluados por alteraciones emocionales y motoras.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

El período de tratamiento (tres semanas) consistió en la administración diaria, entre las 10 a.m. y el mediodía, de (S)-pirlindol una dosis de 15 mg/kg administrada por vía oral y (rac)-pirlindol una dosis de 15 mg/kg administrada por vía oral.

Al final del período de tratamiento con medicamentos (efecto crónico del tratamiento), se evaluó la nociceptiva de los animales. Durante la evaluación del comportamiento (4^a, 5^a, 6^a semana de tratamiento), los animales se sometieron a la administración de fármacos.

El período de evaluación conductual consistió en la evaluación de la capacidad del tratamiento farmacológico para revertir el comportamiento nociceptivo al comparar los resultados de los animales SHAM y SNI no tratados con animales SNI tratados con cada uno de los protocolos de tratamiento farmacológico en la prueba de von Frey. La prueba de von Frey se usa para evaluar la alodinia mecánica. Los animales se colocan en una rejilla de alambre elevada y se estimula la superficie plantar lateral de la pata con una serie de monofilamentos de von Frey de fuerza diferente hasta que se provoca una respuesta de retirada de la pata. El ensayo arriba y abajo se utilizó para determinar el umbral de retirada del 50%.

Comportamiento nociceptivo - von Frey

Para evaluar el efecto del tratamiento crónico sobre la alodinia mecánica, se realizó la prueba de von Frey todas las semanas. El umbral de retirada de la pata de los animales varió con el grupo experimental (efecto principal del grupo:

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com

$F(7,82)=1091.00$, $P<0.001$). Las pruebas post hoc mostraron una mejora significativa de la sensibilidad mecánica en el grupo SNI_A_po en comparación con el grupo SNI_AB_po (Fig.1).

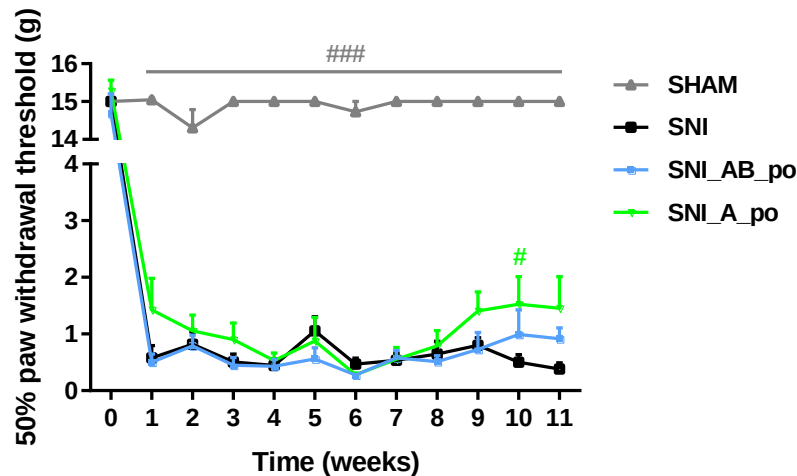


Figura 1. Prueba de von Frey para alodinia mecánica. En la figura la leyenda "50% paw withdrawal threshold (g)" se refiere a el umbral de retirada de la pata del 50%.

Los animales SNI no tratados desarrollaron alodinia mecánica. El tratamiento crónico de animales SNI con el fármaco A administrado por vía oral mejoró significativamente la alodinia mecánica. SHAM (n=11): animales simulados que no reciben tratamiento; SNI (n=12): animales SNI que no reciben tratamiento; SNI_AB_po (n=10): animales SNI que reciben el fármaco rac pirlindol por vía oral; SNI_A_po (n=10): animales SNI que reciben el fármaco S- pirlindol por vía oral). Los gráficos muestran la media + SEM. # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.001$: comparando con el grupo SNI no tratado en el mismo punto de tiempo.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

La **presente invención** se basa en el fundamento técnico de que la selección del compuesto activo S – pirlindole como principio activo de una composición para administración oral no requiere la necesidad de su formulación como composición de liberación prolongada, tal y como se divulga en el documento **D4** para el principio activo rac- pirlindole.

Y este fundamento técnico no era conocido en el estado de la técnica con anterioridad a la fecha de solicitud de la presente patente. Ninguno de los documentos **D5** y **D6** hace expresa mención o sugiere este hecho.

Las **ventajas asociadas a la composición objeto de la Reivindicación 1** frente a composiciones como las descritas en el documento **D5** que refieren al principio activo rac-pirlindole en una formulación para liberación prolongada son claras y evidentes.

La ventaja principal de la utilización de una formulación de administración oral en forma sólida frente a una de liberación prolongada es que la formulación que no contiene dicho sistema de liberación prolongada permite ser fraccionada antes de ser ingerida por el paciente, lo cual es una ventaja de administración del medicamento en pacientes con problemas de deglución. Por el contrario, las formulaciones de liberación controlada no permiten su fraccionamiento antes de ser ingeridas.

Además, se evita el riesgo de toxicidad y falta de biocompatibilidad frente a los sistemas de liberación prolongada en pacientes sensibles/alérgicos a los componentes que los contienen.

