

129

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
llocco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

REPÚBLICA DE COLOMBIA - INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 03-106074-00009-0000

Dep. 2020 NUECREACIONES
Eve. 379 FASE NACIONAL II
Folios. 2

Re: P1.-SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "COMPRIMIDO PARA
TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL".-Clase A61K
31/165.-Expediente número 03-106,074.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 19 de Julio de 2007.
2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo término vence el próximo **16 de Octubre de 2007.**
3. Anexo acompaño recibo número 07-81.303, que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

126
125

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO DE PAGO
No. 00 10 1074 -00009-0000
C-1 2020 NUECREACIONI
370 FASENACIONALI
otras 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 81,303
: OCTUBRE 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999511	03/10/2007	1,296,000.00

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 56005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
	TOTAL :	\$ 72,000.00

SDM: SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlloco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

BOGOTÁ, D.C., 10 de Octubre de 2007
No. 03-106-074-2007

Re: P1.-SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPRIMIDO PARA TRAGAR QUE COMPRENDE PARACETAMOL".-Clase A61K 31/165.-Expediente número 03-106.074.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Julio de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 10 de Octubre del mismo año.
2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1061** respecto a los requisitos de Claridad y Nivel Inventivo de la solicitud, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

De la manera más atenta, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, **restrigiendo de manera considerable** su alcance y **eliminando** las reivindicaciones 1, 15 y 16.

Sobre este particular, me permito señalar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en mención **no amplían de manera alguna el alcance de la Invención tal como fue originalmente presentada**, toda vez que las mismas corresponden a la eliminación de algunas reivindicaciones y a la restricción de la materia objeto de las reivindicaciones restantes con el fin de hacer más clara la presente solicitud, tal como se ilustra a continuación:

- (i) La reivindicación 1 actualmente presentada ha sido eliminada;
- (ii) La reivindicación 2 actualmente presentada corresponde ahora a la nueva reivindicación 1, y ha sido limitada para reivindicar una **"forma de dosis en**

no para hacer bicarbonato como efervescente

tableta no-efervescente, no recubierta, mediante la inclusión de la materia contenida en la reivindicación 9 del capítulo reivindicatorio estudiado. Adicionalmente, esta nueva reivindicación 1 incluye como característica técnica adicional que **"en donde al menos el 78% del paracetamol es liberado dentro de 15 minutos como se determina mediante un método de disolución que utiliza el aparato de paletas USP, empleando 900 ml de HCl 0.05M y una velocidad de agitación de 30 rpm"**. El soporte para esta modificación se puede encontrar en las líneas 7 a 20 de la página 8 del texto de la descripción de la solicitud como se presentó originalmente. Finalmente, los datos que sustentan la invención *tal como ha sido ahora reivindicada* se pueden encontrar en el ejemplo 8 de la solicitud como fue originalmente presentada;

- (iii) Adicionalmente, se ha introducido una nueva reivindicación Independiente 2, dirigida a una "forma de dosis en tableta no-efervescente, recubierta para ser ingerida, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de paracetamol y una cantidad de antiácido de 3 a 55 mg en donde el antiácido es bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o mezclas de los mismos, y en donde al menos el 85% del paracetamol es liberado dentro de 20 minutos como se determina mediante un método de disolución que utiliza el aparato de paletas USP, empleando 900 ml de HCl 0.05M y una velocidad de agitación de 30 rpm", correspondiente a la combinación de las reivindicaciones 2, 11 y 14 del capítulo reivindicatorio actualmente estudiado por el señor Examinador. De igual manera, puede encontrarse soporte adicional para la nueva reivindicación 2 en la página 9, líneas 4 a 10 de la descripción de la solicitud, así como también en la página 10, línea 3, que revela un rango preferido de antiácido de "3 a 55 mg". Los datos que sustentan la invención *como ha sido ahora reivindicada* se pueden encontrar en el Ejemplo 14 de la solicitud tal como se presentó inicialmente; y

- (iv) Se han eliminado las reivindicaciones 15 y 16 actualmente presentadas.

