



No. 07-089251- -00021-0000

Fecha: 2013-11-12 16:45:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 26

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **07.089.251**
Asunto : Solicitud de patente para: **FORMAS FARMACÉUTICAS
CON PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS
MEJORADAS**
Solicitante : BAYER SCHERING PHARMA AG
Fecha de solicitud : 30 de Agosto de 2007

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **BAYER SCHERING PHARMA AG** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **56902** del 27 de Septiembre de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**FORMAS FARMACÉUTICAS CON PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS MEJORADAS**" a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **56902** del 27 de Septiembre de 2013, con fecha de publicación listado el 1 de Octubre de 2013, fecha de vencimiento el 1 de Noviembre de 2013, y fecha del término legal el 12 de Noviembre de 2013.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- 3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“FORMAS FARMACÉUTICAS CON PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS MEJORADAS”**
- 3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:
- 3.2.1 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 1 habían sido derivadas de manera evidente previamente en los documentos D1 y D2, los cuales dan a conocer una composición farmacéutica de vardenafilo que se disgrega en la boca.
- 3.2.2 “Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan composiciones sólidas donde en D1 da a conocer una composición de clorhidrato de vardenafilo trihidrato entre 0.1%-70% (equivalente aprox. entre 0.08 y 59%, vardenafilo base, Pág. 3, 4 y 7, ej. 2 a 9) y composiciones de este mismo principio activo que pueden contener polioles, asimismo enseña que la composición de clorhidrato de vardenafilo trihidrato presenta un tiempo de desintegración de 0,5 minutos (Pág. 3, ejemplo 2, párr. 0054) y que libera el 100% del ingrediente activo en 5 minutos (Pág. 3, ejemplo 4, tabla 1).”
- 3.2.3 “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del documento D1 es la presencia de alcoholes de azúcar en la composición.”
- 3.2.4 “El efecto que logra el incluir los alcoholes de azúcar es la obtención de una composición de clorhidrato de vardenafilo trihidrato que tenga alta biodisponibilidad y mantenga su concentración en plasma.”
- 3.2.5 “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición conocida en D1 para obtener una composición de clorhidrato de vardenafilo trihidrato que tenga alta biodisponibilidad y mantenga su concentración en plasma.”
- 3.2.6 “Sin embargo, el documento D2 da a conocer que los alcoholes de azúcar como el sorbitol y el manitol son comúnmente usados como agentes de relleno en tabletas de rápida disolución o desintegración que liberan el ingrediente activo con la exposición a un ambiente acuoso (Col. 4, líneas 10 a 13; Col. 5, líneas 4 a 10; Col.

6, líneas 18 a 21; Col. 12, líneas 32 a 35), aunque también serían útiles en aplicaciones farmacéuticas para la liberación controlada y sostenida del ingrediente activo (Col. 5, líneas 7 a 11; dicha composición se disuelve rápidamente en la boca entre 3 y 60 segundos, preferiblemente entre 10 a 30 segundos (Col. 6, líneas 18 a 21). También divulga que la composición no limita a una clase de compuestas y que es aplicable tanto a activos solubles o insolubles (co1.6, líneas 37 a 40) y que se utiliza con principios activos como vasodilatadores periféricos (co1.10, línea 16)."

- 3.2.7 "Es de aclarar que la inclusión de "al menos 80% de vardenafilo a 25°C en 10 mL de disolución fisiológica de cloruro de sodio", esto corresponde a un resultado a alcanzar, por lo tanto no corresponden a características técnicas de la invención referida en este caso a una composición, la cual se caracteriza por sus componentes y proporciones."

- 3.2.8 "Respecto al tamaño de partícula de clorhidrato de vardenafilo trihidrato menor a 20 pm, es conocido que la biodisponibilidad de un ingrediente activo es incrementada cuando este se encuentra en estado finamente subdividido."

- 3.2.9 "En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los alcoholes de azúcar enseñados en D2 en la composición del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia."

