

DOCTORA:

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

DIRECTORA NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2019/0012413.
SUSPENSIÓN QUE COMPRENDE HIDRÓXIDO DE ALUMINIO, HIDRÓXIDO DE MAGNESIO, ANTIESPUMANTE,
SOLICITUD PATENTE: **HIDROXIPROPILMETILCELULOSA, CELULOSA MICROCRISTALINA, CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO Y CARRAGENINA; Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LA MISMA.**
SOLICITANTES:
- **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.**
- **LIAONING DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 7887** NOTIFICADO EL 26 DE MAYO DE 2022.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C., identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD** y **LIAONING DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 7887, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Anexo 1. Farmacopea coreana, extracto sobre aditivos. pag. 198
 - Comprobante de pago de la modificación al capítulo reivindicatorio.

1. **De la solicitud de patente:**

Reivindicaciones:

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 y 9 no son claras porque la definición de “resina de silicona” se refiere a la funcionalidad del compuesto y no al compuesto como tal. El examinador sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuesto sintetizado y probado (debe tener sustento en la descripción).

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con la objeción del examinador ya que resulta difícil limitar el término “resina de silicona” con un nombre de compuesto específico en lugar del término objetado (resina de silicona). Wikipedia (en su versión en inglés) explica:

Silicone resins are a type of silicone material which is formed by branched, cage-like oligosiloxanes with the general formula of $R_nSiX_mO_y$, where R is a non reactive substituent, usually Methyl (Me) or Phenyl (Ph), and X is a functional group Hydrogen (H), Hydroxyl group (OH), Chlorine (Cl) or Alkoxy group (OR).

Las resinas de silicona son un tipo de material de silicona formado por oligosiloxanos ramificados en forma de jaula con la fórmula general de $R_nSiX_mO_y$, donde R es un sustituyente no reactivo, generalmente metilo (Me) o fenilo (Ph), y X es un grupo funcional Hidrógeno (H), Grupo hidroxilo (OH), Cloro (Cl) o Grupo alcoxi (OR). (traducción libre del extracto citado)

Como se puede ver en:

https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0189460.htm

el nombre químico de 'resina de silicona' es polisiloxanos y el número CAS es 63148-53-8.

La expresión "resina de silicona" también es utilizada por varios sinónimos: OV-225; siliconas; POLISILOXANOS; LÍQUIDO DE SILICONA; EMALEX MTS-30E; Aceite de silicona I; resinas de silicona; ACEITE DE SILICONA AR 200; poliorganosiloxanos; Silicona Dowcorning710.

Además, este componente no resulta difícil de obtener de los proveedores solo con el nombre de "resina de silicona". Por ejemplo, Dupont vende una resina de silicona con el nombre comercial "Liveo™" como excipiente farmacéutico (<https://www.dupont.com/products/Liveo-silicone-excipients.html>).

Las resinas de silicona se usan ampliamente como plastificantes y formadores de películas en productos farmacéuticos, y es bien sabido que las siliconas se pueden usar como antiespumantes o desespumantes (<https://en.wikipedia.org/wiki/Silicone>). Incluso si se busca en literatura de patentes, hay bastantes ejemplos del uso de "resina de silicona" o sus sinónimos (ver arriba la lista de sinónimos).

Además, el término "resina de silicona" es una expresión idiomática comúnmente utilizada en el campo farmacéutico y corresponde al nombre oficial del aditivo que figura en la farmacopea emitida oficialmente por la Autoridad Reguladora como la KFDA coreana (Ref. 1. Korean Pharmacopoeia, Additives part .pág. 198, anexo 1 idioma original, traducción a continuación para fácil referencia).

Farmacopea coreana, parte sobre aditivos. pags. 198

Resina de silicona.

Apariencia Este fármaco es un líquido o una pasta viscosa translúcida de color gris claro y casi no tiene olor.

