

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Referencia: RAD. : NC2017/0006788

Asunto: Respuesta al **Oficio 13079** a la solicitud de **Patente de Invención** titulada **“MÉTODO PARA PREPARAR SOLUCIONES SÓLIDAS AMORFAS DE FÁRMACOS POR EXTRUSIÓN O AMASADO EN ESTADO FUNDIDO”**.

Solicitante: PROCAPS S.A.

Yo, ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ, abogada con tarjeta profesional N° 83823 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada, en representación de **PROCAPS S.A.**, sociedad legalmente constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del OFICIO DE FONDO realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al mismo, bajo los siguientes.

1. DE LAS SOLICITUD DE PATENTE

- 1.1 El señor examinador se refiere a que no encontró fundamento en la descripción y documentos remitidos respecto a las reivindicaciones 1, 2, y 4. Las reivindicaciones 1, 2 y 4 no son concisas ni están debidamente soportadas en la descripción porque de la definición “*polímeros hidrosolubles*”, “*con función de solubilización*”, “*con función de modificación de la acción de liberación*”, “*matriz polimérica*” y “*fluido farmacéuticamente acceptable*”, se obtienen un gran número de composiciones. En ese sentido, la Solicitante esta respetuosamente en desacuerdo dado que la intención de la invención respecto a las reivindicaciones 1 y 4 no es obtener protección a una **COMPOSICIÓN** sino se refiere a un **METODO**. Es decir su referencia es a un proceso industrial que lleva a cabo una serie de etapas y pasos que sigue para obtener un resultado. Como tal, al definir por ejemplo que en la etapa (a) se agrega en el paso (ii) que la mezcla comprende “*entre 50% y 80% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables*”. Tal y como está reivindicado, no se evidencia la intención de proteger una composición y con ello no “se obtienen un gran número de composiciones”, se obtiene una solución sólida amorfa con base en dicho proceso. En el presente caso, aquí se desea obtener es una solución estable mediante un proceso con base en lo definido en el preámbulo de esta cláusula

1. Allí el preámbulo se refiere al hecho de proteger un **método para preparar** soluciones sólidas amorfas de fármacos seleccionados de ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles que pertenecen al Sistema de Clasificación de Biofarmacéuticos (BCS) clase II y IV y para ello caracteriza cada una de las etapas tales como mezclar un polímero con un fármaco seguido calentar, extrudir y enfriar. Es un proceso productivo, no una referencia a una composición. Si este proceso por ejemplo es de referencia a un método para preparar una tableta, obviamente debe incluir una porción de un principio activo o fármaco y una porción de un aglutinante, seguido de mezcla y calor a una temperatura superior al punto de fusión del aglutinante. La idea de referenciar un proceso industrial es crear protección a su aplicación a diversas formas de fármacos que requieren varios tipo de polímeros, no a crear un exclusiva forma farmacéutica con un exclusivo activo y un exclusivo polímero. No obstante, la descripción de la invención define los activos preferibles y los polímeros adecuados en la página 23. De hecho ejemplifica algunos de ellos:

Polímero	Peso Molecular Promedio (G/Mol)	Temperatura De Transición Del Vidrio (°C)	Temperatura De Degradación (°C)
Polivinilo caprolactama-acetato de polivinilo polietilenglicol	140.000 (medido por cromatografía de permeabilidad del gel)	~ 77	~ 195
Acetato de polivinilo - Polivinilpirrolidona	370.000 (medido por cromatografía)	~ 42	~ 215

	de permeabilidad de) gel		
Acetato de hipromelosa Succinato	18.000 (medido con SEC - MALLS)	~ 121	~ 218

Por tanto, la Solicitante no cree la necesidad de definir tipos de polímero y tipo de fármacos para reivindicaciones de proceso industrial de las cláusulas 1 y 4. Además reitera que su referencia está soportada en la descripción por lo que aquí no se hace necesario definir o ampliar una composición. En relación a la cláusula 2, referida a una solución, se redefine para precisar lo que desea proteger y por tanto se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que ha sido corregido en ese sentido.

