

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente NC2019/0008347

Solicitud de Patente de Invención – Fase Nacional Titulada “COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE CINITAPRIDA Y SIMETICONA Y PROCESO PARA PREPARARLA”

Solicitante: SIEGFRIED RHEIN, S.A. DE C.V.

Nuestra Re: P2019/000052

RESPUESTA AL OFICIO No. 10255 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DEL 6 DE JULIO DE 2021
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho considera que las Reivindicaciones carecen de claridad por cuanto las expresiones "al menos" y "opcionalmente" precediendo una característica no son limitativas. Asimismo, considera que las Reivindicaciones 5 y 6 no son claras, toda vez que cada una depende de sí misma.

b. En atención a esta observación informo que la Reivindicación 1 se ha modificado retirando la expresión “al menos” y mencionando los vehículos líquidos específicos que están sustentados en la descripción (actualmente definidos en las Reivindicaciones 2, 3 y 4).

Adicionalmente, la expresión “opcionalmente otros excipientes farmacéuticos” se ha retirado del pliego reivindicatorio, y se han corregido las dependencias de las Reivindicaciones.

Así entonces, las nuevas Reivindicaciones resuelven los defectos de claridad expuestos por ese Despacho.

2. a. En cuanto a la patentabilidad de las reivindicaciones, el Examinador cita los documentos “Prospecto Rogastril Plus” (**D1**), US2007298099 (**D2**), y US 6676933 (**D3**), como arte previo relevante para afectar el nivel inventivo de la presente invención.

En particular, se objeta el nivel inventivo de la Reivindicación 1 con base en la combinación de documentos **D1** y **D2**. Según el análisis del Examinador, la presente invención se diferencia del medicamento divulgado en **D1** en que la composición de la solicitud incluye un vehículo líquido que es un agente surfactante como uno de sus componentes, cuyo efecto es permitir una forma farmacéutica tal como una cápsula de gelatina de fácil deglución. No obstante, el Examinador considera que la incorporación de un agente tensioactivo en la formulación para aumentar la solubilidad del activo y permitir una forma de dosificación de cápsulas llenas de líquido había sido divulgada por el documento **D2**.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con esta observación y presento las siguientes consideraciones que justifican su retiro.

En primer lugar, me permito poner de presente que el análisis realizado por ese Despacho sobre la Reivindicación 1 no es acertado, toda vez que no identifica como diferencia técnica de la presente invención frente a **D1** el tamaño de partícula requerido para la Cinitaprida. Como se presenta en la tabla comparativa de la página 2 de la Oficial, ese Despacho compara el tamaño de partícula definido en la Reivindicación 1 de la presente invención con la cantidad de Cinitaprida tartrato ácido (1 mg) en la forma farmacéutica de **D1**; en particular se reporta en la mencionada tabla del Oficio Técnico:

Características Reivindicación 1	D1
Cinitaprida tartrato ácido, que se <u>encuentra molida con un tamaño de partículas menor o igual a 50 micrones.</u>	Cinitaprida tartrato ácido 1mg

Claramente, el Oficio hace referencia a la cantidad en miligramos de cinitaprida en la formulación de **D1**, y no a que esta se encuentre molida y mucho menos en un tamaño de partícula menor o igual a 50 micrones, como se requiere de conformidad con las limitaciones de la presente Reivindicación 1. Por lo tanto, al omitir de esta diferencia técnica de la presente invención frente al arte previo más cercano, el análisis de nivel inventivo realizado por el Despacho parte de una identificación imprecisa de elementos técnicos que lleva a una conclusión equivocada.

Pongo de presente que, además de la diferencia mencionada, existen otras diferencias entre la invención reclamada en la Reivindicación 1 y el documento **D1**, como son la forma de cápsulas de contenido líquido de la composición y la presencia de al menos un vehículo líquido tal y como se define en la actual Reivindicación 1.

Así entonces, la presente invención difiere del arte previo más cercano **D1** en los siguientes elementos técnicos:

- i) Una composición farmacéutica de administración oral en la forma de cápsulas con contenido líquido;
- ii) al menos un vehículo líquido, en donde el vehículo líquido es un agente surfactante seleccionado de ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media (específicamente Propilenglicol monocaprilato, Propilenglicol monolaurato y/o Propilenglicol dilaurato); y
- iii) en donde la Cinitaprida se encuentra molida con un tamaño de partículas menor o igual a 50 micrones.

Como bien se explica en la Descripción de la presente invención, la combinación de las anteriores características permite resolver el problema técnico asociado a la necesidad de una composición de Cinitaprida y Simeticona en la que la Cinitaprida no se aglomere luego de incorporarse a la Simeticona. En particular, el ejemplo I de la Descripción muestra que el tamaño de partícula de la Cinitaprida **es esencial** para resolver el problema mencionado ya que el ensayo **empleando únicamente el vehículo líquido no se obtuvo buena dispersión del activo**, formando grumos al mezclar con la simeticona, lo que se corrigió empleando un tamaño de partícula de cinitaprida de 47 micrones.

