Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia:	Expediente No. NC2017/0010191
Asunto:	Solicitud de patente para: ÉTERES DE CELULOSA ESTERIFICADOS SOLUBLES EN AGUA QUE TIENEN GRADO BAJO DE NEUTRALIZACIÓN
Solicitante:	DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC
Fecha de solicitud:	06 de octubre de 2017

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 223, notificado el 13 de enero de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, aporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 8 Reivindicaciones, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se reemplaza la expresión "*caracterizado por*" en la Reivindicación 1, por la expresión "*en donde*";
- se elimina la expresión "*al menos*" recitada en la Reivindicación 3, y se define el rango del porcentaje en peso del éter de celulosa esterificado en 85-100%, el cual encuentra sustento en los ejemplos 2-6, 8-15, y en la Página 19, líneas 7-11 del Capítulo Descriptivo;

- se elimina la expresión "*al menos*" recitada en la Reivindicación 4, y se define el rango de porcentaje en peso del éter de celulosa esterificado en 10-30%, el cual encuentra sustento en la Página 28, líneas 4-7 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la expresión "*al menos*" de la Reivindicación 8 y se reemplaza la expresión "*tiene*" por "*comprende*" en la misma.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

II.1. Considero superada la objeción de claridad sobre la Reivindicación 1, puesto que se ha eliminado la expresión "*caracterizado por*" anteriormente recitada en dicha Reivindicación, y la misma ha sido reemplazada por la expresión "*en donde*". Esta modificación ajusta la Reivindicación 1 a la estructura "Preámbulo - enlace gramatical - parte característica" empleada en la práctica local. Así entonces, la expresión "*comprende*" recitada en la presente Reivindicación 1 corresponde ahora al enlace gramatical que separa el preámbulo de la parte característica.

II.2. Con respecto a la objeción de concisión sobre las Reivindicaciones 1, 3, 4 y 8 deseo señalar que:

Considero superada la presente objeción sobre las Reivindicaciones 3, 4 y 8 puesto que se ha eliminado la expresión "*al menos*" allí recitadas, y se ha definido, para el caso de las Reivindicaciones 3 y 4, los rangos de porcentaje en peso del éter de celulosa esterificado allí reclamados, tal como se detalla en el numeral I del presente memorial.

Respecto a la expresión "*al menos*" presente en la Reivindicación 1, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador dado que esta indica el <u>límite inferior en porcentaje en peso del éter de celulosa esterificado que es soluble respecto a la cantidad total de dicho compuesto</u>. Una persona normalmente versada en la materia entendería, en primer lugar, que un valor porcentual no puede exceder más del 100%, y, en segundo lugar, que una vez alcanzado un porcentaje en peso del 100% del éter de celulosa

esterificado soluble, este indicaría que la totalidad del éter reclamado es soluble en agua bajo las condiciones reclamadas. Así entonces, una persona normalmente versada en la materia consideraría que el uso de la expresión *"al menos"* no resta claridad a la Reivindicación 1. Por el contrario, dicha expresión define las condiciones mínimas en las cuales es posible obtener un éter de celulosa esterificado con las presentes ventajas técnicas.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que el siguiente documento es relevante para la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 16 de marzo de 2015.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014137777	*"Novel esterified cellulose ethers of low viscosity"*	12 de septiembre de 2014

IV. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador argumenta que la materia reclamada en la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz de las enseñanzas de D1, debido a que, supuestamente, las características técnicas del éter de celulosa esterificado ya habían sido divulgadas en dicho documento.

Deseo llamar la atención del Examinador sobre la presente Reivindicación 1 la cual divulga un éter de celulosa esterificado que comprende grupos acilo monovalentes alifáticos y grupos de la fórmula -C(O)-R-COOH, R siendo un grupo hidrocarburo divalente, en donde, entre otras cosas, el grado de neutralización de los grupos -C(O)-R-COOH no es más de 0,4; y el éter de celulosa esterificado tiene una solubilidad en agua de al menos 2,0 por ciento en peso a 2 °C.

