



No. 04-067032- -00010-0000

Fecha: 2009-06-26 16:08:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 04-067.032

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICION ORAL QUE CONTIENE AL MENOS DOS FORMULACIONES SEPARADAS, UNA PRIMERA FORMULACIÓN QUE COMPRENDE UN COMPUESTO ACTIVO SELECCIONADO DE ÁCIDOS 2-[-4-(DIFENIL)-1-PIPERAZINIL]ACÉTICOS Y SUS AMIDAS Y UNA SEGUNDA FORMULACIÓN EXCENTA DE CUALQUIER FÁRMACO"

Solicitante: UCB FARCHIM S.A.

Nuestra Ref.: P2004/000186

RESPUESTA AL OFICIO No.1859 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 35,
DE FECHA 13 DE FEBRERO DE 2009
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, tal como consta en el poder adjunto, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de forma emitido por esa Superintendencia.

2112

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se limitan las reivindicaciones a composiciones farmacéuticas orales donde la primera formulación no contiene polioles que presentan un peso molecular menor que 300 y que se encuentran en una relación molar con respecto al compuesto activo superior a 5;
- Se elimina la anterior Reivindicación 3.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 y 2 establecen que la relación molar de poliol:ingrediente activo es superior a 10; sin embargo, la descripción (página 5) indica que los polioles no producirían cantidades intolerables de productos indeseables solo si dicha relación molar no es mayor que 10. Por lo tanto, el Examinador deduce que en los productos reivindicados se presentarían productos de reacción indeseables.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que la Reivindicación 3 es más amplia que la Reivindicación 1, ya que la Reivindicación 3 reclama relaciones molares entre 5 y 10, y la Reivindicación 1 reclama relaciones molares superiores a 10. El Examinador también argumenta que la Reivindicación 4 es una repetición de la Reivindicación 1 y la Reivindicación 6 de la Reivindicación 5.

b- i) Me permito anotar respetuosamente que el Examinador parece no haber comprendido la definición de las composiciones de la invención, tal como se reclaman en la Reivindicación 1.

Precisamente, la Reivindicación 1 establece que la primera formulación comprendida en las tabletas masticables de la invención contiene un ingrediente activo seleccionado de cetirizina o levocetirizina, pero NO CONTIENE polioles con un peso molecular <300 en una relación molar (poliol:ingrediente activo) que sea mayor que 10. Así, cualquier persona medianamente versada en la materia entenderá que dicha primera formulación: (a) puede contener polioles con un peso molecular >300, y (b) incluso puede contener polioles con un peso molecular <300, siempre y cuando la relación molar de poliol:ingrediente activo sea menor a 5¹.

¹ Subrayo que el Capítulo Reivindicatorio Modificado fue modificado de tal forma que la Reivindicación 1 ahora se limita a relaciones molares en la primera formulación que no sean superiores a 5.

113

ii) Considero superada la objeción relacionada con la antigua Reivindicación 3, en tanto que ésta fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iii) De otra parte, es necesario señalar que bajo la doctrina de diferenciación de reivindicaciones, debe entenderse que dos reivindicaciones en una misma patente tienen un alcance diferente. Es decir, la Reivindicación 4 (nueva Reivindicación 3) es más limitada que la Reivindicación 1, en tanto que ésta no permite en ningún caso incluir polioles con un peso molecular <300. Por el contrario, la Reivindicación 1 permite la posibilidad de incluir polioles con un peso molecular <300, siempre que la relación molar poliol:ingrediente activo no sea mayor a 5.

De manera similar, la Reivindicación 6 (nueva Reivindicación 5) es evidentemente más limitada que la Reivindicación 5 (nueva Reivindicación 4), en tanto que la Reivindicación 6 (nueva Reivindicación 5) no permite en ningún caso incluir polioles con un peso molecular <950, con excepción de lactosa.

Por lo tanto, las Reivindicaciones 4 y 6 (nuevas Reivindicaciones 3 y 5) no son repetitivas, y me permito insistir en éstas tal como se leen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 indica que la segunda formulación del producto reclamado está exenta de cualquier fármaco, pero sin embargo contiene polioles con peso molecular menor a 3000. Esto sería contradictorio ya que dichos polioles son eventualmente utilizados como agentes terapéuticos (como el sorbitol).

b- En respuesta, me permito indicar al Examinador que aunque el uso de polioles en las composiciones de la presente invención, particularmente en la segunda formulación, se considera como ingredientes inertes sin efecto biológico, con el fin de facilitar el trámite de la presente invención y aceptando que, como lo indica el Examinador, pueden existir polioles con un peso molecular menor de 3000 que proporcionen un efecto biológicamente activo, la Reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de indicar que la segunda formulación, además de los polioles con un peso molecular menor de 3000, está exenta de cualquier otro fármaco. Considero que con esta modificación se superan las objeciones elevadas por el Examinador.

5. a- El Examinador argumenta que las patentes ES2152966 (D2) y WO00/35298 (D3), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

114

El Examinador anota que D2 es el documento más próximo a la presente invención, ya que revela composiciones que contienen derivados de cetirizina con buena biodisponibilidad, que enmascaran eficazmente el sabor. La única diferencia es que la presente solicitud menciona específicamente la relación molar poliol:ingrediente activo, que debe ser superior a 10. Sin embargo, esta diferencia no concedería ningún efecto técnico inesperado.

Así las cosas, el Examinador concluye que el problema de proporcionar composiciones de cetirizina o levocetirizina con buena biodisponibilidad y con palatabilidad mejorada, fue previamente resuelto por D2 mediante el uso de polioles y por preparación de partículas recubiertas donde el núcleo comprende un ingrediente activo y un poliol (lactosa o celulosa microcristalina) con un peso molecular mayor a 300, donde el material de recubrimiento contiene polioles con un peso menor a 3000 (manitol). Esta composición se logra por la preparación de dos formulaciones.