Ese Despacho debe notar que **D2** no hace referencia a la influencia del tamaño de partícula del principio activo en la formación de una buena dispersión en el vehículo, menos aún que específicamente el principio activo Cinitaprida deba llevarse a un tamaño de partícula inferior a 50 micrones para lograr la dispersión deseada y una suspensión homogénea cuando se mezcla con simeticona. Por lo tanto, **D2** no enseña ni sugiere la característica técnica esencial de la presente invención en cuanto a la incorporación de la Cinitaprida se encuentra molida con un tamaño de partículas menor o igual a 50 micrones (anterior inciso iii)), de modo que la misma no es obvia ni se deriva de manera evidente a partir de este documento.

Ahora, con respecto a la característica técnica mencionada en el anterior inciso ii): “un vehículo líquido, en donde el vehículo líquido es Propilenglicol monocaprilato, Propilenglicol monolaurato y/o Propilenglicol dilaurato”, como se define en la nueva Reivindicación 1, cabe anotar que el documento **D2** citado por el Despacho, si bien menciona el efecto de incorporar vehículos líquidos en las formulaciones, así como agentes surfactantes que incluyen ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media, **D2 no menciona en absoluto el efecto del empleo de dichos vehículos cuando se dispersa en estos el compuesto cinitaprida tartrato y esta dispersión se mezcla con simeticona.** Al respecto es de resaltar que, de conformidad con el ejemplo I de la presente invención, con el vehículo Miglyol 812 no se logró una buena dispersión de la Cinitaprida, lo que demuestra que la selección de vehículos particulares para dispersar el principio activo **no obedece a una selección arbitraria de un grupo de alternativas igualmente probables.** Lo anterior también está sustentado por los ejemplos de la descripción que muestran que **no todos los vehículos líquidos probados llevaron a composiciones aptas para encapsular.**

Así entonces, ante la falta de una clara sugerencia que surja del documento **D2** sobre el efecto de vehículos particulares en la formulación, así como de su combinación con una tamaño de particular dado para el principio activo Cinitaprida, no existe motivación alguna para que el versado en la materia, enfrentado al problema técnico de la necesidad de una composición de Cinitaprida y Simeticona en la que la Cinitaprida no se aglomere luego de incorporarse a la Simeticona, hubiese identificado de manera obvia o evidente las características específicas que requieren las composiciones y que se reclaman en la presente Reivindicación 1. Se concluye entonces que la Reivindicación 1 y sus dependientes son inventivas frente a los documentos **D1** y **D2** citados por el Despacho.

Adicionalmente, con respecto a los comprimidos masticables de Rogastril Plus que se describen en **D1**, éstos tienen un peso promedio de 1.400 mg $\pm$ 5%. De este peso promedio, solamente 300 mg corresponden a los componentes activos (Cinitaprida y Simeticona) y el resto corresponde a excipientes. Es decir, los componentes activos en estas formulaciones del arte previo constituyen cerca del 21.5% del peso total de los comprimidos masticables. En contraste, las cápsulas con contenido líquido de la presente invención tienen un contenido neto promedio de 250 mg, de los cuales 1.38 mg corresponden a Cinitaprida tartrato y 200 mg corresponden a Simeticona, el resto corresponde a excipientes. Como puede notarse, hay una diferencia de 1.164 mg entre las formulaciones del arte previo y la formulación de la presente invención, de modo que las cápsulas con contenido líquido son notablemente más pequeñas que los comprimidos en cuestión. En otras palabras, los componentes activos en las cápsulas de la presente invención constituyen aproximadamente 85% del peso total, lo cual resuelve el problema técnico parcial señalado en la descripción de la presente invención relacionado con la necesidad de una formulación de Cinitaprida y la Simeticona de fácil deglución, toda vez que permiten la administración simultánea de la Cinitaprida y la Simeticona, en una cápsula de pequeño volumen y fácil deglución.

En la presente invención la Cinitaprida se incorporó micronizada a la Simeticona, mediante el uso de un vehículo líquido con la finalidad de disminuir su tensión superficial y poder integrarla de manera homogénea a la Simeticona, evitando que se aglomere y flote. Reitero que el Ejemplo 1 de la presente solicitud demuestra que, si se usan cápsulas que contienen Cinitaprida tartrato ácido y Simeticona, en donde el Cinitaprida tartrato ácido tiene un tamaño de partícula tal que el d90 es menor o igual a 50 micras (v. página 8 líneas 13 a 20), es posible dispersar la Cinitaprida junto con la Simeticona, lo cual permite la administración simultánea de ambos ingredientes activos en cápsula de pequeño volumen y fácil deglución.

