

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013243- -00006-0000

Fecha: 2013-05-03 16:41:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Referencia: Expediente No. 11.013.243

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Formulaciones farmacéuticas
que contienen ligandos de receptores de dopamina"

Solicitante: Richter Gedeon Nyrt

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 451
DEL 26 DE DICIEMBRE DE 2013, OFICIO NO.23688 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, 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 en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 11-013243-00005-0000 de fecha 21 de marzo de 2013:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Reivindicaciones estudiadas**

Su Despacho menciona que de acuerdo a lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo I del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

En conclusión se estudian (17) reivindicaciones conforme a la tasa pagada.

1.2 Claridad de la solicitud

El examinador menciona que la reivindicación 1 no es clara porque el término "menos de aproximadamente" es relativo y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.

Con relación a las reivindicaciones 2 a 17, el examinador menciona que no son claras porque hacen referencia a un perfil en plasma in vivo que comprende una concentración máxima media, una AUC media...es decir, son resultados farmacocinéticos a alcanzar. El examinador sugiere escribir las reivindicaciones de composición farmacéutica en términos de componentes y proporciones.

1.3 Novedad

El examinador menciona que el documento US 2006229297 (D1) afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 17. En forma resumida, el examinador menciona que las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 y de la reivindicación 2 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, y que por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente se menciona que las reivindicaciones dependientes 3 a 17 no mencionan características novedosas adicionales y por lo tanto, tampoco se pueden considerar nuevas.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Reivindicaciones estudiadas

Aclaremos a su Despacho que el capítulo reivindicatorio original presentado ante su

Despacho el 4 de Febrero de 2011 contenía 26 reivindicaciones. Es decir, contaba con 16 reivindicaciones adicionales después de la décima.

Mediante la Resolución 72897 del 24 de Diciembre de 2010 se fijan las tasas de propiedad industrial y se establece el costo de 27000 por cada reivindicación adicional (a partir de la undécima 11° reivindicación).

El solicitante pagó la suma de **\$432.000** al momento de presentar la solicitud. El examinador podrá notar que dicho valor de **\$432.000** cubre las 16 reivindicaciones adicionales. Por lo tanto, mi representante efectuó el pago correcto y en consecuencia su Despacho debió de estudiar la totalidad de las reivindicaciones

Anexamos copia de los recibos para su información, y copia de la primera página de la resolución 72897.

Por lo tanto, es incorrecto el estudio efectuado por el examinador ya que se debió estudiar la totalidad de las reivindicaciones (26) y no solamente las primeras 17 reivindicaciones.

Por lo tanto, solicitamos a su Despacho que estudie la totalidad de las reivindicaciones.

2.2 Claridad de la solicitud

Con el objeto de atender a las observaciones del examinador me permito presentar modificaciones en las reivindicaciones 1 y 2.

Con relación al término "menos de aproximadamente" de la reivindicación 1 informamos a su Despacho que se canceló la palabra "aproximadamente" de dicha reivindicación.

De esta manera, es claro que el significado de esta expresión corresponde a que la cantidad del producto de degradación de amina debe oscilar en el rango de 0-1% p/p.

Las reivindicaciones 23 a 26 dirigidas a un método de tratamiento fueron canceladas.

Así mismo, informamos a su Despacho que la palabra "aproximadamente" se canceló de todo el pliego reivindicatorio.

Por otro lado, la reivindicación 2 se modificó de tal manera que es dependiente de la reivindicación 1 por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 17 comprenden las limitaciones de la reivindicación 1.

Es decir, así el examinador considere que algunas características corresponden a resultados a alcanzar estas características pueden aparecer en la reivindicación junto con las otras características técnicas de la invención. Por favor ver Manual Andino¹ para el examen de solicitudes de patentes de invención establece textualmente en la página 41 lo siguiente:

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

Así mismo la Guía para examen de solicitudes de patente de Invención y modelo de utilidad expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, establece en la página 71 que las características "resultados a alcanzar" pueden aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en las reivindicaciones así como las explicaciones dadas, se tiene que las reivindicaciones 1 a 17 cumplen a cabalidad con el requisito de claridad establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

La reivindicación 2 se modificó de la siguiente manera:

"La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 que comprende de 0,05 a 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la formulación proporciona un perfil en plasma in vivo que comprende:

(i) una Cmax media inferior a 26,3 ng/ml,

¹ MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION, OMPI, 2004

- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 2 ng·h/ml y
- (iii) un T_{max} medio de 3 o más horas."