- 3.2.10 "Ahora bien, se aclara al solicitante que a pesar de haber eliminado de la reivindicación 1 el fragmento "...la velocidad de liberación de la composición farmacéutica en 900 mL de disolución fisiológica de cloruro de sodio dentro de los primeros 5 minutos en el equipo agitador de palas planas USP a 50 revoluciones por minuto a 37°C es al menos del 70%", aún persiste el fragmento "al menos el 80% de la dosis de vardenafilo de la forma de sustancia usada se disuelve a 25°C en 10 mL de disolución fisiológica de cloruro de sodio", que corresponde a resultado a alcanzar como ya se había manifestado en el artículo 45 anterior. Se recuerda que una composición se caracteriza por sus componentes: ingrediente(s) activo(s), Excipiente(s) y sus proporciones."

- 3.2.11 "Adicionalmente, sobre los argumentos de la solicitante respecto al nivel inventivo se responde que: D1 sí divulga formas farmacéuticas sólidas para administración

oral, sublingual, bucal y nasal entre otras (Pág. 1, párr. 0016, 0019 y 0020; Páginas 3, 4 y 7, ejemplos 2 a 9) así como hojuelas de rápida disolución (pág.3, líneas 18-20) que comprenden clorhidrato de vardenafilo trihidrato, también enseña composiciones que pueden contener que polioles (pág.4, línea 24), además revela que la composición de clorhidrato de vardenafilo trihidrato presenta un tiempo de desintegración de 0,5 minutos (Pág. 3, ejemplo 2, párr. 0054) y que libera el 100% del ingrediente activo en 5 minutos (Pág. 3, ejemplo 4, tabla 1). Por otro lado, D2 enseña que alcoholes de azúcar como el manitol y el sorbitol] (polioles) son de uso común en composiciones de rápida disolución o desintegración, que liberan el ingrediente activo con exposición a un ambiente acuoso y que además serían útiles para la liberación prolongada y sostenida del ingrediente activo (Col. 4, líneas 10 a 13; Col. 5, líneas 4 a 11; Col. 6, líneas 18 a 21; Col. 12, líneas 32 a 35); Además, se conoce que estos son agentes solubles comúnmente usados en la formulación de formas farmacéuticas sólidas como tabletas de compresión directa, tabletas elaboradas por granulación y tabletas moldeadas que se desintegran y disuelven rápidamente y son útiles para administración sublingual, bucal o para deglutir. De manera que sí existe motivación para llegar a la composición reivindicada a través del arte previo citado y los conocimientos de la persona versada en la materia."

- 3.2.12 "En cuanto a los ejemplos, es contradictorio que el solicitante afirme: "Así, la comparación entre resultados de los ejemplos no aporta información relacionada con la invención, pero el resultado mostrado en cada uno de /os ejemplos sí muestra que la invención es claramente ventajosa sobre el estado dela técnica". Y para responder a lo anterior, se analiza lo observado, por esta Oficina, en los ejemplos: el N°7, muestra un contenido superior de Pharmaburst® frente al N°6, por esa razón presenta un porcentaje mayor de biodisponibilidad relativa (149,6% frente a 141%). Los ejemplos 6 y 7 comprenden la sal clorhidrato de vardenafilo trihidrato y cantidades diferentes de Pharmaburst®, por lo tanto presentan alta biodisponibilidad frente a los ejemplos comparativos 1-5 que comprenden otras sales de vardenafilo (dihidrato, sal mesilato, vardenafil base) y no contienen Pharmaburst®; lo anterior confirma que la sal clorhidrato de vardenafilo trihidrato presenta propiedades fisicoquímicas superiores, frente a las utilizadas en los ej. 1-5. También es conocido que Pharmaburst® se disuelve entre 30 y 40 segundos y que la cantidad de Pharmabursti® a utilizar en la formulación se encuentra entre el 50 y 80%; y en la tabla 1, lo que se presenta es una comparación de un comprimido de acuerdo con la invención (A) frente a uno (B) pero se observa que

estos son administrados por diferentes vías (no pueden ser comparables), lo cual influye en la farmacocinética del producto (biodisponibilidad). De manera que con el análisis anterior, de los ejemplos presentados en la descripción, no es posible demostrar un efecto técnico inesperado.”