Adicional a esto, pongo de presente que el agente tensioactivo (o agente surfactante) no aumenta la solubilidad del activo, tal como fue divulgado en el documento D2, sino que disminuye la tensión superficial del mismo, de manera tal de lograr uniformidad del activo en la Simeticona, a pesar de la diferencia antes mencionada entre ambas dosis.

Así, la característica técnica definida en la Reivindicación 1, relativa a la forma de la composición como cápsulas con contenido líquido, y referida en el inciso i) anterior, tampoco es obvia ni se deriva de manera evidente a partir de los documentos **D1** y **D2**.

Las anteriores consideraciones demuestran con suficiencia que los documentos citados por ese Despacho no enseñan ni sugieren los elementos técnicos identificados por el solicitante, y por lo tanto la Reivindicación 1 de la presente invención y sus dependientes son inventivas frente a estos documentos.

3. a. Ese Despacho considera que la Reivindicación 8 de la presente invención no es inventiva a la luz de la combinación de documentos **D3** y **D2**, argumentando que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 8 y el proceso divulgado en **D3** consiste en que el proceso de la solicitud incluye un portador, así como una etapa de calentamiento fija previo al proceso de encapsulado. El efecto que se logra al incluir el portador es permitir la obtención de la forma farmacéutica deseada y el calentamiento facilita obtener una dispersión homogénea de ambos componentes activos. Sin embargo, considera que esta diferencia técnica ya había sido divulgada por el Documento **D2**, el cual se refiere al empleo de calentamiento previo a la adición del activo al vehículo lipófilo hasta antes del encapsulado para garantizar la obtención de una dispersión homogénea (ver Reivindicación 16).

b. En atención a esta observación, informo que la Reivindicación 8 (ahora la Reivindicación 5) se ha enmendado para incluir la etapa de *“moler la Cinitaprida hasta obtener un d(90) de 50 micrones o menor”*, la cual representa una etapa y condición esenciales como parte de la solución técnica según la descripción de la presente invención.

La modificación realizada en la nueva Reivindicación 5 debe ser suficiente para el retiro de la objeción planteada por ese Despacho. Como ya expliqué en detalle en el punto 2.b de este memorial, el documento **D2** no enseña ni sugiere que sea deseable incorporar la Cinitaprida molida con un tamaño de partícula de 50 micrones o menor, ni el efecto que esta característica tiene en la formación de una buena dispersión en el vehículo, para lograr la dispersión deseada y una suspensión homogénea cuando se mezcla con simeticona. Por lo tanto, **D2** no presenta motivación alguna para desear modificar la forma farmacéutica de **D3**.

Es de notar también que el aspecto inventivo de la presente invención requiere de la combinación de tanto el vehículo líquido particular y el tamaño de partícula del principio activo, combinación que no se divulga en ninguno de **D3** y **D2**, menos aún el efecto resultante. Específicamente, a partir del documento **D2** no se pudo haber anticipado que vehículos líquidos particulares permitirían una mejor dispersión de la Cinitaprida, ya que **D2** muestra los compuestos Propilenglicol monocaprilato, Propilenglicol monolaurato o Propilenglicol dilaurato dentro de una amplia gama de posibles surfactantes. Como ya mencioné, la presente invención demostró que no todos los vehículos proporcionan la dispersión deseada del principio activo, y por lo tanto la identificación de vehículos específicos para incorporar en la composición, junto con los requerimientos del tamaño de partícula de la Cinitaprida molida, no resulta de ninguna manera obvia o evidente a la luz de una lista general de surfactantes reportada por **D2**.

Asimismo, es de gran importancia notar que, a diferencia de lo sugerido por el arte previo en cuanto a que el agente tensioactivo aumenta la solubilidad del activo, en

la presente invención el agente tensioactivo **disminuye la tensión superficial** del activo, de manera tal de lograr uniformidad del activo en la Simeticona, a pesar de la diferencia entre las dosis de Cinitaprida tartrato y Simeticona. Por lo tanto, a partir de **D2**, el técnico medio no habría encontrado ninguna motivación para seleccionar agentes tensioactivos específicos para mejorar la uniformidad del activo Simeticona.

4. Teniendo en cuenta que el solicitante ha atendido de manera completa al requerimiento, modificando las Reivindicaciones para remover obstáculos de claridad y demostrando el cumplimiento del requisito de nivel inventivo de conformidad con el Artículo 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito se proceda a conceder la patente de invención a las Reivindicaciones 1 a 8 que presento en esta oportunidad. En el evento de subsistir cualquier objeción, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirla.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Pliego Reivindicatorio modificado
- Tasa por modificación voluntaria