Prueba de Identificación Poner 1 g de esta farmaco en una placa de platino y al calentarla arde produciendo humo blanco. Cuando la placa de vidrio enfriada se cubre con este humo blanco, el polvo se adhiere a la superficie de la placa de vidrio. Recoja esto, póngalo en una placa de platino, agregue 3 g de hidróxido de sodio y caliente para disolverlo. Después de enfriar, agregar 50 mL de agua para disolver y filtrar. Se pone lentamente 1 gota de este filtrado y 1 gota de molibdato de amonio TS en un papel filtro, luego se vuelve a agregar lentamente 1 gota de bencidina TS y al entrar en contacto con el vapor de amoníaco se vuelve azul.

Prueba de pureza 1) Gravedad específica $d_{20}^{20} 0.98 \sim 1.02$

2) Viscosidad e índice de refracción del aceite de silicona extraído Poner unos 15 g de este en un extractor Soxhlet y extraer con 150 mL de tetracloruro de carbono durante 3 horas. Cuando el extracto se evapora en el baño de agua, queda un líquido viscoso como resultado. La viscosidad de esta solución se encuentra entre 100 a 1100 mm²/s a 25°C. Además, el índice de refracción corresponde a 1400 a 1410.

3) Dióxido de silicio Cuando el residuo se seca después de la extracción de 2) a una temperatura de 100 °C durante 1 hora, la cantidad es de 0,45 ~ 2,25 g.

Almacenamiento Contenedor confidencial.

Actualmente, en ninguna de la familia de solicitudes correspondientes a este caso, se ha señalado que el término “resina de silicona” no sea claro y que debería especificarse como un nombre compuesto. Este hecho significa que la expresión “resina de silicona” corresponde a un término técnico claro. Por lo tanto, para el solicitante el termino objetado es claro y por tanto la objeción debe retirarse.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 7 no es concisa y resulta redundante respecto a la materia técnica que se busca proteger ya que no menciona características adicionales a las ya reclamadas en las reivindicaciones 2 a 6. El examinador sugiere eliminar dicha reivindicación.

El solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 7.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 10 no es clara porque la definición de "un corrector" se refiere a la funcionalidad del compuesto y no al compuesto como tal. El examinador sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuesto sintetizado y probado (debe tener sustento en la descripción).

Con respecto a la objeción referente a el término "un corrector" en la reivindicación 10, el solicitante quisiera aclarar que este término corresponde a un aditivo que se incluye en una cantidad mínima para enmascarar o ajustar el sabor. Al solicitante le gustara manifestar que no existe la necesidad de especificar el compuesto específico ya que este no es un factor que afecte la eficacia medicinal o el efecto técnico de la presente invención. Del listado referente a "un edulcorante, un conservante, un corrector y un agente colorante" en la antigua reivindicación 10, no parece razonable señalar simplemente el compuesto al que se hace referencia con "un corrector". De acuerdo con lo anterior para el solicitante es claro que la antigua reivindicación 10 (nueva reivindicación 9) es clara.

- Manifiesta el examinador que la reivindicación 11 no es clara porque la definición de "un aditivo" se refiere a la funcionalidad del compuesto y no al compuesto como tal. El examinador sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuesto sintetizado y probado (debe tener sustento en la descripción).

El solicitante ha modificado la redacción de la antigua reivindicación 11 para dar claridad sobre los aditivos a los que se hace referencia en la antigua reivindicación 11 (nueva reivindicación 10).

1. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	US5409907	Aqueous pharmaceutical suspension for pharmaceutical actives.	25 de abril de 1995.
D3	ES2271483	Preparaciones antiácido líquidas.	16 de abril de 2007.
D4	US3591680	Concentrated antacid compositions and method of producing antacid activity	06 de julio de 1971

2. Examen de patentabilidad

Nivel inventivo:

El examinador inicia el examen de nivel inventivo realizando una comparación entre la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2019/0012413) con la materia técnica revela en D3 y D4.

Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D3 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga *“una preparación antiácido líquida comprendiendo: un compuesto activo neutralizante de ácido constituido por una mezcla de compuestos conteniendo aluminio y compuestos conteniendo magnesio para neutralizar el ácido del estómago e incrementar el pH del contenido gástrico”* (D3, reivindicación 1; descripción pág. 2, línea 15).

El examinador manifiesta que la diferencia técnica entre la invención definida en la reivindicación 1 de la presente invención, con las características técnicas revelada en D3, radica en que en la presente invención define que el agente de suspensión incluye carragenina.

Manifiesta el examinador que “No se evidencia un efecto asociado al incluir carragenina como agente de suspensión adicional, ya que en D3 se logra obtener de igual manera formulaciones acuosas en forma de suspensión con los mismos ingredientes activos” (tomado del oficio No. 7887 subrayado fuera del texto original).

El examinador plantea entonces, que el problema técnico se reduce al siguiente *¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de obtener una composición alternativa?”* (Tomado del oficio N.º 7887).

Manifiesta el examinador que, el documento D4 el incluir carragenina para obtener una composición farmacéutica en forma de suspensión acuosa (reivindicaciones 1 y 5).

Por tanto, para el examinador la reivindicación 1 no cumpliría con el criterio de nivel inventivo.

Continúa el examinador manifestando que las reivindicaciones 2-10 no presentan alguna característica adicional que ayude con el nivel inventivo de la reivindicación 1 y por tanto también se consideran obvias.

Continuando con el examen de nivel inventivo el examinador realiza una comparación entre la reivindicación 11 de la presente invención (expediente NC2019/0012413) con la materia técnica revela en D2 y D4.

Luego de esta comparación el examinador manifiesta que D2 corresponde al estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga *“un método para formar una suspensión acuosa que consiste esencialmente en dispersar celulosa microcristalina en una solución acuosa para formar una dispersión líquida; dispersar goma de xantano en una solución líquida para formar una segunda dispersión líquida; mezclar dichas primera y segunda*

dispersiones líquidas para formar una suspensión acuosa y finalmente mezclar con un activo farmacéutico soluble en agua" (D2, Col. 2, líneas 20-32)

El examinador manifiesta que la diferencia técnica entre la invención definida en la reivindicación 11 de la presente invención, con las características técnicas revelada en D2, radica en que el proceso incluye la etapa de preparación de una solución de carragenina.

Manifiesta el examinador que no se evidencia efecto técnico con la diferencia descrita anteriormente.

El examinador plantea entonces, que el problema técnico se reduce al siguiente "¿Cómo modificar el método conocido en D2 para proporcionar un método alternativo?" (Tomado del oficio N.º 7887).

Manifiesta el examinador que, el documento D4 revela que el agente de suspensión puede ser cualquiera bien conocido en la técnica, como, por ejemplo, carragenina (reivindicación 5).

Manifiesta el examinador que adicionalmente, es de conocimiento general el proceso de hidratación y dispersión en solución previo de los hidrocoloides solubles en agua, como la carragenina, para proporcionar las características reológicas deseadas a la suspensión (cita el examinador Kulshreshtha A. (2010). Pharmaceutical Suspensions. Springer. Páginas 77-81. Recuperado de: <https://farabipharma.ir/wpcontent/uploads/2017/07/Pharmaceutical-Suspensions.pdf>)

Por tanto, para el examinador la reivindicación 11 no cumpliría con el criterio de nivel inventivo.

El solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con los argumentos y el análisis realizado por el examinador. Como se deriva del apartado de la descripción

[Antecedentes de la técnica] tal y como se presentó el 5 de noviembre de 2019 de y de las invenciones que se citan en dicho apartado, una formulación compuesta de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio se usa ampliamente en todo el mundo desde hace mucho tiempo. Dichas formulaciones antiácidas se prepararon como suspensiones porque las suspensiones líquidas se disuelven más rápida y eficazmente y tienen una excelente capacidad para reaccionar con el ácido estomacal y neutralizarlo.