Adicionalmente, en respuesta a los argumentos presentados durante el primer estudio de fondo, el Examinador anota que D2, en la página 6, líneas 1 a 5, establece que el principio activo puede constituir del 5 al 90% de la partícula, siendo el resto la carga, que puede estar constituida por polioles. A su vez, la página 8 de D2 divulga la cantidad de poliol utilizada en la composición. Así, cualquier experto en la materia puede calcular fácilmente la proporción de polioles en la formulación de acuerdo con la dosis de activo que se desee entregar. Asimismo, no es necesario que las anterioridades mencionen el peso molecular de los polioles, debido a que estos son ampliamente divulgados en el estado de la técnica.

El Examinador además argumenta que D3 enseña composiciones masticables que enmascaran el mal sabor de clorhidrato de cetirizina, mediante un goma de mascar recubierta que comprende una primera formulación de goma de mascar con polioles con un peso menor de 3000, como la dextrosa o la sacarosa, y una segunda formulación de recubrimiento que contiene el ingrediente activo y polioles de peso molecular mayor a 300, como xilitol, maltosa, palatinosa o sacarosa.

Así, la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de D2 y D3 lograría a partir de dichas enseñanzas obtener las composiciones de la presente invención.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que D2 se refiere a formas farmacéuticas comprimidas de dosificación que contienen partículas recubiertas con una "composición que enmascara el sabor, un carbohidrato comprimible desintegrable en agua y un aglutinante".

115

En este punto es importante resaltar que D2 no se refiere al problema particular del sabor amargo o al problema de estabilidad de la cetirizina o levocetirizina o sus formas dihidrocloradas. D2 menciona la cetirizina solamente como un ejemplo aislado dentro de una larga lista de ingredientes activos que pueden ser potencialmente utilizados en las composiciones allí descritas.

De otra parte, D2 no incluye diferenciación alguna acerca del uso de polioles que tienen pesos moleculares mayores o menores a 300. Por ejemplo, D2 establece que "los carbohidratos comprimibles desintegrables en agua preferidos incluyen manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, xilitol, lactosa y mezclas de los mismos" (ver EP0636364B1, párrafo 0017). En este párrafo, es claro que D2 no hace distinción alguna entre polioles con un peso molecular menor a 300 (anteriores sustancias subrayadas) y polioles con un peso molecular mayor a 300 (anteriores sustancias en negrilla). El tratamiento que D2 da a estos dos tipos de compuestos es el mismo y no proporciona sugerencia alguna sobre cómo los carbohidratos que tienen un peso molecular <300 son más reactivos frente a la cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos.

Los anteriores principios son aplicables de la misma forma a las enseñanzas incluidas en el Párrafo 0029 de D2: "diluentes apropiados para el uso en dichas partículas granuladas incluyen lactosa, azúcar pulverizada, manitol, dextrosa, fructosa, otros sacáridos farmacéuticamente aceptables y celulosa microcristalina". De nuevo, no hay distinción entre los diferentes tipos de polioles, y ciertamente no hay sugerencia que indique la necesidad de limitar la cantidad de un tipo de polioles (de peso molecular <300) cuando están presentes junto con cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos.

En cuanto a la referencia incluida en D2 citada por el Examinador enseñando que "el ingrediente activo constituirá de 5 a 90% en peso de la partícula, con el resto correspondiendo al aglutinante o diluyente" (párrafo 0029), es necesario aclarar que un rango de 5-90% es extremadamente amplio y general. No hay sugerencia alguna en D2 acerca de la limitación específica a las cantidades y proporciones molares definidas en la actual Reivindicación 1.

En particular, y como lo reconocerá el Examinador:

- (a) polioles con un peso molecular <300 son reactivos frente a la cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos, hecho que no es revelado o siquiera sugerido en D2;
- (b) polioles con un peso molecular <300 pueden estar presentes en composiciones que incluyan cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos, siempre que el contenido de poliol no exceda un cierto límite



de relación molar (en el presente caso una relación molar de 5, como se limitó en el Capítulo Reivindicatorio Modificado). De nuevo, este punto es absolutamente desconocido a partir de D2.

Así, contrario a D2, la presente invención reconoce problemas específicos en la formulación de cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos, para uso oral, y adicionalmente resuelve dichos problemas mediante la modulación del contenido y tipo de polioles usados en dos formulaciones. En ningún lugar en D2 es reconocido o solucionado este problema y, por tanto, no sería posible que una persona medianamente versada en la materia propusiera la presente invención tal como se define en la Reivindicación 1 modificada.

En cuanto a D3, este documento se ocupa solamente de gomas de mascar y de ninguna manera con tabletas masticables, por lo que una persona medianamente versada en la materia no consideraría como esta referencia como relevante en el desarrollo de la presente invención. Además, D3 también menciona la cetirizina solamente como un ejemplo aislado dentro de una larga lista de ingredientes activos que pueden ser potencialmente utilizados en las composiciones allí descritas. D3 no incluye discusión alguna acerca de los problemas de reactividad relacionados con el uso de polioles de bajo peso molecular. Por último, D3 no incluye enseñanzas acerca del límite de relación molar requerido en las composiciones de la invención (en el presente caso 5, como se limitó en el Capítulo Reivindicatorio Modificado).

En conclusión, es evidente que el arte previo citado por el Examinador no proporciona enseñanzas que sugieran a la persona medianamente versada en la materia el desarrollo de las composiciones de la presente invención. En particular, nada en D2 o D3 enseña cómo solucionar problemas de estabilidad en composiciones donde la presencia de determinados polioles puede provocar reacciones indeseables en productos que contengan cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas. Anteriormente a la presente invención, para evitar productos de reacción indeseables, no existía más opción que evitar la presencia de estos polioles, o recubrir los compuestos activos antes de la formulación final. Así, la presente invención se basa en la relación entre los pesos moleculares de los polioles y la reactividad de los activos, hecho que no es sugerido en D2 y/o D3. En general, los polioles usuales para enmascarar el sabor son sólidos y tienen un peso molecular inferior a 3000; y de hecho, los problemas de estabilidad son causados por la interacción de estos polioles con la cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas.