De esta manera es claro que la invención está definida por la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 y no por el perfil de plasma

2.3. Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida..."*

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud por cuanto, el documento D1 revela derivados de (thio) carbamoil-ciclohexano como antagonistas del receptor D3/D2 y concretamente revela una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), en donde el compuesto de formula (I) puede ser en concreto trans-1 {4-[2-4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, específicamente Cariprazina.

El documento D1 además revela la preparación del compuesto de partida urea anterior a partir de trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]etil}-ciclohexil-amina y métodos de purificación del producto para retirar el material de partida amina. Sin embargo, el documento D1, no menciona los medios para preparar las formulaciones estables de compuestos de formula (I).

El problema a resolver en el caso de la formulación de la presente invención es que de acuerdo a las observaciones de los inventores, el ingrediente activo (trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) del producto farmacéutico anterior es hidrolíticamente inestable. El producto de degradación del compuesto de urea

mencionado anteriormente es trans-4-{2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina. Por otro lado, este compuesto es el material de partida de la síntesis del ingrediente activo trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea. Esta síntesis se revela en el documento D1 página 3-4.

De acuerdo con las regulaciones de la FDA la cantidad del producto de degradación del compuesto de urea, trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina deben mantenerse por debajo del 1% p/p. Este efecto se logró al utilizar componentes adicionales apropiados de la formulación, por ejemplo agentes tampón o excipientes con baja actividad del agua. Por favor, ver páginas 6 y 7.

En los ejemplos 1 y 2 de la presente solicitud, se muestran preparaciones como tabletas y capsulas que comprende un agente tampón o un excipiente con baja actividad del agua. Como puede observarse una cantidad significativa inferior de la amina producto de degradación hidrolítica fue medida después de dos meses en comparación con las tabletas donde dichos agentes tampón o excipientes con baja actividad del agua están ausentes (por favor ver tablas 4,6,9,11,13,15,17,22,26 y 27 en comparación con la tabla 29 en la solicitud en estudio).

De acuerdo a lo anterior al utilizar un agente tampón o excipientes con baja actividad del agua las preparaciones sólidas de la presente invención aseguran excelente estabilidad de almacenaje correspondientes a las guías de la FDA y además no hay necesidad de utilizar materiales de empaque costosos.

Por lo tanto, la ventaja técnica lograda por el agente tampón o el excipiente con baja actividad del agua es, de acuerdo con la presente invención, la estabilidad de almacenamiento por un largo periodo de formulaciones sólidas que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil urea.

En el documento D1, se le enseña a la persona medianamente experta en la materia como preparar formulaciones que comprende compuestos purificados de formula 1 como el ingrediente activo. Sin embargo, el documento D1 no proporciona ninguna enseñanza con respecto a la estabilidad de los ingredientes activos después de la formulación de cualquier clase de composición farmacéutica o cualquier otra formulación. No existe ninguna

sugerencia en el documento D1 para incluir un agente tampón o un excipiente con baja actividad del agua. Por lo tanto, a la luz de las enseñanzas de D1 las composiciones reclamadas en la presente invención son nuevas.

Por lo tanto, se incorpora la presencia de un componente responsable para mantener la cantidad de degradación del producto a 1% p/p o menos en la reivindicación 1. Con respecto a esto el solicitante identifica el uso de un agente tampón o un excipiente con baja actividad del agua para inhibir degradación (el sustento para esto puede encontrarse en las página 8).

Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 se modifica de la siguiente forma:

Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente tampón o un excipiente que tenga una baja actividad del agua, preferiblemente almidón pregelatinizado y fosfato de dicalcio dihidrato y

en la cual la formulación comprende menos de 1% p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Con relación al término "baja actividad de agua" o en inglés "low water activity" mi representada presenta las siguientes explicaciones para éste término

De acuerdo con la solicitud WO2010/009300 (page 6, párrafo 3) "un excipiente que tiene "baja actividad del agua" significa " un excipiente que tiene una cantidad mínima de agua libre que puede liberarse para efectuar una degradación hidrolítica del ingrediente activo".