Sin embargo, la preparación de una suspensión no es fácil porque se debe considerar que las partículas sólidas no se sedimenten fácilmente, incluso si la formulación no se trata o atiende, y las partículas sedimentadas no deben formar una torta, que es un sedimento duro, y se puedan volver a dispersar fácilmente.

Para estabilizar una suspensión dispersa en una solución, a menos que se prepare y tome inmediatamente, es necesario utilizar una gran cantidad de agente de suspensión. Sin embargo, si se usa una gran cantidad de agente de suspensión, la biodisponibilidad generalmente puede cambiar y, por lo tanto, es deseable reducir la cantidad de agente de suspensión.

Por lo tanto, resulta extremadamente importante buscar y examinar una combinación de agentes de suspensión que permita una adecuada estabilidad de la suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Aunque el examinador insiste en que la presente invención resulta obvia a partir de la combinación de D3 y D4, el solicitante quisiera manifestar su desacuerdo con este análisis y los argumentos presentados por el examinador.

La presente invención se refiere a una suspensión que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, que pueden mejorar la velocidad de sedimentación, la textura y la viscosidad de la suspensión, y un método para preparar la misma.

Generalmente, como agente de suspensión usado en una composición de suspensión acuosa que comprende hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, se ha usado un agente de suspensión a base de celulosa tal como HPMC, y en la mayoría de los casos se ha usado un único agente de suspensión.

D3 también utiliza un único agente de suspensión a base de celulosa, en este caso, hidroxietilcelulosa como único agente de suspensión.

Con respecto a la hidroxietilcelulosa, se puede volver al apartado [Antecedentes de la técnica] del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de noviembre de 2019. Abajo el extracto de interés para fácil referencia.

Con respecto a la selección de un agente de suspensión que pueda usarse en la preparación de una suspensión, la Patente Coreana N.º 10-0726690 (Documento de Patente 1) muestra que un agente de suspensión tiende a experimentar gelificación térmica en el intervalo de temperatura utilizado en un proceso de pasteurización, ya se ha restringido que la elección de un agente de suspensión disponible interactúe con iones metálicos, y generalmente se usa hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) porque se considera que la HPMC es más adecuada debido a la miscibilidad con un antiácido (iones metálicos) y la pasteurización a una temperatura suave tal como de 60 a 70 °C. También muestra que, cuando se usa hidroxietilcelulosa como agente de suspensión, la esterilización puede realizarse fácilmente a baja temperatura sin temor al endurecimiento del agente de suspensión.

Sin embargo, en los documentos de la técnica anterior, incluyendo el Documento de Patente 1, no se ha informado que el uso de una combinación específica de agentes de suspensión pueda mejorar los problemas de la velocidad de sedimentación y la textura de una suspensión.

(línea 33 página 1 a línea 9 página 2 del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de noviembre de 2019, subrayado fuera del texto original).

D4 revela que el agente de suspensión puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carragenina o una combinación de los mismos. Sin embargo, los ejemplos de D4 usan solo hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio como único agente de suspensión. Ni D3 ni D4 describen, revelan o mencionan que es preferible una combinación de agentes de suspensión para mejorar la velocidad de sedimentación, la textura y la viscosidad de la suspensión.

En D3, no se reconocen problemas con la sedimentación y la re-dispersión de suspensiones que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio, solo se menciona el problema de enmascarar el sabor amargo y astringente de la aceglutamida de aluminio y/o una mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. Solo se describe la constitución técnica relacionada con el uso de la carragenina como método para resolver este problema. Es claro entonces que existe una gran diferencia con los problemas y las soluciones que se revelan en la presente invención. Como se explicó anteriormente, los problemas técnicos que se buscan resolver por la presente invención corresponden a la sedimentación y re-dispersión de una suspensión que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio.