Según lo anterior, solicito respetuosamente al Examinador indicar específicamente los apartes de D2 y D3 que, directa y específicamente, sugieran que para mejorar el sabor y la palatabilidad

de las composiciones orales sólidas que contengan cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas, y con el fin de evitar cualquier deterioro en la estabilidad y mantener una buena cinética de liberación, deban incluirse: una primera formulación que no contenga polioles que presentan un peso molecular menor que 300 y que se encuentran en una relación molar con respecto al compuesto activo superior a 5; y una segunda formulación que contenga uno o más polioles sólidos con un peso molecular menor que 3000.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 26 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Poder

DECLARACIÓN DE PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

NOTARÍA
46

EL ANTERIOR ESCRITO DENOMINADO
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE
ANTE EL SUSCRITO NOTARIO CONYUGAL
Y SIN DEBIDO APOYO DE NINGUN

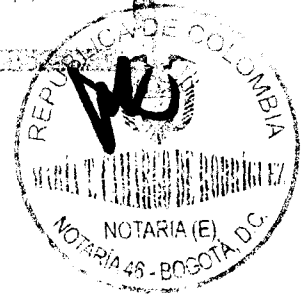
Industria y Comercio
Carlos Olaya
79782747819

DECLARO QUE EL ANTERIOR ESCRITO
ES VERDADERO Y QUE LA FIRMA ES LA MÍA
Y QUE LA FIRMA ES LA MÍA

FECHA: 26 JUN 2019



MARCELA CAMARGO DE RAMÍREZ
NOTARIA CUARENTA Y SEIS (E)
REPÚBLICA DE COLOMBIA



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

1. Composición farmacéutica oral, en forma de una tableta masticable, que contiene al menos dos formulaciones separadas:

- Una primera formulación, que contiene un compuesto activo seleccionado de cetirizina, levocetirizina ó sus formas dihidrocloradas y mezclas de las mismas; en donde dicha primera formulación no contiene polioles que presentan un peso molecular menor que 300 y que se encuentran en una relación molar con respecto al compuesto activo superior a 5; y
- Una segunda formulación, que contiene uno ó más polioles sólidos con un peso molecular menor que 3000 y está exenta de cualquier otro fármaco.

2. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una relación molar máxima entre poliol y el compuesto activo de 5, con la excepción de lactosa.

3. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 300.

4. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950 en una relación molar entre poliol y el compuesto activo superior a 5, con la excepción de lactosa.

5. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación no contiene polioles que tengan un peso molecular menor que 950, con la excepción de lactosa.

6. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el poliol de la segunda formulación es manitol.

7. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el poliol en la segunda formulación es un polisacárido.

8. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde al menos una de las formulaciones contiene adicionalmente un agente alcalinizante,

9. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde al menos una de las formulaciones contiene adicionalmente citrato de sodio.

119

10. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación contiene adicionalmente uno ó más excipientes seleccionados de ciclodextrinas, sílice coloidal anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, saborizantes ó colorantes.

11. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación contiene adicionalmente agentes edulcorantes distintos de los polioles tales como acesulfamo K, aspartamo, sacarina, sal de sodio de sacarina, ó ciclamato.

12. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma de una tableta multicapa, en donde cada una de las capas se prepara a partir de una de las formulaciones.

13. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma de una tableta multicapa, en donde una capa inerte separa las capas preparadas a partir de las dos formulaciones.

14. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en forma de una tableta que tiene un núcleo interno preparado a partir de una de las formulaciones y una envoltura exterior preparada a partir de la otra formulación.

15. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la primera formulación contiene β ciclodextrina, acesulfam K, sílica coloidal anhidra, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio.

16. Una composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la segunda formulación contiene manitol, acesulfam K y estearato de magnesio.

Sello y firma de Damien HISETTE
Notario Asociado
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruselas 1000 Brussel

APOSTILLE

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

- 1 PAÍS: BÉLGICA
- 2 LA PRESENTE ACTA PÚBLICA
- HA SIDO FIRMADA POR HISETTE DAMIEN
- 3 ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO
- 4 REVESTIDA DEL SELLO DE LA NOTARIA DE BRUSELAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2009 JUN 26 P 1:42
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CERTIFICADO

- 5. EN BRUSELAS EL 10/06/2009
- 7. POR EL SERVICIO PUBLICO FEDERAL DE RELACIONES EXTERIORES,
COMERCIO EXTERIOR Y COOPERACIÓN AL DESARROLLO
- 8. BAJO EL NÚMERO 9805090610460258
- 9. SELLO DEL SERVICIO PUBLICO FEDERAL DE RELACIONES EXTERIORES,
COMERCIO EXTERIOR Y COOPERACIÓN AL DESARROLLO
- 10. FIRMA: LACROIX NATHALIE

937170
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Clemencia Paredes
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Notaria Cuarenta y Seis del Circulo
de Bogotá, como Notaria Cuarenta y
Seis (E.) hago constar que esta copia
coincide con documento original
presentado para su autenticación.
Bogotá, D.C. 26 JUN 2009
Maria T. Camargo de Rodriguez
NOTARIA CUARENTA Y SEIS (E)

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
ENLON
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL



ARTE RAISBECK
ARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Z. I Plancy, Chemin de Croix Blanche 10, CP411, CH-1630 Bulle, Switzerland.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Obtainer's Certificates, Copyrights, Domain Names, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

UCB FARCHIM S.A.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Nombres de Dominio, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

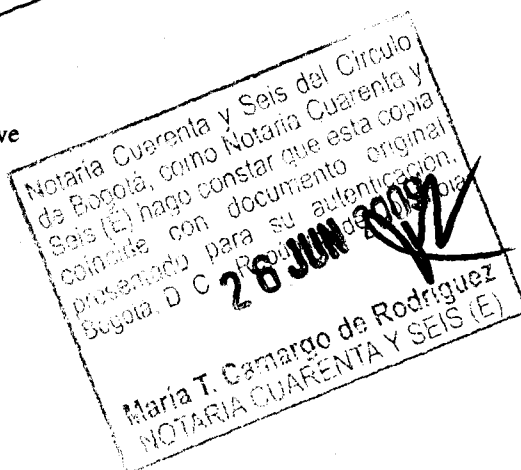
Signature/Firma:

Allen NORRIS

Proxy and legal representative

Date/Fecha: 10-06-2009

City, Country/Ciudad, País: Brussels, Belgium



121
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Alexander Agudelo
Catalina Barbastefano
Angela Correa
Erika Rico
Carlos A. Parra
Andrés Alvarado
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Grace Garcia

Of Counsel
Guillermo Chahín
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

10 -06- 2009
10 JUN 2009

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

MR. Allen NORRIS

of legal age and domiciled in

Avenue des Villas 77; B-1190 Brussels, Belgium

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Proxy and Legal Representative** of **UCB FARCHIM S.A.**

3. That **UCB FARCHIM S.A.**

having its principal place of business located in Z. I Plancy, Chemin de Croix Blanche 10, CP411, CH-1630 Bulle, Switzerland.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Powers - Decision of the Board of Directors of 8th June 2001 of the company UCB Farchim SA, in Bulle

NOTARY PUBLIC (Signature):



[Handwritten signature]

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

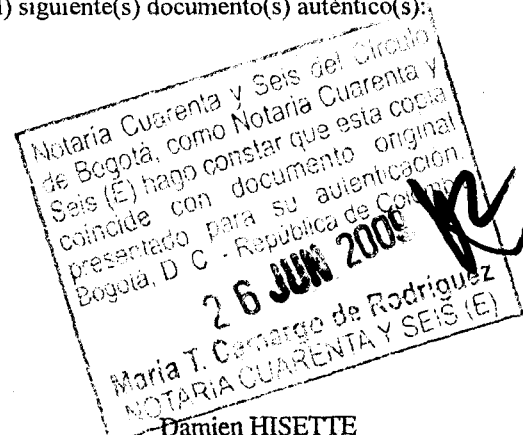
4. Que

con sede principal ubicada en

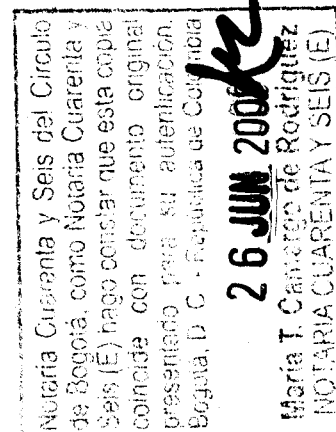
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Damien HISSETTE
Notaire associé - Geassocieerde notaris
Rue de l'Association 30 Verenigingstraat
Bruxelles 1000 Brussel



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays: Belgique
2. Le présent acte public a été signé par: Hisette, Dagnien
3. Agissant en qualité de: Notaire
4. Est revêtu du sceau / timbre de: Notaire

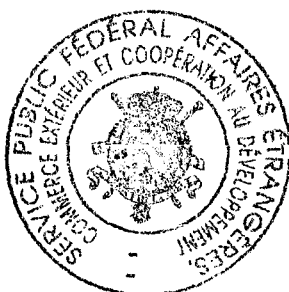
Attesté

Brussels

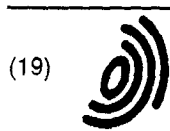
5. A Bruxelles
6. Le: 10/06/2009
7. Par le Service public fédéral Affaires étrangères, Commerce extérieur et Coopération au Développement
8. Sous le n°: **9805090610460258**
9. Sceau/timbre:

10. Signature:

Lacroix Nathalie



122



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 811 374 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
10.12.1997 Bulletin 1997/50

(51) Int Cl.⁶: **A61K 31/135, A61K 31/445,
A61K 9/00, A61K 9/20**

(21) Application number: **97303315.2**

(22) Date of filing: **15.05.1997**

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE**

- **Korsmeyer, Richard W.**
Old Lyme, Connecticut 06371 (US)
- **Oksanen, Cynthia A.**
Stonington, Connecticut 06378 (US)

(30) Priority: **29.05.1996 US 15865 P**

(71) Applicant: **PFIZER INC.**
New York, N.Y. 10017 (US)

(74) Representative: **Ruddock, Keith Stephen et al**
Pfizer Limited,
European Patent Department,
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB)

(72) Inventors:
• **Johnson, Barbara A.**
Niantic, Connecticut 06357 (US)

(54) **Combination dosage form comprising cetirizine and pseudoephedrine**

(57) A dosage form containing cetirizine as an immediate release component and pseudoephedrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a controlled release component. A portion of the pseudoephedrine

can also be incorporated as an immediate release component. The dosage form is free of alcohols having a molecular weight lower than 100 and reactive derivatives thereof.

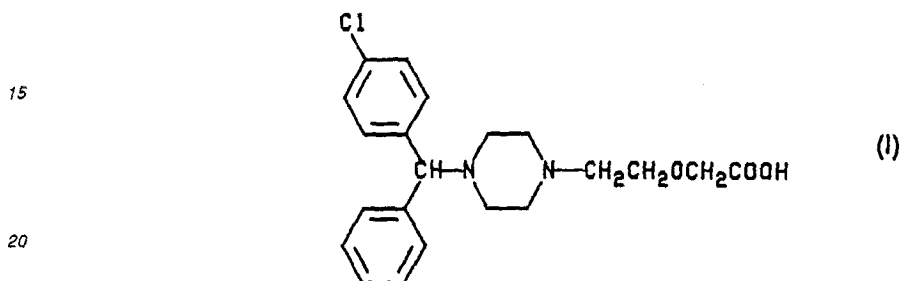
EP 0 811 374 A1

DescriptionField Of The Invention

5 This invention relates to dosage forms comprising cetirizine and pseudoephedrine, containing both a sustained release and an immediate release component.