Las reivindicaciones restantes han sido numeradas nuevamente y se han modificado las dependencias de las mismas, de conformidad con los cambios anteriormente expuestos, de forma tal que se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio corregido compuesto por 11 reivindicaciones.

No es necesario

Igualmente, me permito presentar copia completa de la descripción, toda vez que se han modificado las páginas 23 y 25 de la misma, dado que en la línea 14 de la página 23 se reemplazó la expresión "ejemplo 11" por la expresión correcta "ejemplo 12", con la intención de subsanar un error

involuntario cometido en el momento de preparación del texto original de la solicitud, el cual se explicará con detalle más adelante en este mismo escrito. En cuanto a la página 25, se ha reemplazado la figura originalmente presentada por una nueva figura en la que se han incluido las leyendas correspondientes a las variables de los ejes X y Y, así como a las convenciones, toda vez que en la figura originalmente presentada se omitió dicha información. El sustento para esta modificación se puede encontrar tanto en el Ejemplo 13 de la descripción, como en la figura que aparece en la página 16 del documento original PCT/EP02/06046.

Tal como sucede con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, los cambios anteriormente señalados en la descripción **tampoco constituyen una ampliación de la materia objeto originalmente presentada**, toda vez que los mismos corresponden a la subsanación de errores claros de transcripción del texto de la solicitud inicialmente presentada.

4. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

4.1 **De la Descripción:**

Por otro lado, de acuerdo con el Concepto Técnico No. **1061**, el señor Examinador objeta la claridad de la descripción de la presente solicitud, argumentando que:

- (i) En primer lugar, el señor Examinador establece que "El título de la invención se refiere a comprimidos para tragar que contienen paracetamol, pero la descripción habla de una forma de dosificación para administración vía oral tal como cápsula o tableta, por lo tanto el título no divulga la invención de manera suficiente".

En relación con la objeción arriba transcrita, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que, dadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio anteriormente expuestas, las reivindicaciones se han limitado ahora a **composiciones de tableta para ingerir**, de forma tal que ya no abarca otras formas de dosificación como las cápsulas. Por lo tanto, es claro que el título tal como fue originalmente presentado resulta adecuado para el objeto como ha sido ahora reclamado, superando así cualquier objeción al respecto.

- (ii) Por otra parte, el señor Examinador ha establecido que la descripción no "establece cuál es el tamaño final de sus formulaciones" así como tampoco

"establece los parámetros de los contenidos de sodio y potasio que puedan considerarse inocuos para los pacientes". El señor Examinador concluye que la ventaja de la invención no es clara frente al estado de la técnica.

Sobre este particular, me permito manifestar que respecto al tamaño final de la tableta, este dependerá por supuesto de la cantidad de paracetamol utilizada (ya que éste es, (por mucho,) el componente mayoritario en la formulación) y las dosis pueden variar entre, por ejemplo, 325 mg hasta 1000 mg, y típicamente corresponden a 500mg/tableta, tal como claramente se establece en la página 9, líneas 12 a 15 de la descripción. Adicionalmente, los ejemplos de la descripción (Ejemplos 1, 2, 4, 5, y 12) describen los detalles de la formulación, incluyendo la cantidad de cada excipiente y de paracetamol por tableta, de tal forma que el peso de la tableta puede ser deducido, y por lo tanto la persona versada en la materia que tenga acceso al texto de la solicitud, podrá determinar sin dificultad que las tabletas en estos ejemplos tienen un peso en el rango de **644-681 mg**. Por el contrario, las tabletas reveladas en el documento WO98/38983 (específicamente en los ejemplos 1 a 10 de dicho documento) que contienen un contenido significativamente mayor de bicarbonato, tienen un peso de tableta en el rango de **819 - 1431 mg**. A partir de estos hechos, es evidente que estas últimas tabletas deben ser necesariamente de un tamaño mayor, comparadas con aquellas de la presente solicitud y, por lo tanto, la ventaja señalada en relación con este aspecto particular puede ser reconocida fácilmente y de manera clara a partir de la descripción tal como ha sido presentada.