Las siguientes citas contienen definiciones adicionales para la actividad del agua:

<http://www.aqualab.com/assets/Uploads/AwDefinition.pdf>

"Water activity is derived from fundamental principles of thermodynamics and physical Chemistry. As a thermodynamic principle there are requirement in defining water activity that must be met. These requirements are; pure water (aw=1.0) is the standard state, the system is in equilibrium, and the temperatura is defined"

"Water activity is defined as the ratio of the vapor pressure of water in a material (p) to the vapor pressure of pure water (p_0) at the same temperature. Relative humidity of air is defined as the ratio of the vapor pressure of air to its saturation vapor pressure. When vapor and temperature equilibrium are obtained, the water activity of the sample is equal to the relative humidity of air surrounding the sample in a sealed measurement chamber".

<http://www.encyclopedia.com/doc/1039-wateractivity.html>

"water activity (a_w) Ratio between vapour pressure of water in the food and that of pure water at the same temperature. Most Bacteria cannot grow at a_w below 0.9, yeasts below 0.85, and moulds below 0.7. So called dehydrated foods have a_w lower than 0.6"

<http://class.fst.ohio-state.edu/fst605/Laboratories/Lab%201water%Activity.pdf>

"Water activity (a_w) is defined as $a_w = p/p_0$ where p and p_0 are the partial pressures of water above the food and a pure solution under identical conditions respectively".

El capítulo del siguiente libro contiene una definición adicional para la actividad del agua de la industria de alimentos donde se utiliza más frecuentemente:

D. Simatos, G. Roudaut, D. Champion, Water in Dairy Products. Analysis and measurement of Water Activity, In: Editor-in-Chief: John W. Fuquay, Editor (s)-in-Chief, Encyclopedia of Dairy Sciences (Second Edition), Academic Press. San Diego, 2011, Pages 715-726

Abstract: Water activity of a system (a_w) is a thermodynamic concept used to characterize the contained water. It has been considered, in spite of some limitations, as the most important parameter in food technology for the past 50 years. It can be measured by the ratio (p/p_0) of the water vapor pressure in the atmosphere at equilibrium with the material to the saturated vapor pressure of pure water at the same temperature, or by the physical properties related to it (freezing point depression, mechanical/electrical properties). Although the physical/chemical mechanisms responsible for the depression of a_w as compared to that of pure water are more or less identified, the expressions describing the relations between composition and a_w remain mainly empirical for real foods. Water activity is only one of the several water-related factors controlling quality characteristics of food, with molecular mobility being equally important. It is, however, an essential parameter to consider in situations involving microbial activity (shelf life, production of

aroma, etc).

It is also an essential tool in food technology, permitting to predict the transfer of water between two compartments of a product or between a food product and its environment during storage or a drying operation. Thus a_w controls the water content of the product, and in turn the quality characteristics such as texture of cheese, and the kinetics of physical (crystallization of lactose) or chemical/enzymatic reactions.

De acuerdo a las anteriores definiciones se propone la siguiente redacción para el término "actividad del agua":

La actividad del agua (a_w) es la proporción entre la presión de vapor del agua en los excipientes y el agua pura a la misma temperatura, está definida como $a_w = p/p_0$ donde p y p_0 donde p y p_0 son las presiones parciales del agua por encima de los excipientes y una solución pura bajo condiciones idénticas, respectivamente la cual es una medida del estado de la energía del agua en el sistema.

En la revista de la compañía Colorcon de desarrollos de productos farmacéuticos puede encontrarse la definición y el método de medida del agua libre y agua ligada. Anexo copia para su información.

"Loss on drying (LOD) or total moisture content of pharmaceutical products can include both bound (e.g. water of hydration) and free water. It is the free water that is responsible for degradation of moisture sensitive materials resulting in poor stability profiles."