Background Of The Invention

10 Cetirizine has the formula



25 and is a member of the class of compounds termed 2-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]acetic acids. These compounds are useful as antiallergens, spasmolytics, and antihistamines which are generally non-sedating. See U.S. patent 4,525,358 and The Merck Index, Eleventh Edition, 1989, page 310, entry 2013.

Pseudoephedrine, as well as pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof such as the hydrochloride and sulfate salts, is a sympathomimetic drug known by those skilled in the art as a safe therapeutic agent for treating nasal congestion. It is commonly administered orally and concomitantly with an antihistamine for treatment of nasal congestion for the treatment of allergic rhinitis.

30 Cetirizine and pseudoephedrine can be administered together. The general schedule for administering the two drugs together involves one 10 mg cetirizine tablet per day, plus eight 30 mg immediate-release pseudoephedrine tablets divided into four doses over the course of a day. It is well known, however, that patient compliance with a multiple dose daily administration schedule can be affected by the inconvenience of having to remember to take medicine at numerous, appropriately spaced intervals. It would accordingly be useful if patients could take cetirizine plus pseudoephedrine as a unitary dosage form, such as a tablet, say once-daily or twice-daily, to improve convenience and better ensure patient compliance.

Summary Of The Invention

40 In one aspect, this invention provides a solid dosage form comprising cetirizine and pseudoephedrine

45 wherein at least a portion of said pseudoephedrine is contained in a core comprising said portion of pseudoephedrine, whereby release of said pseudoephedrine into an environment of use is sustained;
 wherein said cetirizine is contained as an immediate-release component in said dosage form; and
 wherein said dosage form is substantially free of alcohols having a molecular weight lower than 100 and reactive derivatives thereof.

50 In a preferred embodiment, this invention provides a solid dosage form comprising cetirizine and pseudoephedrine,
 wherein at least a portion of said pseudoephedrine is contained in a core comprising said portion of pseudoephedrine, said core being surrounded by a permeable membrane, whereby release of said pseudoephedrine into an environment of use is sustained;
 wherein said cetirizine is contained as an immediate-release component in said dosage form; and
 55 wherein said dosage form is substantially free of alcohols having a molecular weight lower than 100 and reactive derivatives thereof.

In a preferred embodiment, the dosage form is substantially free of alcohols having a molecular weight less than

250, and reactive derivatives thereof. In a more preferred embodiment, the dosage form is substantially free of alcohols having a molecular weight less than 500 and reactive derivatives thereof. In a still more preferred embodiment, the dosage form is substantially free of alcohols having a molecular weight less than 1000 and reactive derivatives thereof.

This invention further provides a process for making a solid dosage form containing cetirizine and pseudoephedrine, comprising

coating a shaped sustained release core comprising pseudoephedrine with an immediate release layer comprising cetirizine and a water soluble film forming polymer, said core and said immediate-release layer being substantially free of alcohols having a molecular weight lower than 100 and reactive derivatives thereof.

In a preferred embodiment this invention provides a preferred process for making a solid dosage form containing cetirizine and pseudoephedrine, comprising the steps of

coating a shaped composition comprising pseudoephedrine with a permeable membrane

coating said permeable membrane with an immediate release layer comprising cetirizine and a water soluble film forming polymer,

said composition, said membrane, and said layer being substantially free of alcohols having a molecular weight lower than 100 and reactive derivatives thereof.

"Cetirizine" as employed herein is intended to include not only the free compound of formula (I) but also any pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred are acid addition salts, especially the dihydrochloride (referred to also herein as the "hydrochloride"). "Cetirizine" is also intended to cover individual enantiomers as well as the racemate.

"Pseudoephedrine" as employed herein is intended to be inclusive of the free base and also of any pharmaceutically acceptable acid addition salt. Preferred for use in this invention are the sulfate and hydrochloride salts.

The term "alcohols" is used generically to mean any compound having one or more hydroxyl (-OH) groups reactive toward cetirizine. The term is thus inclusive of diols and polyols as well as mono-alcohols which are reactive toward cetirizine under normal conditions of processing and storage.

A "reactive derivative" as used herein includes those materials having alcohol (-OH) groups which have been esterified and which can react with cetirizine by transesterification.

"Shaped" usually means round or roughly spherical, but can also mean any other shape that tablet cores can be made in.

The invention provides a dosage form containing both cetirizine and pseudoephedrine. The cetirizine is contained in an immediate-release component from which it starts to be delivered or released substantially immediately upon ingestion (i.e., upon swallowing). No mechanism has been incorporated into the dosage form to delay the release which would otherwise take place upon exposure to a use environment, such as the luminal fluid of the gastrointestinal (GI) tract. Generally the cetirizine should be at least 80% released from the dosage form within an hour after administration.

The pseudoephedrine, by contrast, releases in a sustained fashion, at least about 75% of the drug contained in the dosage form releasing over a period of 4 to 36 hours, preferably about 8 to about 24 hours, although the period of sustained release can be tailored to have an immediate release component, as disclosed further below. The term "about" as used above and elsewhere herein means plus or minus 10% for each of the numerical limits. The sustained release pseudoephedrine is contained in a core which can be engineered in a variety of ways and embodiments to implement sustained release. For example, the pseudoephedrine can be incorporated into a sustained release matrix that meters pseudoephedrine out over a period of 4 to 36 hours, the matrix thus constituting the core. Alternatively, the pseudoephedrine core can comprise a shaped pseudoephedrine immediate release composition and a surrounding, rate limiting membrane which imparts sustained release behavior to the core.