Ahora bien, con respecto a los niveles de sodio y potasio, el solicitante considera pertinente resaltar al señor Examinador que la información relacionada con los niveles "seguros" de estos componentes está disponible en el dominio público, aunque los niveles exactos en cuanto a la cantidad de estos componentes que es considerada permisible en los productos farmacéuticos sin la necesidad de requisitos adicionales de etiquetado (por ejemplo, "etiquetas de alerta") varía de país a país. En Europa, por ejemplo, la cantidad permitida de sodio o potasio es típicamente de un milimol por unidad de dosificación. Esto es igual a 84mg por unidad de dosificación de bicarbonato de sodio y 100mg por unidad de dosificación de bicarbonato de potasio. De esta forma, por ejemplo, en un tratamiento con 500 mg de paracetamol, donde la unidad de dosificación es de dos tabletas, la cantidad de bicarbonato de sodio y de potasio sería, respectivamente, de 42 mg ($84/2$) y 50 mg ($100/2$), es decir, que estaría por debajo del límite permitido, demostrando así la inocuidad de las concentraciones de sodio y

potasio de las composiciones reveladas de conformidad con el desarrollo realizado mediante la presente solicitud.

- (iii) Finalmente, el señor Examinador manifiesta que en el estado de la técnica, cuando el antiácido se mezcla con el paracetamol, "los resultados se invierten" y son comparables con aquellos obtenidos cuando el paracetamol se administra solo y que, en consecuencia, "no es claro por lo tanto si en los estudios realizados con estas composiciones no se presentó la misma situación, ya que en la descripción se establece que una de las metodologías para la preparación de la presentación de la dosis comprende la mezcla de paracetamol, bicarbonato o bicarbonatos".

Sobre este particular, me permito resaltar que no es claro para el solicitante a cual arte anterior está haciendo referencia el señor Examinador. Del estudio de las diferentes referencias citadas como antecedentes dentro del texto de la descripción, pareciera ser que la objeción realizada se basa en un párrafo del documento WO98/38983 (página 1, líneas 20 a 26 de dicho documento), en donde se hace referencia a una citación del estado de la técnica según la cual se determinó la farmacocinética del paracetamol al ser administrada una dosificación oral única de paracetamol con 4000 mg de carbonato de calcio como el componente antiácido, y se encontró que la combinación disminuyó la velocidad de absorción del paracetamol.

Si este fuera el caso, dado que no es clara la objeción, resulta importante señalar entonces que, en primer lugar, la presente solicitud **no contempla al carbonato de calcio como el componente antiácido**. Más aún, **la presente invención está basada en la sorprendente determinación de que una modesta cantidad de ciertos antiácidos específicos, esto es, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y mezclas de los mismos, mejoran la velocidad de disolución del paracetamol, comparada con las formulaciones correspondientes conocidas en el estado de la técnica, en donde no se encuentra tal antiácido**. Estas características se describen claramente en la página 7, línea 6, a página 8, línea 5, de la descripción.

Finalmente, con el propósito de demostrar que para las composiciones reveladas en la presente solicitud no se invierten los resultados de disolución por efecto de la mezcla de paracetamol con las bajas cantidades de los antiácidos específicos señalados, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los resultados de los estudios de disolución de expuestos en

los Ejemplos 8, 9 y 10 de la descripción, mediante los cuales se puede apreciar claramente que:

- (a) Para las composiciones de acuerdo con la invención, **el menor porcentaje de disolución** de principio activo a los 15 minutos correspondió a la muestra 3E, **que contiene solamente 5 mg de bicarbonato de sodio**, con un **78,5%** de paracetamol disuelto (Tabla 1 del Ejemplo 8);
- (b) Por otra parte, para aquellas composiciones en las que se cambiaron los componentes antiácidos bicarbonato de sodio y de potasio por otros agentes antiácido utilizados convencionalmente, **el mejor resultado** fue para la muestra 6F que **contenía 50 mg de croscarmelosa de sodio**, con un **76,7%** de principio activo disuelto bajo las mismas condiciones de ensayo (Tabla 2 del Ejemplo 9); y
- (c) Finalmente, los estudios de disolución de diferentes comprimidos de paracetamol disponibles en el comercio señalaron que **el mejor resultado** fue para la muestra G, con un **64,1%** de principio activo disuelto en 15 minutos (Tabla 3 del Ejemplo 10), lo que indica que los productos comerciales proporcionan una velocidad de disolución significativamente menor comparada con la de las presentaciones de dosis de acuerdo con la presente invención.

Por todo lo anterior, para una persona versada en la materia resultarían claros a partir de la lectura de la descripción, tanto el objeto, como las ventajas proporcionadas por la presente solicitud, lo que permite afirmar que el texto descriptivo de la solicitud **sí cumple efectivamente con el requisito de Claridad** de acuerdo con el Artículo 28 de la Decisión 486.

4.2 De las Reivindicaciones:

El señor Examinador afirma que la descripción no sustenta en forma clara que las antiguas reivindicaciones 1 y 2 correspondan a una solución completa del problema técnico establecido por el solicitante, dado que los únicos datos que se muestran en la presente solicitud son para formulaciones que comprenden 500 mg de paracetamol.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que las formulaciones que contienen cantidades inferiores de paracetamol se comportarán el menos tan bien como, si no mejor que, las formulaciones comparables que comprenden 500 mg de paracetamol, **ya que hay menos paracetamol para disolver**. Adicionalmente, el solicitante considera

que las formulaciones de acuerdo a la invención que comprenden cantidades mayores de paracetamol también se desempeñarían de una manera similar. Sin embargo, **debe tenerse en cuenta que para cualquier evento, las reivindicaciones han sido modificadas de tal forma que aclaran que una tableta de acuerdo con la presente invención cumple con un perfil de disolución específico.** El mismo argumento es perfectamente aplicable para el nivel de antiácido empleado, ya que independientemente de la cantidad tanto de paracetamol como de agente antiácido dentro de los rangos descritos por el solicitante, es claro que la composición debe cumplir con dicho perfil de disolución.

De otra parte, el señor Examinador resalta que el Ejemplo 11 hace referencia a 75 y 100 mg de bicarbonato de sodio, cayendo por fuera de la cantidad reivindicada del componente antiácido.

Esta apreciación del señor Examinador es correcta, ya que cuando la solicitud fue presentada, el alcance de las reivindicaciones era originalmente más amplio, pero ha sido restringido de forma tal que sirva para hacer una distinción aún mayor de la invención reivindicada frente a las enseñanzas del estado de la técnica.

No obstante lo anterior, para efectos prácticos de la materia que desea ser protegida, el solicitante se permite llamar la atención del señor Examinador al hecho de que **ninguna de las reivindicaciones propuestas se encuentra dirigida a proteger una cantidad de agente antiácido mayor a 55 mg por tableta, por lo que es evidente que las composiciones establecidas en el nuevo capítulo reivindicatorio son perfecta y plenamente ejemplificadas en el capítulo descriptivo, y por tanto, cumplen con los requisitos de claridad, concisión y sustento exigidos.**

Ahora bien, el señor Examinador también señala que la tableta de acuerdo con el Ejemplo 11 es referida en el Ejemplo 13, como la formulación que fue evaluada en dicho ejemplo para un bioestudio comparativo entre los tratamientos A (composición de prueba de acuerdo con la presente invención) y B (comprimidos comerciales de paracetamol), y que dado que las formulaciones del Ejemplo 11 contienen cantidades de agente antiácido de 75 y 100 mg "los resultados establecidos en estos estudios no reflejan que los compuestos que contengan hasta 55 mg de antiácido aumentan la velocidad de absorción y tampoco establece la ventaja de las formulaciones que se desean proteger frente a lo ya conocido en el estado de la técnica".