"The quantity of free water in pharmaceutical powders can be measured using a water activity meter. The study summarised below compares LOD and water activity for a number of commonly used excipients. Water Activity was measured using AquaLab Series 3 Model TE Meter Manufactured by Decagon (USA) and LOD using USP method. Even though Starch 1500 has the highest moisture content when compared with other commonly used pharmaceutical excipients, it has the lowest of free water which means greater stability of moisture sensitive actives".

En la otra gráfica se compara la actividad del agua vs. LOD (pérdida de secado) para excipientes utilizados comúnmente. De los valores de la actividad del agua de los excipientes representados puede concluirse que excipientes que poseen valores de actividad

de agua por debajo de 0.5 pueden referirse como "excipientes que tienen baja actividad de agua".

El examinador menciona que el documento D1 afecta la novedad de la reivindicación 2 de la presente invención.

El problema técnico a resolver mediante la solución técnica como se reivindica en la reivindicación 2 (y en las reivindicaciones dependientes 3 a 17) es la de proporcionar una formulación farmacéutica que comprende trans-1{4-[2-{4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil urea en una cantidad específica con el fin de lograr los perfiles en plasma *in vivo* específicos.

El perfil en plasma *in vivo* proporciona una formulación que depende de la cantidad del ingrediente activo pero también está determinado por la formulación. Las diferentes formulaciones de la misma dosis del mismo resultado del medicamento en curvas tiempo-concentración en diferentes plasmas. Las formulaciones influyen en concentraciones pico en plasma, tiempo de absorción y duración de acción. Las diferencias en la biodisponibilidad exhibidas por un medicamento dado, puede resultar ser en un paciente por encima, por debajo o correctamente medicado.

De conformidad con los hechos anteriormente citados, el problema técnico a resolver mediante la solución técnica como se reivindica en la reivindicación 2 es la de proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea produciendo apropiados niveles de concentración en plasma del ingrediente activo.

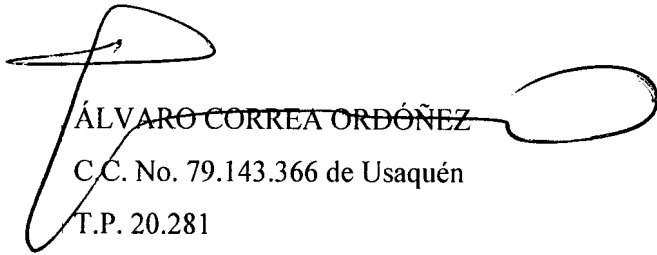
En consecuencia, la materia objeto de la reivindicación 2 difiere de las enseñanzas de D1 y por lo tanto es nueva.

Las reivindicaciones 3 a 17 protegen formulaciones que resultan en apropiados niveles de concentración en plasma en el caso de dosis específicas del ingrediente activo. Teniendo en cuenta que las mismas consideraciones para el caso de la reivindicación 2, se pueden aplicar a las reivindicaciones 3 a 17, se tiene que la materia objeto de las reivindicaciones 3 a 17 es nueva.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 22 reivindicaciones
 - Recibo de pago por reivindicación adicional
 - Copia de la página de la revista Colorcon
 - Copia de la primera página de la resolución No. 72897
 - Copia de los recibos de pago folios 4-7

BOGMGT/BOGDMS-#1487034-VI-P2011_000005-0720.DOC

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un agente tampón o un excipiente con baja actividad del agua, preferiblemente almidón pregelatinizado y fosfato dicalcio dihidrato y

en la cual la formulación comprende menos de 1% p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2. La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 que comprende de 0,05 a 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la cual la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 26,3 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 2 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

3. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 0,1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 0,2 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 2 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

4. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 0,25 mg de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 0,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 5 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

5. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 0,5 mg de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 0,9 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 10 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

6. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 1 mg de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 1,8 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 20 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

7. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 1,5 mg de trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una

sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 2,7 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 30 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

8. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 2 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 3,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 40 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

9. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 2,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 4,4 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 50 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

10. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 3 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 5,3 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 60 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

11. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 4,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 7,9 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 90 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

12. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 8,8 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 100 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

13. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 6 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 10,5 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 120 ng·h/ml y

(iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

14. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 7,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