Como se describe en la presente descripción, los inventores (de la presente invención) descubrieron que un solo agente de suspensión tiene problemas en, por ejemplo, la velocidad de sedimentación y la textura de una suspensión, y con el fin de resolver estos problemas, se usó una combinación específica de agentes de suspensión mixtos y, por tanto, los 35 problemas en, por ejemplo, la velocidad de sedimentación y la textura de la suspensión, son mejorados. (línea 31 pagina 2 a línea 1 pagina 3, del capítulo descriptivo tal y como se presentó el 5 de noviembre de 2019, subrayado fuera del texto original).

Como resultado del esfuerzo de los inventores, se encontró que un agente de suspensión mixto que consiste en una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y carragenina puede

garantizar una excelente tasa de sedimentación, de modo que el hidróxido de aluminio insoluble y el hidróxido de magnesio no se mezclen fácilmente, no se sedimenten fácilmente, no formen una torta y se re-dispersen fácilmente.

Tal constitución y efecto de la presente invención, no podría inducirse o desprenderse de forma obvia a partir de las enseñanzas que se revelan en D3, D4 o la combinación de ellos.

De hecho, D3 o D4 ejemplifican solo los tipos de agentes de suspensión, pero no describen ninguna combinación específica de las suspensiones que se han revelado en la presente invención. Hay muchas combinaciones de suspensiones que se pueden producir combinando D3 y D4 y, por lo tanto, no es posible seleccionar la combinación específica de los agentes de suspensión descritos en la nueva reivindicación 1 de la presente invención, esto partiendo de un número tan grande de combinaciones, sin ninguna expectativa razonable de éxito.

En particular, D3 usa hidroxietilcelulosa, que se menciona tiene un efecto negativo como agente de suspensión tal y como se menciona en la presente invención. El examinador insiste en que resulta fácil sustituir esta hidroxietilcelulosa por una combinación de "carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina e hidroxipropilmetilcelulosa".

Debe existir una expectativa razonable de éxito para que resulte fácil sustituir uno de estos compuestos por otro. Sin embargo, en sentir del solicitante concluir que a primera vista que resulta fácil derivar una combinación de los agentes de suspensión anteriores porque son sustitutos bien conocidos de la hidroxietilcelulosa en la técnica, sin proporcionar ninguna base específica para cualquier expectativa razonable de éxito resulta en un argumento erróneo.

Parece que la sustitución simple de hidroxietilcelulosa con otro agente de suspensión único puede ser fácil. Sin embargo, la afirmación del examinador de

que ciertas combinaciones de agentes de suspensión son obvias, debe ser refutada como una lógica poco convincente.

Con respecto a D2 el solicitante quisiera insistir en los argumentos presentado anteriormente como respuesta al oficio N° 14580 y por tanto es claro que el método descrito en la presente invención no se encuentra completamente divulgado por D2 o D4 o la combinación de los mismos.

En vista de lo anterior, se considera que la presente invención entraña actividad inventiva.

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere las objeciones relativas al nivel inventivo de la presente invención.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita las modificaciones que se han facilitado, las cuales no amplían materia y subsanan las objeciones realizadas por el examinador. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de la referencia.

Para efectos de notificaciones, recibiré estas vía internet al correo electrónico claudia.car@ponsip.com, en la secretaría de esa Dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de suspensión acuosa, que comprende:
hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, un agente de suspensión
5 mixto y un agente antiespumante;
en la que el agente de suspensión mixto es una mezcla de
hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de
sodio y carragenina;
y donde el agente antiespumante incluye simeticona y una resina de silicona.
10
2. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que
los contenidos del hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio son de 3 a
5 % (p/v) con respecto a la composición de suspensión acuosa,
respectivamente.
15
3. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que
el contenido de la hidroxipropilmetilcelulosa es de 0,4 a 0,9 % (p/v) con
respecto a la composición de suspensión acuosa.
- 20 4. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que
el contenido de una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa
de sodio es de 0,1 a 0,5 % (p/v) con respecto a la composición de suspensión
acuosa.
- 25 5. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que
la relación de contenido de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa
de sodio es de 7:1 a 9:1.
6. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que
30 el contenido de la carragenina es de 0,1 a 0,3 % (p/v) con respecto a la
composición de suspensión acuosa.
7. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que,
con respecto a la composición de suspensión acuosa,
35 el contenido de cada uno de hidróxido de aluminio y de hidróxido de