Sobre este particular, me permito señalar al señor Examinador que lo anterior corresponde a un error en el texto, toda vez que fue la tableta de la formulación de acuerdo con el Ejemplo 12 (preparada de conformidad con los parámetros establecidos

en el Ejemplo 2), y no del Ejemplo 11, la que de hecho se empleó en el bioestudio descrito en el Ejemplo 13.

Con el fin de demostrar lo anterior, me permito anexar a la presente respuesta una declaración del Dr. Timothy James Grattan, quien es el inventor de la solicitud bajo estudio, en la cual aclara que encontró un error de transcripción en el Ejemplo 13, el cual describe un bioestudio llevado a cabo con los tratamientos de prueba A y B, ya que el tratamiento A, tal como fue revelado en la patente, comprendía dos tabletas del Ejemplo 11, lo cual es un error, ya que el tratamiento A estaba comprendido por dos tabletas del Ejemplo 12 y no del 11, como erróneamente quedó consignado en el texto de la solicitud que fue presentado.

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que el bioestudio presentado en el Ejemplo 13 de la descripción, corrobora el hecho de que la presencia de hasta 55mg de un agente antiácido de acuerdo con la invención sí aumenta la velocidad de absorción del paracetamol frente a las composiciones convencionales, dando así sustento tanto a las ventajas técnicas señaladas, como a las composiciones reivindicadas.

Finalmente, en relación con las objeciones expuestas por el señor Examinador respecto a las reivindicaciones 15 y 16 actualmente estudiadas, me permito señalar que **debidamente autorizado por mi representado**, dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con esta respuesta, de forma tal que cualquier consideración en contra de patentabilidad de las mismas ha sido plenamente superada mediante dicha cancelación.

Con base en las anteriores aclaraciones, me permito señalar que ha sido **plenamente demostrado que las reivindicaciones tal como han sido ahora modificadas** ahora, tienen un sustento suficiente en la descripción, son claras y concisas, de forma tal que efectivamente cumplen con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. **ANTECEDENTES:**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene N-acetil-p-aminofenol, conocido con los nombres genéricos de paracetamol, acetaminofeno y APAP (denominado de ahora en adelante paracetamol) y, de manera particular, la invención se refiere a una formulación de paracetamol que actúa rápidamente, que contiene un a pequeña cantidad de un componente antiácido específico y cuya formulación se presenta como un comprimido (tableta) para ser ingerido.

Si bien las anteriores referencias se relacionan con formulaciones de paracetamol que han aumentado las velocidades de absorción después de la ingestión del paracetamol en presentación sólida, tales como comprimidos o cápsulas, existe aún la necesidad de formulaciones alternativas, particularmente porque las anteriores soluciones descritas en el estado de la técnica **necesitan el empleo de grandes cantidades de antiácidos** que implican la formulación de cápsulas o comprimidos de gran tamaño y que pueden tener dificultades para ser tragadas por algunos pacientes. Adicionalmente, el empleo de grandes cantidades de antiácidos impide el empleo de dosis unitarias con grandes cantidades de paracetamol debido al tamaño inaceptablemente grande que resultaría en la formulación de la dosis. Más aún, muchos de los antiácidos en los niveles empleados en el estado de la técnica no son adecuados para su empleo por todos los usuarios del analgésico, por ejemplo, algunos usuarios están a dieta baja en sodio y potasio, y por tanto los comprimidos de paracetamol que contienen grandes cantidades de estos elementos pueden poner en riesgo la salud de aquellos individuos.