(i) una $C_{\max}$ media inferior a 13,2 ng/ml,

(ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 150 ng·h/ml y

(iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

15. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 9 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

(i) una $C_{\max}$ media inferior a 15,8 ng/ml,

(ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 180 ng·h/ml y

(iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

16. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 12,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

(i) una $C_{\max}$ media inferior a 21,9 ng/ml,

(ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 250 ng·h/ml y

(iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

17. La formulación de la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:

- (i) una $C_{\max}$ media inferior a 26,3 ng/ml,
- (ii) un $AUC_{0-\infty}$ media superior a 300 ng·h/ml y
- (iii) un $T_{\max}$ medio de 3 o más horas.

18. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual la formulación comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro.

19. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) entre el 0,5 % y el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro,
- (b) entre el 5 % y el 95 % de lactosa monohidrato,
- (c) entre el 0 % y el 10 % de talco,
- (d) entre el 0 % y el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
- (e) entre el 0 % y el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
- (f) entre el 0 % y el 15 % de hidroxipropil celulosa, y
- (g) entre el 0,1 % y el 3 % de estearato de magnesio.

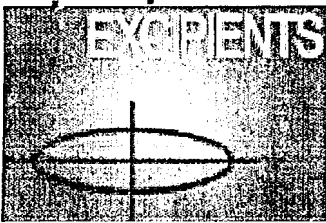
20. Una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) entre el 0,5 % y el 15 % de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea hidrocloreuro,
- (b) entre el 0,1 % y el 20 % de carbonato de sodio,

- (c) entre el 0 % y el 10 % de talco,
- (d) entre el 0 % y el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
- (e) entre el 0 % y el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
- (f) entre el 5 % y el 95 % de celulosa microcristalina, y
- (g) entre el 0,1 % y el 3 % de estearato de magnesio.

21. La formulación farmacéutica según cualquiera de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en la cual la formulación comprende menos del 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

22. La formulación farmacéutica según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la cual la formulación libera trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una tasa superior a el 80% dentro de los primeros 60 minutos tras la administración de la formulación a un paciente que lo necesite.



STARCH 1500®

PARTIALLY PREGELATINIZED MAIZE STARCH

Technical Data
Water Activity vs LOD

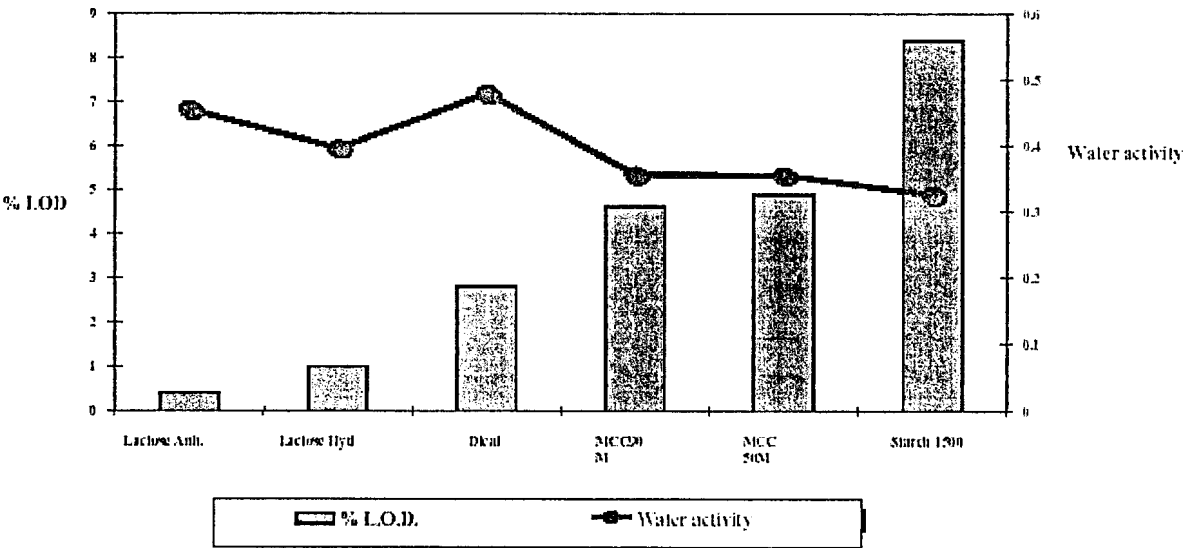
Free and Bound Water in Starch 1500 compared to other commonly used excipients

Loss on drying (LOD) or total moisture content of pharmaceutical products can include both bound (e.g. water of hydration) and free water. It is the free water that is responsible for degradation of moisture sensitive materials resulting in poor stability profiles.