magnesio es de 3,5 a 4,5 % (p/v),

el contenido de la hidroxipropilmetilcelulosa es de 0,45 a 0,85 % (p/v),

el contenido de una mezcla de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio es de 0,1 a 0,4 % (p/v), y

5 el contenido de carragenina es de 0,1 a 0,25 % (p/v).

8. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, en la que, con respecto a la composición de suspensión acuosa, el contenido de la simeticona es de 0,01 a 0,05 % (p/v) y el contenido de la resina de silicona es
10 de 0,2 a 0,8 % (p/v).

9. La composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más seleccionados entre un edulcorante, un conservante, un corrector y un agente colorante.
15

10. Un método de preparación de la composición de suspensión acuosa de la reivindicación 1, que comprende:

a) preparar una primera solución acuosa que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, una segunda solución acuosa que comprende un agente antiespumante, y una tercera solución acuosa que incluye carragenina;
20

b) mezclar la primera solución acuosa y la segunda solución acuosa mientras se agita, y añadir y agitar hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio en la solución mixta agitada;

25 c) homogeneizar la solución obtenida en la etapa b); y

d) añadir y agitar la tercera solución acuosa en la solución homogeneizada obtenida en la etapa c); y

e) añadir y agitar uno o más aditivos seleccionados entre un edulcorante, un conservante, un corrector y un colorante en la solución obtenida en la etapa d), añadir agua purificada y cuantificar la solución resultante.
30

식출하고 흰색으로 뿌옇게 되는 경우가 있다.

확인시험 1) 이 약 0.5 g에 0.1 mol/L 요오드시액 1 mL를 넣고 수욕에서 가열하여 녹인 다음 실온에 방치할 때 황갈색의 침전이 생긴다.

2) 이 약 0.5 g에 물 3 mL를 넣고 수욕에서 가열하여 녹인 다음 1,1,2-트리클로로에텐 1 mL를 넣고 세게 교반할 때 흰색의 뿌연 침전이 생긴다.

순도시험 1) 용해상태 이 약 2 g에 물 50 mL를 넣고 50 °C로 가온하여 녹일 때 액은 무색이며 맑다.

2) 염화물 이 약 0.5 g을 달아 시험한다. 비교액에는 0.01 mol/L 염산 0.4 mL를 넣는다 (0.028 % 이하).

3) 중금속 이 약 5.0 g을 달아 제 2 법에 따라 조작하여 시험한다. 비교액에는 납표준액 2.0 mL를 넣는다 (4 ppm 이하).

4) 비소 이 약 2.0 g을 달아 제 3 법에 따라 조작하여 시험한다 (1 ppm 이하).

건조감량 25 % 이하 (5 mmHg 이하 감압, 105 °C, 4 시간).

강열잔분 0.05 % 이하 (1 g).

정 량 법 이 약의 표시량에 따라 시클로텍스트린 0.5 g에 해당하는 양을 정밀하게 달아 물을 넣어 50 mL로 한 다음 이 액 20 mL를 취하여 수욕에서 10 분간 가열하고 식힌 다음 글루코아밀라아제용액 (10 IU/mL) 2 mL를 넣고 40 °C 수욕에서 1 시간 동안 반응시킨다. 반응액을 수욕에서 10 분간 가열하고 여과한 다음 실온으로 식히고 물을 넣어 정확하게 25 mL로 하여 검액으로 한다. 따로 α -, β -, γ -시클로텍스트린표준품 각각을 건조한 다음 0.1 g씩을 정밀하게 달아 물을 넣어 정확하게 20 mL로 하여 표준액으로 한다. 검액 및 표준액 10 μ L씩을 가지고 다음의 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 α -, β -, γ -시클로텍스트린의 피크면적을 측정한다. 시클로텍스트린 함량은 α -, β -, γ -시클로텍스트린 함량의 합으로 한다.