Por lo tanto, en el estado de la técnica se deseable proporcionar una dosis de paracetamol en presentación oral que sea universalmente segura para todos los pacientes. Además, la presentación oral de la dosis paracetamol debe combinar la facilidad de los comprimidos o cápsulas convencionales para tragar, que deben ser suficientemente pequeños para tragarlas fácilmente, con la facultad de ser rápidamente absorbida, independientemente del estado de la dieta del paciente.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona una presentación de dosis diseñada para ser ingerida directamente, como por ejemplo una tableta o comprimido tragable, que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de paracetamol, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad moderada de un componente antiácido en un rango de 3 a 55 mg de dicho antiácido, el cual puede ser seleccionado únicamente de bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o mezclas de los mismos, y se basa en la sorprendente determinación de que una pequeña cantidad de los antiácidos específicos mencionados, aumentan la velocidad de disolución del paracetamol, comparada con las formulaciones correspondientes que no contienen bicarbonato de sodio y/o potasio. La importancia de este hallazgo radica en el hecho de que un aumento de la velocidad de disolución, tal como se sabe en el estado de la técnica, predice una mejora de absorción *in vivo*.

Por todo lo anterior, es claro que el objeto de la presente invención surge como una respuesta novedosa e inesperada a la necesidad de poder proporcionar composiciones de paracetamol mejoradas frente a las formulaciones convencionales, específicamente en cuanto a la velocidad de disolución, y por tanto de absorción *in vivo*, del paracetamol, así como en la comodidad de proporcionar comprimidos fáciles de

tragar para los pacientes y sin la preocupación de que los contenidos de sodio y/o potasio puedan afectar la salud de aquellas personas que tienen restricciones en sus dietas frente a estos elementos. En consecuencia, la presente solicitud corresponde efectivamente a una solución real y efectiva de una necesidad largamente sentida en el estado de la técnica, lo que la hace merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. **NIVEL INVENTIVO:**

De acuerdo con la argumentación presentada en el Concepto Técnico No. 1061 en relación con el requisito de Nivel Inventivo, el señor Examinador ha identificado a la referencia **GB 2103087 (D2)** como el documento más cercano del estado de la técnica capaz de desvirtuar dicho requisito, afirmando que "la única diferencia con D2 es que el compuesto de esta solicitud utiliza cantidades de hasta 55 mg de bicarbonato de sodio o potasio o mezclas de ambos", resaltando, nuevamente, el bioestudio descrito en el Ejemplo 13. No obstante lo anterior, es importante resaltar que el Ejemplo 13 incluye un error, tal como se mencionó anteriormente, y que el bioestudio presentado en el Ejemplo 13 corresponde efectivamente a una comparación entre una composición conforme a la solicitud que comprende un contenido de antiácido inferior a 55mg/tableta y de 500mg de paracetamol y una composición comercial convencional que contiene los mismos 500mg de paracetamol, pero una cantidad significativamente superior de agente antiácido (100mg), por lo que los resultados y ventajas señalados en la presente invención sí tienen pleno sustento experimental.

Ahora bien, las reivindicaciones, tal como han sido ahora modificadas, se encuentran dirigidas a composiciones de paracetamol (en la forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, no efervescentes) que contienen bajas cantidades de componentes antiácido particulares y que manifiestan un perfil de disolución ventajoso frente a las composiciones convencionales de paracetamol. En este sentido, es necesario señalar que la presente invención se ha basado en la sorprendente e inesperada determinación de que la velocidad de disolución del paracetamol no es mejorada (o al menos, no en el mismo grado observado con las bajas cantidades de antiácido de acuerdo con la invención), cuando otros antiácidos, específicamente carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio y carbonato de magnesio se combinan con el paracetamol en una forma de dosificación sólida a niveles equivalentes.