Starch 1500 meets USP, EP and JP LOD specifications of no more than 13-14%. The equilibrium moisture content of Starch 1500 is 8-10%. Even under accelerated storage conditions of 40°C and 75%RH, Starch 1500 remains within its moisture specification.

The quantity of free water in pharmaceutical powders can be measured using a water activity meter. The study summarised below compares LOD and water activity for a number of commonly used excipients. Water Activity was measured using AquaLab Series 3 Model TE Meter Manufactured by Decagon (USA) and LOD using USP method. Even though Starch 1500 has the highest total moisture content when compared with other commonly used pharmaceutical excipients, it has the lowest quantity of free water which means greater stability of moisture sensitive actives.

Comparison of Water Activity vs. LOD for Commonly used Excipients



Summary

The free water content and therefore degree of water activity provides more valuable information than the total moisture content when considering the stability of moisture sensitive products. In an Aspirin stability study conducted by Colorcon I it was found that although Starch 1500 contained the high total moisture content, this provided the most stable formulation when compared to alternatives containing excipients with significantly lower LOD. The results of the study demonstrated that ultimate stability was not dependent on the total quantity of moisture present, but on its form and relative availability.

I Cunningham, C.R. et al., Formulations of Acetylsalicylic Acid Tablets for Aqueous Enteric Film Coating, *Pharm. Tech. Europe*, May 2001.

World Headquarters
Colorcon
415 Moyer Blvd., P.O. Box 24, West Point, PA 19486-0024
Tel: 215-699-7733 Fax: 215-661-2605 Web Site @<http://www.colorcon.com>

Locations	Telephone	Facsimile	Locations	Telephone	Facsimile
<i>United States</i>			<i>Asia/Pacific</i>		
Santa Ana, California	714-549-0631	714-549-4921	Singapore	65-6438-0318	65-6438-0178
Indianapolis, Indiana	317-545-6211	317-545-6218	Fuji-gun, Shizuoka, Japan	81-5-4465-2711	81-5-4465-2730
Humacao, Puerto Rico	787-852-3815	787-852-0030	Shanghai, China	86-21-5442-2222	86-21-5442-2229
			Goa, India	91-0832-2883434	91-0832-2883440
<i>Europe</i>			Seoul, Korea	822-2057-2173	822-2057-2179
Dartford, Kent, England	44-1322-293000	44-1322-627200			
Bougival, France	33-1-3082-1582	33-1-3082-7879	<i>Latin America</i>		
Idstein, Germany	49-6126-9961-0	49-6126-9961-11	Buenos Aires, Argentina	54-11-4552-1565	54-11-4552-3997
Gallarate, Italy	39-0331-776932	39-0331-776831	Cotia, Brasil	55-11-4612-4262	55-11-4612-3307
Budapest, Hungary	36-1-200-8000	36-1-200-8010	Bogota, Colombia	571-418-1202	571-418-1257
Istanbul, Turkey	90-216-465-0360	90-216-465-0361	Caracas, Venezuela	58-212-793-3459	58-212-781-2619
Barcelona, Spain	34-9-3589-3756	34-9-3589-3792	Santa Fe, Mexico	52-55-5292-1611	52-55-5292-1750

The information contained herein, to the best of our knowledge is true and accurate. Any recommendations or suggestions are made without warranty or guarantee, since the conditions of use are beyond our control. Any information contained herein is intended as a recommendation for use of our products so as not to infringe on any patent.

©2003 Colorcon. The information contained in this document is proprietary to Colorcon and may not be used or disseminated inappropriately.