In the final product dosage form (i.e., the dosage form intended to be sold or administered), and during processing when making the dosage form, it is important to avoid contact of cetirizine with alcohols having a molecular weight less than 100 since such contact can result in a reaction with cetirizine, usually esterification, and thereby damage the dosage form by reacting with the active medicinal agent. Thus, the dosage form should be substantially free of such reactive components at the time the immediate-release cetirizine component is introduced into the dosage form, and thereafter. Alcohols and other reactive components can be employed during processing, so long as they are removed to reduce or eliminate their presence prior to introducing cetirizine. Not employing alcohols at all during processing, or removing them prior to introducing cetirizine into the dosage form, is what is meant by the phrase "substantially free of alcohols having a molecular weight less than...". Some level of alcohols which are reactive with cetirizine can be tolerated in the final dosage form, the exact level depending on the particular alcohol. In general, to be "substantially free" of alcohol(s) the total amount of alcohol of molecular weight less than 100, whether a single alcohol or a mixture, should be less than the amount which would be required to react with 5% of the cetirizine in the dosage form, preferably less than the amount which would be required to react with 1% of the cetirizine. More preferably, it is preferred that the level of alcohol having a molecular weight less than 100, whether a single alcohol or a mixture, be less than

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 04-67032

Clasificación Internacional (IPC): A61K9/10; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/28; A61K9/68

Concepto Técnico No. 62

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/00260

Fecha de Presentación Interna.

14-01-2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 23 a 38 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 39 a 42 (como se radicó inicialmente)
Folios 98 a 99 (modificación)
Folios 127 a 128 (modificación)

Prioridad: Folios: 1 y 4.
Fecha: 15-01-2002, país y número: EP02/000871.0.

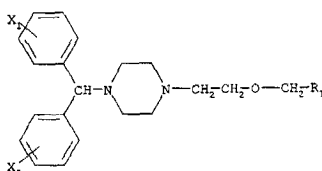
Rta. del Solicitante: Folios: 191 a 200

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL QUE CONTIENE AL MENOS DOS FORMULACIONES SEPARADAS, UNA PRIMERA FORMULACIÓN QUE COMPRENDE UN COMPUESTO ACTIVO SELECCIONADO DE ÁCIDOS 2-[4-(DIFENILMETIL)-1-PIPERAZINIL]ACÉTICOS Y SUS AMIDAS Y UNA SEGUNDA FORMULACIÓN EXENTA DE CUALQUIER FÁRMACO". (folio: 55)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en composiciones que contienen derivados de ácidos 2-[4-(difenilmetil)-1-piperazinil]acéticos y sus amidas:

Formula I



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de mejorar el sabor y la palatabilidad de las composiciones orales que contienen compuestos activos de fórmula (I) y polioles mejoradores de la palatabilidad evitando al mismo tiempo el deterioro de la estabilidad.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición preparada a partir de dos formulaciones que contienen en la primera formulación el compuesto activo de fórmula (I) y polioles reactivos o muy reactivos y que contiene en la segunda formulación los polioles necesarios para alcanzar un sabor agradable pero no contiene activo.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.) como: A61K9/10; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/28; A61K9/68

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 15-01-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	ES2152966	FORMAS DE DOSIFICADO FARMACÉUTICAS DE DESLEÍDO RÁPIDO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN	01-02-1995
D3	WO0035298	CHEWING GUM CONTAINING MEDICAMENT ACTIVE AGENTS	22-06-2000

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio contenido en los folios 127 a 128, con un total 16 reivindicaciones. Luego del estudio de dicho documento, este despacho establece que el mismo no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud original y por lo tanto es aceptado para el estudio de Patentabilidad.

1. El solicitante argumenta que el uso de polioles en las composiciones de la presente invención, particularmente en la segunda formulación, se considera como ingredientes inertes sin efecto biológico, con el fin de facilitar el trámite de la presente invención y aceptando que, pueden existir polioles con un peso molecular menor de 3000 que proporcionen un efecto biológicamente activo, la reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de indicar que la segunda formulación, además de los polioles con un peso molecular menor de 3000, está exenta de cualquier otro fármaco.

Este despacho, establece que dicha modificación subsana la ojección interpuesta a las reivindicaciones en lo referente a la actividad farmacológica de los polioles.

2. En cuanto al nivel inventivo el solicitante argumenta que D2 se refiere a formas farmacéuticas comprimidas de dosificación que contienen partículas recubiertas con una "composición que enmascara el sabor", un carbohidrato comprimible desintegrable en agua y un aglutinante". D2 no se refiere al problema particular del sabor amargo o al problema de estabilidad de la

cetirizina o levocetirizina o sus formas dihidrocloradas. D2 menciona la cetirizina solamente como un ejemplo aislado dentro de una larga lista de ingredientes activos que pueden ser potencialmente utilizados en las composiciones allí descritas.

En cuanto a los anteriores argumentos este despacho direcciona al solicitante a la página 6 línea 40 de D2, en donde se establece que la forma de dosis se puede utilizar para la administración oral de una gran variedad de ingredientes activos farmacéuticos sólidos entre los cuales se especifica la cetirizina, y en la página 3 líneas 8 a 14 se indica que las formas de dosis de la anterioridad son útiles para enmascarar el sabor de los activos que contienen. Por lo tanto, D2 si se refiere al problema del sabor amargo de la cetirizina; el que D2 mencione a la cetirizina junto con otros agentes demuestra que el problema del mal sabor de la cetirizina ya se había resuelto mediante la composición divulgada y que adicionalmente dicha composición puede ser aplicable a otros principios activos. Igualmente, con base en lo divulgado por el solicitante en la descripción (folio 24 línea 32) los resultados de estabilidad no son inesperados o sorprendidos, ya que es apenas evidente que si se presentan reacciones indeseables entre la cetirizina y ciertos polioles, la solución mas obvia es excluir dichos polioles de la composición o restringir su uso evitando que entren en contacto con el activo, evitándose el problema de inestabilidad.

3. Argumenta el solicitante que D2 no incluye diferenciación alguna acerca del uso de polioles que tienen pesos moleculares mayores o menores a 300. Por ejemplo, D2 establece que "los carbohidratos comprimibles desintegrables en agua preferidos incluyen manitol, sorbitol, dextrosa, sacarosa, xilitol, lactosa y mezclas de los mismos". En este párrafo, es claro que D2 no hace distinción alguna entre polioles con un peso molecular menor a 3000 y polioles con un peso molecular mayor a 300. El tratamiento que D2 da a estos dos tipos de compuestos es el mismo y no proporciona sugerencia alguna sobre cómo los carbohidratos que tienen un peso molecular <300 son más reactivos frente a la cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos.