Tal como se subraya en el párrafo anterior, la invención de la Reivindicación 1 difiere de D1 en la definición del grado de neutralización de los grupos -C(O)-R-COOH de no más de 0.4, y en que la solubilidad del éter esterificado es de al menos 2% en peso a 2°C. El

Examinador incluso identifica dichas características técnicas como diferencias entre la presente invención y D1, tal como lo comunica en el numeral 7 – "*Argumentos con respecto al examen de novedad con respecto a D1*" de la presente Acción Oficial. Sin embargo, el Examinador argumenta que las mismas corresponden a parámetros cuyos valores hubieran sido iguales a los reclamados en la presente invención, si los mismos hubieran sido medidos, puesto que la invención consta de las mismas características técnicas restantes.

Contrario a la opinión del Examinador, dichas características si son esenciales a la presente invención y, además, un éter de celulosa esterificado de acuerdo con D1 no tendría los mismos valores si estos hubieran sido medidos. En primer lugar, deseo señalar que el "*grado de neutralización*" se define en el presente Capítulo Descriptivo como la proporción de grupos carboxílicos desprotonados sobre la suma de grupos carboxílicos desprotonados y protonados (Página 18, líneas 8-13). Así entonces, dicho grado de neutralización supone una restricción adicional sobre el estado de protonación de los grupos -C(O)-R-COOH presentes en el éter de celulosa esterificado.

En segundo lugar, una persona normalmente versada en la materia entendería que la protonación o deprotonación de un grupo carboxílico es dependiente del desplazamiento del equilibrio ácido-base que experimente dicho grupo. Así mismo, que el mecanismo de una reacción de esterificación depende de las condiciones ácido-base bajo las que esta se efectúa. Por tanto, el "*grado de neutralización"* o el grado de protonación del éter de celulosa esterificado producido, se vería afectado por la presencia de bases o ácidos en la mezcla en reacción.

Dicho lo anterior, deseo resaltar que si bien el éter de celulosa esterificado en D1 y en la presente invención comparten ciertas características esenciales, el parámetro de "*grado de neutralización"* y la solubilidad no serían los mismos, en vista de que las condiciones de preparación de dichos éteres son diferentes. La presente invención **no** hace uso de un catalizador de esterificación, en particular de un carboxilato de metal alcalino (Página 27, líneas 1-4). D1, por el contrario, si establece la generalidad en la que el proceso de esterificación se realiza bajo la presencia de dicho catalizador (Página 12, líneas 22-24). Esta afirmación además se soporta en los ejemplos experimentales en donde la presente invención hace énfasis en que "*no se agregó cantidad de acetato de sodio"*, mientras que

los ejemplos comparativos realizados de acuerdo con D1 si evidencian dicha adición (Página 8, Producción de HPMCAS de los Ejemplos 1-27 y Tabla 1).

La adición de acetato de sodio o más puntualmente, la adición de una base de un ácido orgánico débil, conduciría al proceso de esterificación a través de un mecanismo de reacción mediado por una base, en donde el producto final se encuentra en su estado desprotonado. Al evitar el uso de dicho catalizador, la presente invención logra obtener éteres de celulosa esterificados con "*grado de neutralización"* más bajo. En otras palabras, la presente invención logra obtener una mayor cantidad de grupos carboxílicos protonados. Por lo tanto, es evidente que tal parámetro no sería el mismo en los éteres de D1 si este fuera medido.

Adicionalmente, deseo que aclarar que el Examinador ha aparentemente obviado los resultados contenidos en la Tabla 2 del presente Capítulo Descriptivo, en donde se compara la solubilidad de los éteres esterificados obtenidos de acuerdo con D1 (CE-11 – CE-16), con aquella de los compuestos de la presente invención (Ejemplos 1-27). Dicha tabla muestra en la columna titulada "*Agua soluble a 2%*" que <u>efectivamente los compuestos de D1 presentan una porción significante de HPMCA (acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa) no disuelta</u>, que además forma un sedimento cuando se mezcla con 2g de HPMCAS (Tabla 2 y Página 34, líneas 9-16). Así entonces, y contrario a la afirmación del Examinador, la solubilidad de los éteres de celulosa esterificados de D1 ya ha sido medidas y comparadas, demostrando que esta propiedad no es igual a la de los compuestos de la presente invención.