- 1.2 El examinador advierte que las reivindicaciones 1 y 4 no son claras, ya que se refieren a “hasta conformar una solución solida amorfa monofásica” o “hasta obtener una suspensión de solución sólida amorfa monofásica homogénea”, que **son los resultados a obtener por los métodos reclamados y no definen al método.** La solicitante respetuosamente no está de acuerdo con la necesidad del cambio de “conformar” u “obtener”, pues esta cláusula es de proceso y no de producto. Es de tener en cuenta que un resultado que se desea obtener no es admitido, particularmente si sólo se limitan a reivindicar el problema técnico subyacente, pero en el presente caso es la conclusión de un proceso que sigue varias etapas. Como lo afirma el Manual para el Examen de solicitudes de patente de invención página 41, puede

aparecer en la reivindicación “*pero siempre acompañando las características técnicas que define la invención*”, veamos:

4.6.6 Definición por el resultado a alcanzar

Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación pero siempre acompañado las características técnicas que definen la invención.

Agradecemos tener en cuenta que esta es una referencia a definir dicha caracterización como el resultado de mezclar un polímero con un fármaco seguido calentar, extrudir y enfriar. Es de tener en cuenta que esta es la conclusión del proceso, *obtener o conformar una solución sólida amorfa monofásica homogénea de matriz polimérica*. Por tanto es precisa y concisa y la Solicitante no cree necesario en que se deba corregir.

- 1.3 El examinador define que la reivindicación 2 no es clara, ya que delimita los porcentajes de los ingredientes en la composición por los vértices de un polígono de un diagrama ternario, **se sugiere que usen los porcentajes para cada ingrediente**. En ese sentido, la Solicitante, presenta un nuevo pliego que corrige tal requerimiento, donde se define ahora que la solución comprende una mezcla ternaria contenida donde la concentración de principio activo (API) varía entre 20.2% y 50%, la concentración de cada uno de los polímeros varía entre 5% y 45%, de manera que las tres concentraciones sumen 100%.

- 1.4 Es de aclarar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención conforme lo recomendado por el señor examinador. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos de forma exigidos por este Despacho.

2. RESPECTO AL ANALISIS DE OPOSICIÓN

- 2.1 Mediante escrito radicado en ese Despacho, el Doctor José Luis Reyes Villamizar en calidad de apoderado de la sociedad Tecnoquimicas S.A. con domicilio en la ciudad de Calí, Valle. presentó formal oposición el 17 de octubre de 2017 una vez surtida la publicación en la gaceta oficial colombiana. Seguido, el señor apoderado de la sociedad Tecnoquimicas S.A. presentó una sustentación de la oposición del 17 de octubre de 2017.
- 2.2 El pasado 23 de abril de 2018, la Solicitante dio respuesta a dicha oposición con argumentos y aclaraciones.
- 2.3 Frente a los argumentos presentados por la sociedad Tecnoquímicas S.A., el señor examinador expresa que esa Oficina encuentra que el documento US2012/258909 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la presente solicitud; que el documento WO2011/039675 no se considerará dentro del examen de patentabilidad por no estar relacionada con la materia aquí expuesta; y, respecto al documento EP2698387 define que no tiene relación con la

solicitud y el documento no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

3. ESTUDIO DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

- 3.1 El señor examinador practica el examen de fondo de nuevo y referencia los documentos:

D4: WO2008107179 “PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING A CB1-RECEPTOR COMPOUND IN A SOLID SOLUTION AND/OR SOLID DISPERSION”. 12 de septiembre de 2008; y,

D5: Art. 3***“INCREASED DISSOLUTION AND ORAL ABSORPTION OF ITRACONAZOLE/SOLUPLUS EXTRUDATE COMPARED WITH ITRACONAZOLE NANOSUSPENSION.”. 3 de abril de 2013.

- 3.2 Con base en estos dos presenta una tabla comparativa y verifica los términos de novedad concluyendo que los documentos afectan todas la reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6 respecto a la novedad.
- 3.3 Ahora bien, en relación a la comparación respecto a D4:

Características esenciales	D4
Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:	Preparación de una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).
(a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 20,2% y 50% en peso de uno o más de dichos fármacos; y, (ii) entre 50% y 80% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables;	Mezclar el principio activo (30% o 50%) con Eudragit (90%, 70% o 50%). (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).
(b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor de doble husillo y obtener una fusión homogénea y/o granulación;	Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 150 o 187°C. (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7).
(c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento	Enfriar en un baño de hielo (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7; Pág. 28, P2)