Más aún, se determinó y encontró que la velocidad de disolución de un número de productos de paracetamol comercialmente disponibles (dieciséis productos en total), que no contienen los antiácidos definidos en la presente invención, era significativamente inferior que la velocidad de disolución observada en la presente solicitud. En relación con este hecho particular, me permito dirigir la atención del señor

Examinador a la Tabla 3 del Ejemplo 10 de la descripción, en donde se puede apreciar claramente que la composición con el mejor perfil de disolución correspondió al producto comercial rotulado como G, que presentó un **64,1 de disolución en 15 minutos, mientras que la composición con el desempeño más bajo de acuerdo con la invención, correspondiente al ejemplo 3E, presentó un 78,5% de disolución en los mismos 15 minutos y la composición con el mejor desempeño, correspondiente al ejemplo 3F, presentó un 99,2% de disolución.**

De conformidad con lo anterior, es claro que existe una sorprendente y significativa mejoría en el perfil de disolución de paracetamol gracias a las composiciones desarrolladas por el solicitante de la presente invención, toda vez que la composición con el desempeño más bajo de la solicitud, de acuerdo con el Ejemplo 8, presenta una mejoría de casi el 15% en el porcentaje de principio activo disuelto frente a la composición comercial que presenta la mayor velocidad de disolución, y la composición de mejor desempeño de la invención presenta una mejoría de casi el 30%, lo que evidentemente corresponde a un efecto técnico que no solo resulta inesperado frente a las enseñanzas del estado de la técnica, **sino que además se constituye en una nueva regla técnica para este campo específico de la tecnología.**

De esta forma, como una primera conclusión, se puede afirmar que los resultados presentados por el solicitante indican que los productos comerciales otorgan una velocidad de disolución **significativamente menor comparada con la de las composiciones objeto de la invención en estudio**, resultados que adicionalmente no pueden ser considerados como obvios o evidentes a partir de unas referencias que le sugieren constantemente a la persona versada en la materia que el contenido de agente antiácido debe ser casi equivalente al de paracetamol, por lo que difícilmente se le ocurriría que una disminución drástica del componente antiácido, y más aún, de ciertos agentes antiácidos específicos, conduciría invariablemente al sorprendente efecto técnico demostrado.

En conexión con lo anterior, el solicitante considera que el señor Examinador se ha equivocado en su análisis del requisito de nivel inventivo, toda vez que debe tenerse presente que una invención que a primera vista pueda parecer obvia, puede de hecho involucrar un verdadero concepto inventivo, tal como sucede en el presente caso, ya que no existía sugerencia o enseñanza alguna en el estado de la técnica que pudiera guiar a una persona versada en la materia a actuar en la forma como lo hizo el solicitante para obtener el producto reivindicado. En este sentido, una vez ha sido formulada una nueva idea, a menudo puede mostrarse teóricamente como podría llegarse a ella, partiendo de algo conocido, mediante una serie de pasos aparentemente fáciles. Sin embargo, el señor Examinador debería ser cauteloso en realizar un análisis ex post facto de esta naturaleza, toda vez que para un correcto análisis debe ubicarse

en el momento en que el solicitante se enfrenta al problema que desea resolver, y no en el momento en que esa solución es dada a conocer.

Ahora bien, aunque el documento D2 describe composiciones analgésicas que comprenden APAP y un antiácido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en las líneas 15 a 20 de la página 1 de dicha referencia, se establece lo siguiente: "Se ha encontrado ahora que la velocidad de absorción de APAP en el torrente sanguíneo tal como se ha medido mediante el t max, puede incrementarse si el APAP es coadministrado con una dosis de un antiácido que cae en el rango de aproximadamente 60mg a aproximadamente 1200mg estando el rango preferido de aproximadamente 400mg a aproximadamente 1000mg y el rango óptimo de aproximadamente 450 a 880mg" (resaltado fuera de texto).