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

Y por último y no menos importante, las formulaciones sólidas para administración oral que no impliquen sistemas de liberación modificados tiene un coste mucho menor a aquellas que no los utilizan.

	impureza A [%]	impureza B [%]	degradación total [%]
HCl de S- pirindole “en estado real”	0.01	0.02	0.05
Degradación ácida	0.01	0.11	0.12
Degradación alcalina	0.01	0.09	0.16
Oxidación	0.01	0.31	0.54
Calor (4 días a 60°C)	0.01	0.04	0.05
combinación de Humedad + calor (4 días 40°C/75%RH)	0.02	0.04	0.06
Humedad (4 días – 85%RH – temperatura ambiente)	0.01	0.02	0.03

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas estables que comprenden la sal de clorhidrato de S-pirindole, es decir, composiciones sólidas orales (es decir, tabletas, cápsulas, gránulos, polvo, mini-tabletas y similares) con mejor estabilidad de almacenamiento.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIP – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

En una configuración, dichas composiciones orales sólidas comprenden clorhidrato de S-pirlindole y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los inventores han descubierto que la **sal de clorhidrato de S-pirlindole** presenta propiedades inadecuadas para formulación como un líquido oral (por ejemplo, soluciones orales, suspensiones orales, jarabes y similares). Estas observaciones se derivan de la escasa estabilidad de almacenamiento de la solución, menor solubilidad acuosa y el cumplimiento potencialmente deficiente asociado con la administración oral de la sal de clorhidrato como líquido.

La estabilidad de almacenamiento es un requisito previo para mantener las propiedades físicas, químicas y organolépticas de un producto farmacéutico a lo largo de toda su vida útil.

Aunque es conocido por los expertos en la materia que hay métodos disponibles (por ejemplo, control de pH con tampones, uso de antioxidantes, eliminación de oxígeno disuelto, complejación y similares) para aumentar la estabilidad de almacenamiento de líquidos orales, éstos pueden presentar desventajas significativas. Algunas de las desventajas asociadas a estos métodos de estabilización son, por ejemplo: aumento de la complejación de la formulación, mayores costos de producción, mayor complejidad analítica relacionada con la cuantificación de los excipientes requeridos (por ejemplo, antioxidantes y conservantes antimicrobianos), propiedades organolépticas agotadas vinculadas a excipientes adicionales, etc.



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPI – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

La solubilidad acuosa de la sal clorhidrato de S-pirlindole, a 37°C, está en el intervalo de 3 a 10 mg/ml. Se sabe que, para que un medicamento pueda ser dispensado como una solución acuosa, debe exhibir una solubilidad adecuada en el vehículo. Además, para evitar fenómenos de precipitación (por ejemplo, inducidos por cambios de temperatura y/o pH), es imperativo que el fármaco se formule a una carga de fármaco sustancialmente menor que su solubilidad en el vehículo. Por consiguiente, teniendo en cuenta la escasa solubilidad acuosa del clorhidrato de S-pirlindol, los inventores encontraron que éste era un fármaco inadecuado para este tipo de formulación.

Un inconveniente adicional, asociado a la formulación del clorhidrato de S-pirlindol como solución acuosa o jarabe, está relacionado con sus caracteres organolépticos. Se reconoce que las sales de bajo peso molecular (por ejemplo, clorhidrato) imparten un sabor amargo cuando se formulan como líquidos orales.

Aunque muchos líquidos orales pueden formularse ventajosamente por medio de tecnologías de enmascaramiento de sabor (es decir, uso de edulcorantes, saborizantes, aminoácidos, complejación con ciclodextrinas o resinas de intercambio iónico, etc.) para enmascarar o encapsular sabores amargos, tales métodos son muchas veces ineficaces e imparten una complejidad innecesaria al proceso de fabricación del producto farmacéutico.

Por lo expresado anteriormente, las **Composiciones de sal de clorhidrato de (S) pirlindole**, tal como se describen en la presente solicitud de patente de invención de nuestro poderdante, **no se encuentran definidas ni mucho menos divulgadas**, ni se **describen, ni revelan, ni enseñan las características de la presente invención, con**

Visite nuestra página web: www.mdelaw.com



MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS SAS
IP LAWYERS

BOGOTA - COLOMBIA

AK. 24 No. 37 31 Of. 202
TEL. (571) 2444096 – 3690624 –
2444938 - Fax (571) 2442496
E-mail: mde@mdelaw.com
MIEMBROS
INTA – ASIPi – AIPPI – ACPI
AAAPI – ABPI – ABAPI

base a la combinación de las enseñanzas de los documentos D5 y D6. Por lo cual la invención es **NOVEDOSA**, tiene **NIVEL INVENTIVO Y APLICACIÓN INDUSTRIAL**, es decir cumple con los requisitos de exigidos por la Decisión 486 del Acuerdo de la Comisión de la Comunidad Andina; además, estamos dando respuesta al Concepto Técnico notificado mediante Oficio No. 8646 de 20 de agosto de 2019.

Finalmente, solicito respetuosamente se proceda a **CONCEDER** la Patente de Invención titulada: **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN EL CLORHIDRATO DE (S) – PIRLINDOLE”** a nombre de la sociedad **TECNIMEDE SOCIEDADE TECNICO-MEDICINAL S.A.**, para las Reivindicaciones 1 a 2 inclusive.

Atentamente,


CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS
C.C. No. 51.663.741 Bogotá
T.P. No. 43.307 C.S.J.