- 3.4 Respecto a la primera referencia donde D4 define la preparación de una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7), la Solicitante está respetuosamente en desacuerdo ya que D4 no cita textualmente “solución sólida amorfa”. D4 hace referencia a una solución sólida en los ejemplos 1, 2, y 4; y a una solución o dispersión sólida en el ejemplo 7. Adicionalmente, en P2 cita los análisis de DSC de los ejemplos 1 al 5, de acuerdo a esto, no es evidente que la solución sólida obtenida sea amorfa como la desarrollada en nuestra tecnología.
- 3.5 En relación a la referencia que D4 define mezclar el principio activo (10%, 30% o 50%) con Eudragit (90%, 70% o 50%). (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7): según la presente invención, la sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D4. La presente invención, por el contrario fue probada con composiciones del ingrediente activo mucho mayores a D4, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13

para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros. Aunque los ejemplos citados por en el examen de fondo muestran una composición de 20, 30 y 50% de API, las muestras son desarrolladas por un aparato afín para hot melt extrusion, el cual no se especifica en D4, ya que en el ejemplo 6 se cita el Haake Minilab como equipo para desarrollar los ejemplos, el cual es un equipo para procesamiento por lotes y en la presente invención se emplea extrusora doble husillo corrotante, el cual es un equipo para procesamiento continuo a escala industrial. Reiteramos el hecho que la presente invención define una mezcla homogénea caracterizada porque la composición es la misma en toda la muestra, y también denominada disolución comprendida por un disolvente (polímero(s) fundido(s)) y uno o más solutos (por ejemplo ingrediente(s) activo(s)).

- 3.6 Con base en la referencia que D4 define llevarlos a un extrusor a temperaturas de 150 o 187°C. (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7): En D4 las muestras son desarrolladas por un aparato afín para hot melt extrusión, el cual no se especifica y como se dijo atrás, en el ejemplo 6 se cita el *Haake Minilab* como equipo para desarrollar los ejemplos, el cual es un equipo para procesamiento por lotes y la presente se emplea extrusora doble husillo corrotante para procesamiento continuo a escala industrial.
- 3.7 Por último, respecto a que D4 define el hecho de enfriar en un baño de hielo para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 23, 25 a 28, Ej. 1, 2, 4, 7; Pág. 28, P2): En el ejemplo 7 del documento D4 cita un baño de hielo para enfriar la mezcla después de fundir, pero no hay evidencia que después de este proceso de enfriamiento se obtenga una solución sólida amorfa, el ejemplo 7

de D4 hace referencia a una solución/dispersión sólida.

- 3.8 La Solicitante, también quisiera llamar la atención sobre el hecho que el documento D4 utiliza una extrusora como aditamento de un *Haake Minilab* y este se trata de escala laboratorio y se producen muestras en muy bajos volúmenes, lo que dificulta el escalamiento a nivel industrial. A este tipo de aparatos también se le puede utilizar con un mezclador bambury como aditamento. Por tanto, no es comparable con el objeto de la presente invención. Las extrusiones realizadas en la extrusora doble husillo corrotante *Leistritz Nano 16* son a escala industrial.
- 3.9 Por tanto, esta anterioridad D4 no es comparable y no define una mezcla homogénea ternaria con base en polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.
- 3.10 En relación a D5, se expone la tabla donde:

Características esenciales	D5
Método para preparar soluciones sólidas amorfas de fármacos caracterizado porque comprende:	Preparación de una dispersión sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2). Los resultados muestran que es una solución sólida amorfa (Pág. 1287, Fig. 3)
(a) preparar una mezcla homogénea de (i) entre 20,2% y 50% en peso de uno o más de dichos fármacos; y, (ii) entre 50% y 80% en peso de uno o más polímeros hidrosolubles fisiológicamente aceptables;	Mezclar el itraconazol (30%, 40% y 60%) con Soluplus (se entiende que el resto de la composición es el polímero). (Pág. 1286, Sección 2.2.2).
(b) calentar a temperaturas entre 60°C a 190°C, mezclar y amasar la mezcla resultante de la etapa (a) a través de un extrusor de doble husillo y obtener una fusión homogénea y/o granulación;	Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140 o 160°C (Pág. 1286, Sección 2.2.2).
(c) forzar la masa fundida resultante obtenida en la etapa (b) a través de uno o más orificios, toberas o moldes; y, (d) enfriar el producto obtenido de la etapa (c) por un medio de enfriamiento	Enfriar a temperatura ambiente para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2).