De conformidad con lo anterior, resulta completamente claro que una persona versada en la materia que tomara como base estas enseñanzas, no consideraría en forma obvia o evidente una reducción tan drástica del contenido de agente antiácido, esto es, **pasar de un rango de 450 a 880mg de antiácido denominado como "óptimo" a un rango de 3 a 55mg del mismo componente, y mucho menos, que esa disminución conduzca invariablemente a una notable mejoría en la velocidad de disolución del paracetamol.**

Adicionalmente, en las líneas 59 a 63 de la página 1 de dicha referencia se proporciona una lista, a manera de ejemplo, de los antiácidos adecuados de conformidad con el objeto allí revelado. De la misma manera, se resalta que el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio, o una combinación de carbonato de calcio y carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio son de "interés especial" (página 1, líneas 62-63). A partir de este hecho, es también claro que una persona versada en la materia no tendría motivación alguna para pensar que los bicarbonatos de sodio y potasio resultan ideales en bajas cantidades para mejorar la velocidad de disolución del paracetamol, sino que por el contrario, centraría sus esfuerzos en mejorar los resultados obtenidos particularmente con el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio, o una combinación de carbonato de calcio y carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio, los cuales son **resaltados en D2 como agentes de interés especial.**

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los ejemplos proporcionados en D2 incluyen los siguientes antiácidos **en las siguientes cantidades:**

GB 2 103 087 - Ejemplo	Antiácido	Cantidad mg/tab
Ejemplo1 (página 3)	Carbonato de Calcio	<u>200</u>
	Carbonato de Magnesio	<u>100</u>
Ejemplo2 (página 4)	Bicarbonato de Sodio	<u>225</u>
Ejemplo3 (página 5)	Bicarbonato de Sodio	<u>225</u>
Ca CO ₃ (página 6)	Carbonato de Calcio	<u>440</u>
Ca CO ₃ (página 6)	Carbonato de Calcio	<u>440</u>

En contraste, la presente invención se relaciona con formulaciones de tableta para ser ingerida que comprende cantidades mucho más modestas, esto es, hasta 55mg por unidad de dosificación, de bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio o mezclas de los mismos y que se basa en la sorprendente determinación de que tal cantidad de estos antiácidos particulares mejora la velocidad de disolución de paracetamol, respecto a las composiciones de paracetamol que comprenden (como un componente antiácido) carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio y carbonato de magnesio, en niveles equivalentes.

Los datos que corroboran este sorprendente avance pueden encontrarse en los Ejemplos 8 y 9 de la presente invención, o tal como se expone en el último párrafo de la página 13 de la solicitud bajo estudio "Los ejemplos 1-5, 8 y 11-14 son ilustraciones de la invención. Los ejemplos comparativos 6, 7, 9 y 10 están fuera del objeto de la invención **pero se incluyen para demostrar las ventajas de la invención**" (resaltado fuera de texto). Ahora bien, en relación con la información contenida en los ejemplos señalados, debe comprenderse que las cantidades más bajas de bicarbonato (2mg (3E) y 5mg (3D)) mostradas en la Tabla 1 del Ejemplo 8, sirven para mejorar la velocidad de disolución del Paracetamol (78.5 y 81.2, respectivamente) respecto a otros componentes antiácido utilizados en cantidades más altas (50 mg (6A-6E)), mostrados en la Tabla 2 del Ejemplo 9.

Finalmente, me permito señalar que el documento D2 no hace ninguna distinción entre las capacidades de mejoramiento de la disolución de los antiácidos allí descritos, siendo el carbonato de calcio y el carbonato de magnesio los antiácidos preferidos en dicha referencia. La distinción entre bicarbonato de sodio/potasio y otros carbonatos, por ejemplo carbonato de calcio y magnesio, es una característica clave diferenciadora de la presente invención.

De conformidad con lo argumentos anteriormente expuestos, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que cuando se evalúa la no obviedad, el aspecto principal a ser considerado no es si la persona versada en la materia podía