Los anteriores principios son aplicables de la misma forma a las enseñanzas incluidas en el párrafo 0029 de D2: "diluentes apropiados para el uso en dichas partículas granuladas incluyen lactosa, azúcar pulverizada, manitol, dextrosa, fructosa, otros sacáridos farmacéuticamente aceptables y celulosa microcristalina". De nuevo, no hay distinción entre los diferentes tipos de polioles, y ciertamente no hay sugerencia que indique la necesidad de limitar la cantidad de un tipo de polioles (de peso molecular <300) cuando están presentes junto con cetirizina o levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de los mismos.

Esta oficina remite al solicitante a la página 6 líneas 1 a 5 de D2, en donde se establece que el activo puede constituir del 5 al 90% de la partícula siendo el resto la carga que puede estar constituida por los polioles, y la página 8 de D2 divulga la cantidad de poliol utilizada en la composición, cualquier experto en la materia puede calcular fácilmente la proporción de polioles en la formulación frente al contenido de activo en la misma de acuerdo con la dosis de activo que se desee entregar con la composición y a las necesidades terapéuticas; de la misma forma no es necesario que la anterioridad mencione el peso molecular de los polioles debido a que este es ampliamente conocido en el estado de la técnica. En consecuencia, es evidente para el técnico medio utilizar las composiciones divulgadas en D2 teniendo en cuenta los conocimientos previos de la inestabilidad de la cetirizina y sus análogos frente a ciertos polioles como los divulgados por EP 0811374 (pág. 3 líneas 23 a 28; se adjunta a manera de soporte) y lograr las composiciones reclamadas en la presente

solicitud, restringiendo el uso de polioles que generen productos de reacción indeseables.

4. Afirma el solicitante que en cuanto al rango de 5-90% este es extremadamente amplio y general. No hay sugerencia alguna en D2 acerca de la limitación específica a las cantidades y proporciones molares definidas en la actual reivindicación 1. La presente invención reconoce problemas específicos en la formulación de cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas o mezclas de los mismos, para uso oral, y adicionalmente resuelve dichos problemas mediante la modulación del contenido y tipo de polioles usados en dos formulaciones. En ningún lugar en D2 es reconocido o solucionado este problema y, por tanto, no sería posible que una persona medianamente versada en la materia propusiera la presente invención tal como se define en la Reivindicación 1 modificada.

Si bien D2 no expone en forma explícita el problema de la modulación del contenido y tipo de polioles usados, esto es algo que evidentemente debe considerar cualquier técnico medio ya que era bien conocido que existe la probabilidad de reacciones de esterificación entre la cetirizina y sus análogos, al ponerse en contacto con materiales que tienen grupo -OH, y que para poder utilizar polioles se debe restringir o controlar el contacto del activo con polioles de peso molecular de menos de 1000, esto ya se había divulgado en EP 0811374; por lo tanto es información que cualquier experto en la materia debe tener en cuenta al trabajar con este grupo de principios activos, y que el solicitante conocía en el momento de desarrollar las formulaciones reclamadas según el mismo lo afirma. D2 resuelve el problema de mejorar la palatabilidad de la cetirizina y sus análogos logrando una buena biodisponibilidad, lo que el solicitante logra es tomar composiciones como las divulgadas en D1 limitando el uso de polioles reactivos (según la información contenida en EP 0811374) mejorando en forma evidente la estabilidad de la composición.

5. Indica el solicitante que en cuanto a D3, este documento se ocupa solamente de gomas de mascar y de ninguna manera con tabletas masticables, por lo que una persona medianamente versada en la materia no consideraría esta referencia como relevante en el desarrollo de la presente invención. Además, D3 no incluye discusión alguna acerca de los problemas de reactividad relacionados con el uso de polioles de bajo peso molecular. Por último, D3 no incluye enseñanzas acerca del límite de relación molar requerido en las composiciones de la invención.

Tal y como lo establece este despacho en la evaluación de nivel inventivo, D3 enseña composiciones orales masticables que permiten enmascarar el mal sabor de agentes como el clorhidrato de cetirizina (pág 11 línea 29) que consisten en una goma de mascar recubierta, en donde la goma de mascar es una primera formulación compuesta por esferas goma de mascar y polioles con peso molecular menor que 3000 como la dextrosa o la sacarosa (pág. 27 lín 30-32) y una segunda formulación que es un recubrimiento que contiene el activo y polioles de peso molecular mayor a 300 como xilitol, maltosa, palatinosa ó sacarosa (pág. 32 líneas 20 a 24). En consecuencia, un experto en la materia lograría fácilmente las composiciones de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D2 y D3. Siendo las presentes composiciones una alternativa a las composiciones conocidas en el estado de la técnica, en cuanto al índice de relación molar requerido en las composiciones, este es fácilmente derivable a partir de los estudios rutinarios de diseño de formulación y de las formulaciones divulgadas en las anterioridades. En consecuencia D3 si aporta información que permite lograr las composiciones aquí reclamadas.

6. Agrega el solicitante que el arte previo citado por el examinador no proporciona enseñanzas que sugieran a la persona medianamente versada en la materia el desarrollo de las composiciones donde la presencia de determinados polioles puede provocar reacciones indeseables en productos que contengan cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas. Anteriormente a la presente invención, para evitar productos de reacción indeseables, no existía más opción que evitar la presencia de estos polioles, o recubrir los compuestos activos antes de la formulación final. Así, la presente invención se basa en la relación entre los pesos moleculares de los polioles y la reactividad de los activos, hecho que no es sugerido en D2 y/ D3. En general, los polioles usuales para enmascarar el sabor son sólidos y tienen un peso molecular inferior a 3000; y de hecho, los problemas de estabilidad son causados por la interacción de estos polioles con la cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas. Solicito indicar específicamente los apartes de D2 y D3 que, directa y específicamente, sugieran que para mejorar el sabor y la palatabilidad de las composiciones orales sólidas que contengan cetirizina, levocetirizina, sus formas dihidrocloradas, o mezclas de las mismas, y con el fin de evitar cualquier deterioro en la estabilidad y mantener una buena cinética de liberación, deban incluirse las condiciones de la reivindicación 1.