Starch 1500® is a trademark of BPSI Holdings, Inc.
EX/Istarch1500_wateractivitiy_vs_LOD_rev1_0703



TAM FAS PARA EL 2011

MINISTERIO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN NÚMERO
(72897 -)

"Por la cual se fijan las tasas de propiedad industrial y se modifica la Circular Única del 19 de julio de 2001"

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de las facultades legales, en especial las que se le confieren en el artículo 277 de la Decisión 486 de Comisión de la Comunidad Andina y en el artículo 3, numeral 34, del Decreto 3523 de 2009, modificado por numeral 42 del artículo 3 del Decreto 1687 de 2010,

RESUELVE:

ARTICULO 1. Modifíquese el capítulo primero del título X de la circular única del 19 de julio de 2001, relativo a las tasas aplicables a los trámites de propiedad industrial, el cual quedará así:

CAPITULO PRIMERO PARTE GENERAL

1.1 Tasas de propiedad industrial

Tasas en pesos
Colombianos

1.1.1 Tasas de nuevas creaciones

1.1.1.1. Solicitudes Nacionales

1	Solicitud de patente de invención (contiene el derecho a presentar las 10 primeras reivindicaciones).	571.000,00
2	Solicitud de patente de modelo de utilidad	335.000,00
3	Reivindicación adicional (a partir de la undécima 11° reivindicación)	27.000,00
4	Solicitud de registro de esquema de trazado de circuitos integrados	571.000,00
5	Solicitud de registro de diseño industrial	571.000,00
6	Solicitud de Licencia Obligatoria	1.206.000,00
7	Invocación de una prioridad	162.000,00
8	Examen de patentabilidad de invención	478.000,00
9	Examen de patentabilidad de modelo de utilidad	320.000,00

1.1.1.2 Solicitudes internacionales – PCT (Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

1.1.1.2.1 Fase nacional:

1	Solicitud de patente de invención (contiene el derecho a presentar las 10 primeras reivindicaciones)	571.000,00
2	Solicitud de patente de modelo de utilidad	335.000,00
3	Reivindicación adicional (a partir de la undécima 11° reivindicación incluida en la solicitud inicial o durante el trámite)	27.000,00
4	Examen de patentabilidad de invención – Capítulo I y II PCT	485.000,00
5	Examen de patentabilidad de modelo de utilidad – Capítulo I y II PCT	324.000,00
6	Petición de restablecimiento de los derechos en caso de incumplimiento de los actos mencionados en el art. 22 del PCT	3.090.000,00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 76,462

FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			76426	13/09/2010	14,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 700.00

SON: SETECIENTOS PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

GOBIERNO DE LA REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

FORMULARIO N° 1001/60/99-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE N° 10 - 66, 192
FECHA 12 DE AGOSTO DE 2010

FORMA DE CONSIDERACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	CL. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
SAVER & ALMERIE	CONSIGNACION	BANCO DE CHILE	662714067	303174216	12/08/2010	76,176,060,99

FORMA DE CONCEPTO

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. SERVICIOS DE PROPIEDAD	99. OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	300,00
	TOTAL	300,00

FORMA DE PAGO: TRESIDENTOS PESOS

REFERENCIA

RECIBO DE PAGO APLICADO AL EXCEDENTE N°

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

STATE OF NEW YORK

$\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}$

[illegible]

204-867079-1

[illegible]

RECEIVED BY THE DIRECTOR OF THE BUREAU OF THE ARMY

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 003544

Bogotá D.C., 13 de 2011 - 17:00:38

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353200315	12/01/2011	148.414.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
				\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 13 de 2011 - 17:01:26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0041037

Bogotá D.C., Abril 30 de 2013 - 16:53:09

RECIBIDO DE : BAKER

NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	26421	18/03/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	26422	18/03/2013		30.000.00
RECIBO DE CA	999999999	26472	18/03/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	26473	18/03/2013		175.000.00
RECIBO DE CA	999999999	33581	10/04/2013		10.000.00
RECIBO DE CA	999999999	33592	10/04/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	33593	10/04/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	33594	10/04/2013		50.000.00
RECIBO DE CA	999999999	33924	10/04/2013		270.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	360.000.00
			\$360.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-013243- -00006-0000

Fecha: 2013-05-03 16:41:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26