시클로텍스트린(CD) 함량(%)

$$= \alpha\text{-CD} + \beta\text{-CD} + \gamma\text{-CD} \text{ 함량}(\%)$$

α -CD 함량(%)

$$= \frac{\alpha\text{-CD표준용액의농도(ppm)} \times 50 \times 25}{\text{검체의 채취량}(g) \times 20} \times \frac{\text{시험용액의 } \alpha\text{-CD피크면적}}{\text{혼합표준용액의 } \alpha\text{-CD피크면적}} \times \frac{100}{10^6}$$

β -CD 함량(%)

$$= \frac{\beta\text{-CD표준용액의농도(ppm)} \times 50 \times 25}{\text{검체의 채취량}(g) \times 20} \times \frac{\text{시험용액의 } \beta\text{-CD피크면적}}{\text{혼합표준용액의 } \beta\text{-CD피크면적}} \times \frac{100}{10^6}$$

γ -CD 함량(%)

$$= \frac{\gamma\text{-CD표준용액의농도(ppm)} \times 50 \times 25}{\text{검체의 채취량}(g) \times 20} \times \frac{\text{시험용액의 } \gamma\text{-CD피크면적}}{\text{혼합표준용액의 } \gamma\text{-CD피크면적}} \times \frac{100}{10^6}$$

조작조건

검출기 : 시차굴절계

칼 럼 : 안지름 약 7.8 mm, 길이 약 30 cm인 스테인레스 강관에 25 μ m의 액체크로마토그래프용스티렌디비닐벤젠 공중합체설폰산수지를 충전한다.

칼럼온도 : 80 °C부근의 일정온도

이동상 : 물

유 량 : 0.6 ~ 1.0 mL/분

실리콘수지

Silicone Resin

성 상 이 약은 연한 회색 반투명의 점조성액체 또는 페이스트상의 물질로 거의 냄새가 없다.

확인시험 이 약 1 g을 백금접시에 넣고 강열하면 흰 연기를 내면서 연소한다. 이 흰 연기에 식힌 유리판을 씌우면 유리판의 표면에 가루가 부착한다. 이것을 모아 백금접시에 넣고 수산화나트륨 3 g을 넣고 가열하여 녹인다. 식힌 다음 물 50 mL를 넣어 녹이고 여과한다. 이 여액 1 방울 및 몰리브덴산암모늄시액 1 방울을 여과지에 천천히 넣고 다시 벤지딘시액 1 방울을 천천히 넣은 다음 암모니아증기에 접촉시키면 파란색을 나타낸다.

순도시험 1) 비중 d_{20}^{20} 0.98 ~ 1.02

2) 추출실리콘유의 점도 및 굴절률 이 약 15 g을 속슬레추출기에 넣고 사염화탄소 150 mL로 3 시간 동안 추출하고 추출액을 수욕에서 증발할 때 점조한 액체가 남는다. 이 액의 점도는 25 °C에서 100 ~ 1100 mm²/s이다. 또 그 굴절률 n_D^{20} 는 1400 ~ 1410이다.

3) 이산화규소 2)에서 추출한 다음의 잔류물을 약 100 °C에서 1 시간 건조할 때 그 양은 0.45 ~ 2.25 g이다.

저 장 법 기밀용기.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0014347

Recibo: 22-90023

Fecha: 07/10/2022

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC: 40.017.374

Pago PSE No: 738413

CUS: 1694763569

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2019/0012413

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000