Para este despacho, el arte previo si proporciona enseñanzas que direccionan al uso de polioles para lograr enmascarar eficazmente el gusto de la cetirizina, logrando una buena biodisponibilidad. La información suministrada por D2 y D3 de composiciones que contienen polioles dentro de los rangos de pesos reclamados, sumada a los conocimientos técnicos previos especialmente que los alcoholes, dioles y polioles reaccionan con la cetirizina bajo condiciones normales de almacenamiento, logrando esterificar el activo, lo cual puede evitarse al utilizar polioles con pesos moleculares mayores a 250 (ver descripción folio 24 y EP 0811374); permiten lograr las composiciones de la presente solicitud resolviendo el inconveniente de pérdida de estabilidad en presencia de polioles de una manera que a la vez es agradable al paladar. Igualmente se le recuerda al solicitante que la afectación que se hace es por nivel inventivo, por lo cual cada anterioridad por separado no tiene que reunir todas y cada una de las características técnicas de las reivindicaciones, si no que en conjunto deben reunir la información que le permitan al técnico medio lograr la invención reclamada. Este despacho ya ha indicado en forma suficiente en este documento los apartes de D2 y D3 que divulgan la forma de obtener composiciones útiles para mejorar el sabor y la palatabilidad de la cetirizina y levocetirizina, y que logran evitar cualquier deterioro en la estabilidad y mantener una buena cinética de liberación.

Este despacho se permite aclararle al solicitante que en la evaluación de nivel inventivo, es aceptable la combinación de dos o más documentos o diferentes ejemplos de realización o partes de un mismo documento. Se considera que una composición tiene nivel inventivo cuando presenta un efecto inesperado, dicho efecto puede ser completamente diferente de los usos o efectos conocidos de composiciones descritas en el estado de la técnica o debe representar una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba una composición conocida en el estado de la técnica mas próximo. Las composiciones de la presente solicitud carecen de un efecto técnico sorprendente y resuelven el mismo problema que las anterioridades, el lograr una mejora en la estabilidad se debe tan solo a una aplicación de los conocimientos e información que ya se disponía para la época de la invención y por lo tanto este despacho considera que la materia aquí reclamada no representan ningún aporte al estado de la técnica y son derivaciones obvias a partir de la información contenida en las anterioridades y de los conocimientos técnicos fundamentales.

En conclusión, este despacho ratifica la falta de nivel inventivo de la presente solicitud.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2 que enseña composiciones que contienen derivados de benzhidrilpiperazina como la cetirizina (pág. 6 líneas 41 a 46), las cuales permiten enmascarar eficazmente el gusto de estas sustancias con una buena biodisponibilidad.

La única diferencia con D2 es que esta solicitud menciona específicamente que la relación molar del poliol con respecto al activo es superior a 10. Pero esta diferencia no concede ningún efecto técnico inesperado puesto que las composiciones presentadas son igualmente útiles para mejorar el sabor de la benzhidrilpiperazina sin afectar la biodisponibilidad mediante la adición de polioles.

El problema técnico planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejorar el sabor y la palatabilidad de las composiciones orales que contienen cetirizina o levocetirizina o sus formas dihidrocloradas y polioles mejoradores de la palatabilidad evitando al mismo tiempo el deterioro de la estabilidad. Este problema se había resuelto previamente mediante composiciones que igualmente contiene polioles como lo enseña D2, que establece que una forma adecuada de obtener dichas composiciones mediante la preparación de partículas recubierta en donde el núcleo esta comprendido por el activo y un poliol como la lactosa o la celulosa microcristalina (pág 6 líneas 7-8) los cuales poseen pesos mayores a 300 y posteriormente formar obleas con estos núcleos en donde el material que los recubre contiene polioles con peso menor a 3000 como el manitol (pág. 8 líneas 23 y 47), esta composición por lo tanto se logra mediante la preparación de dos formulaciones.

Además, D3 enseña composiciones orales masticables que permiten enmascarar el mal sabor de agentes como el clorhidrato de cetirizina (pág 11 línea 29) que consisten en una goma de mascar recubierta, en donde la goma de mascar es una primera formulación compuesta por esferas goma de mascar y polioles con peso molecular menor que 3000 como la dextrosa o la sacarosa (pág. 27 lín 30-32) y una segunda formulación que es un recubrimiento que contiene el activo y polioles de peso molecular mayor a 300 como xilitol, maltosa, palatinosa ó sacarosa (pág. 32 líneas 20 a 24). En consecuencia, un experto en la materia lograría fácilmente las composiciones de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D2 y D3 las cuales son una alternativa a las composiciones conocidas en el estado de la técnica; por lo cual las reivindicaciones 1 a 17 no son inventivas.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 16 (folios: 127 a 128)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 62	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202073
-----------------------------------	--

110
130

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO			
N° Radicación	04-67032	Fecha de presentación	14-07-2004
N° Solicitud Internacional	PCT/EP03/00260	Fecha Solicitud Internacional	14-01-2003
N° Prioridad	EP02000871.0	Fecha de Prioridad	15-01-2002

Palabras clave			
composition	oral	active	benzhidrilpiperazine
polyol	Masked	tasted	

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K9/10; A61K9/00; A61K9/20

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES	
US2005038039, MXPA04006775, CN1615124, AU2003201161	
Patente Original	

BASES DE DATOS CONSULTADAS
WIPO, ESPACENET, SURFIP, SCIENCE DIRECT.

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reiv. afectadas

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas
ES2184293	NOVEDAD	1-22
ES2152966	NOVEDAD	1-22

LITERATURA NO PATENTES		
Documento	Relevancia	Reiv. afectadas

Observaciones	
PQNEP	

Fecha del examen	23-01-2008,
------------------	-------------