Otra diferencia adicional de la presente invención respecto a D1 radica en el grado total de sustitución del éster. A pesar de que D1 define un rango amplio de sustitución de 0.05-2 (Página 6, líneas 5-6 de D1), todos los compuestos allí ejemplificados tienen un grado total de sustitución del éster entre 0.79 y 0.94 (Tabla 2 en D1), el cual cae fuera del rango de 0.10-0.70 recitado en la presente Reivindicación 1.

Así entonces, habiendo aclarado que el grado de neutralización y la solubilidad del éter esterificado de celulosa aquí reclamado son parámetros legítimos que indican propiedades características del producto reclamado, que no solo son fundamentales para solucionar el problema técnico, sino que no es posible definir de ninguna otra forma,

resulta evidente que el documento D1 no anticipa estas características de forma ni directa ni implícita. En consecuencia, se concluye que la presente invención reviste de novedad.

Finalmente, deseo señalar que las diferencias aquí mencionadas entre la presente invención con D1 permiten obtener una forma de dosis farmacéutica que al ser recubierta con los polímeros aquí reclamados (éteres esterificados de celulosa), protege el fármaco de inactivación o degradación en el ambiente acídico del estómago o previene la irritación del estómago por el fármaco, y permite liberar dicho fármaco en el intestino delgado (Página 2, líneas 14-18). Dicha aplicación industrial es solo posible gracias a que los presentes inventores encontraron que un bajo grado de neutralización del éter esterificado de celulosa que comprende grupos de la fórmula -C(O)-R-COOH, tales como HPMCAS, es relevante, puesto que este hace al polímero resistente a la disolución en el medio ácido del estómago.

Tal como lo menciona James W. McGinity en su libro "*Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*", adjunto al presente memorial, la solubilidad del HPMCA es dependiente del grado de neutralización y la presencia de NaCl, siendo soluble cuando este tiene un grado de neutralización entre 0.55 y 1. Por debajo del límite inferior, todos los grados de HPMCAs son insolubles en agua y en 0.1N de NaCl. Así entonces, antes de la presente invención, una persona normalmente versada en la materia habría conocido que éteres esterificados de celulosa, como por ejemplo HPMCAS, serían insolubles en agua pura y en 0.1 N de NaCl si su grado de neutralización fuese menor a 0.4.

Contrario al anterior prejuicio técnico, los presentes inventores sorprendentemente encontraron que efectivamente es posible obtener HPMCAs con un grado de naturalización menor a 0.4, y que sean solubles en agua, a través de la obtención de un grado total de sustitución del éster entre 0.10 a 0.70 tal como se reclama en la presente Reivindicación 1.

Respecto a lo anterior, D1 no enseña ninguna disolución de un éter esterificado de celulosa que tenga un grado de neutralización menor a 0.4, ni mucho menos, enseña cómo mejorar la solubilidad del HPMCA cuando este tiene un grado de neutralización menor a 0.4. Así entonces, resalto que una persona normalmente versada en la materia no estaría motivada a encontrar <u>HPMCAS con un grado de neutralización inferior a 0.4 que</u>

sean soluble en agua, a partir de D1, puesto que el mismo no provee ninguna enseñanza al respecto. Así entonces, la presente invención también reviste de nivel inventivo.

V. PETICIÓN

Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VI. ENTREVISTA CON EXAMINADOR

Además de este memorial de respuesta, he solicitado una entrevista en las oficinas de la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de discutir con el Examinador temas que Considero de importancia para el trámite. Atentamente solicito no se resuelva este expediente hasta después de llevar a cabo dicha reunión

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio conformado por 8 Reivindicaciones;
2. Fragmento del libro: McGinity, James W. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms.* New York: M. Dekker, 1989, pages 105-113.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P. 114.908