- 3.11 En la comparación con D5, el señor examinador define allí se expresa la preparación de una dispersión sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2) y que los resultados muestran que es una solución sólida amorfa (Pág. 1287, Fig. 3).
- 3.12 La Solicitante está respetuosamente en desacuerdo ya que Los resultados del documento D5 no evidencian que la dispersión sólida obtenida haya sido una dispersión sólida amorfa. En los resultados de D5 se describe una dispersión sólida, no una solución sólida amorfa como la desarrollada con base en el método de la presente invención. De hecho en D5 se define que:

“Preparation of solid dispersion: Solid dispersions containing ITZ and Soluplus were prepared by HME using a co-rotating twin-screw extruder TE-20 32:1 (Coperion Keya Co., China). Physical mixtures were carried forward by the kneading screw set at 200 rpm. The five temperature zones were set at 140, 160, 160, 160, and 160 °C separately from feeder to die. The extrudates were collected after cooling at ambient temperature, milled using a laboratory cutting mill, and then sieved to exclude particles >380 μ m. The concentration of drug in the dispersions was 15%, 20%, 30%, 40%, and 60% (w/w)”

- 3.13 El examinador define que D5 define el hecho de mezclar el itraconazol (15%, 20%, 30%, 40% y 60%) con Soluplus (se entiende que el resto de la composición es el polímero). (Pág.

1286, Sección 2.2.2): Las muestras desarrolladas en D5 son binarias con Soluplus, a diferencia, la presente invención define muestras ternarias empleando Soluplus y otros polímeros. La sección (a) de la reivindicación 1 hace referencia a una mezcla homogénea, a lo cual no se le encuentra referencia en D5. La presente invención fue probada con composiciones del ingrediente activo, hasta 50% en peso, tal y como se muestra en antecedentes de la Invención en las figuras 6A, 6B y 9A para Ketoprofeno, figura 13 para Fenofibrato; y en los Ejemplos 1A en la Tabla 1A, Ejemplo 1B en la Tabla 1C, en la figura 10, Ejemplo 4 Tabla 8, entre otros.

- 3.14 Con base en la apreciación comparativa que D5 define Llevarlos a un extrusor a temperaturas de 140 o 160°C (Pág. 1286, Sección 2.2.2): La temperatura alcanzada en nuestra tecnología debe ser la suficiente para obtener una fusión homogénea sin degradar el ingrediente activo. La temperatura empleada en D6 no hace referencia a la homogeneidad de la fusión. Enfriar a temperatura ambiente para obtener una solución sólida amorfa (Pág. 1286, Sección 2.2.2). Los resultados muestran que es una solución sólida amorfa (Pág. 1287, Fig. 3): Los resultados del documento D5 no evidencia que la dispersión sólida obtenida haya sido una dispersión sólida amorfa. La Figura 3 citada por SIC muestra nanocristales, con lo cual ya no se obtiene una dispersión sólida amorfa. En los resultados de D6 se describe una dispersión sólida, no una solución sólida amorfa como la desarrollada en nuestra tecnología. La solicitante reitera que en los resultados de D5 se cita "... This showed that amorphous ITZ was formed in the solid dispersión..." Esta declaración es teóricamente incorrecta ya que no se puede formar un API amorfo en una dispersión sólida.

- 3.15 Así, D5 no define una mezcla homogénea ternaria con base en

polímeros para conformar una solución sólida amorfa homogénea monofásica con dos o más polímeros no mencionan el procesamiento de CBZ con resultados cerca o por encima del punto de fusión del API de 20 a 50.

- 3.16 En conclusión, se demuestra que la materia reivindicada define una solución distinta a lo ilustrado en los documento D4 y D5 y no comprende la misma materia, por lo que frente a estas anterioridades la presente invención es novedosa y contempla nivel inventivo.
- 3.17 En ese sentido y para precisar aun más la invención se presenta un nuevo pliego reivindicatorio que se ha modificado y redactado con caracterizaciones que lo diferencian aun más de la materia expuesta en los documento D4 y D5 D6. Así las cosas, la Novedad y Altura Inventiva de la presente invención, tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio no está afectada por dichos documentos y se ha probado que estos documentos no son perjudiciales respecto al requisito de NOVEDAD o ALTURA INVENTIVA de la invención, ni contradice cualquier disposición legal o reglamentaria.
- 3.18 Es de reiterar que las nuevas reivindicaciones corregidas con base en lo solicitado no amplían la materia inicialmente presentada, sino que hacen referencia a aclarar la presente invención. Con lo anterior, esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este Despacho.
- 3.19 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho, esta solicitud sea evaluada y la misma sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que

aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través de un nuevo Oficio para expresarse sobre cualquier tema en controversia.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta remisión en las normas legales siguientes:

- 4.1 Artículo 45 y siguientes de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.2 En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS.

- 5.1 ANEXO 1. REIVINDICACIONES.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Calle 120ª N° 7- 36 Oficina 605 de esta ciudad de Bogotá.

Señora directora,



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51'975.664 de Bogotá

T.P.A. 83823 del C.S. de la J.