3.2.13 “Además, es importante mencionar que los ejemplos divulgados en el capítulo descriptivo muestran el uso del Pharmaburst, el cual contiene los alcoholes de azúcar de la composición, y por otro lado, es bien conocido por la persona normalmente versada en la materia su utilización en formulaciones como tabletas de rápida desintegración, que permiten la desintegración en la boca sin necesidad de agua adicional o con una pequeña cantidad de la misma, así la tableta se convierte en una suave pasta o suspensión líquida que permite su fácil deglución; por otra parte también es conocido que Pharmaburst se disuelve entre 30 y 40 segundos y que la cantidad utilizada en la formulación de composiciones se encuentra entre el 50 y 80%.⁵ Adicionalmente, es parte del conocimiento del campo técnico que estas formulaciones pueden ser utilizadas para mejorar las propiedades de liberación sostenida de los ingredientes activos.”

3.2.14 “De acuerdo con lo expuesto la reivindicación 1 carece de nivel inventivo y, puesto que, las reivindicaciones independientes 2 a 6 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco se pueden considerar inventivas; por lo tanto, tampoco cumplen con lo establecido en el mencionado artículo 18 de la Decisión 486.”

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **56902** del 27 de Septiembre de 2013.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para “**FORMAS FARMACÉUTICAS CON PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS MEJORADAS**” a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.

V. PRESENTACIÓN DE UNA MODIFICACIÓN DE UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

En virtud del artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Por lo tanto, los argumentos esgrimidos a continuación con respecto a la patentabilidad de la invención, en los términos del capítulo reivindicatorio modificado, resultan plenamente predicables del capítulo reivindicatorio sobre el cual la patente fue negada. En efecto, la no ampliación de la materia en el nuevo pliego es evidencia suficiente de que el presente recurso controvierte el análisis de patentabilidad efectuado por su Despacho, de tal manera que el presente recurso cumple con los requisitos de ley para su aceptación y trámite.

VI. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

6.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema

técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente, se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

Del incorrecto análisis del nivel inventivo

Dentro de los errores que ha cometido su Despacho en la aplicación del método están:

- **El Estado de la Técnica cercano a la invención debe ser un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención. El Señor Examinador ha citado **dos documentos** como los más cercanos; en consecuencia no ha utilizado el método de forma correcta pues debe escoger **un documento** de acuerdo a las reglas que dicta el método.
- Dado que se tomaron dos documentos simultáneamente para realizar el examen de nivel inventivo, no es posible que el Señor Examinador determine la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano pues se trata de dos diferencias disímiles procedentes de las anterioridades lo que conlleva incongruencias en el análisis.
- Como se observa, la pregunta desarrollada por el Examinador es una pregunta inapropiada de acuerdo con el método problema-solución pues la misma no está basada en la comparación de la invención, como un todo, frente a las enseñanzas del documento más cercano del estado del arte, sino en la solución propuesta al problema técnico frente a los documentos donde dicha solución puede ser encontrada o sugerida, lo que constituye un análisis en retrospectiva (hindsight), el cual está prohibido en nuestro ordenamiento.
- Dado que no se ha determinado el (singular) estado del arte más cercano, no es posible evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.
- El Tribunal es claro en establecer que "El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica" (proceso 36-IP-2010). Como ya se ha demostrado, el Señor Examinador no ha probado la falta de nivel inventivo toda vez que siguió una metodología ajena a lo que dicta la práctica; en consecuencia las conclusiones a las que llega se basan en apreciaciones personales que son totalmente contrarias a lo que debería hacer el Señor Examinador

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez.

La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

En el documento D1 se describen Clorhidrato de vardenafilo trihidratado que contiene formulaciones para aplicación oral. D1 describe específicamente formulaciones de comprimidos recubiertos. Estos comprimidos recubiertos deben tragarse con agua con el fin de desintegrarse en el tracto intestinal. En este sentido, los comprimidos recubiertos impartidos por Serno *et al.*, 2003, no se desintegran en la cavidad oral en un plazo razonable. Además, el documento D1 no enseña cómo mejorar la biodisponibilidad y la farmacocinética del Vardenafilo algunas horas después de la aplicación. Así, este documento no divulga nada con respecto a la solución del problema técnico de la presente invención. En consecuencia, la persona versada en la materia no recibe ninguna enseñanza técnica de la forma de resolver el problema técnico planteado en la presente solicitud y por lo tanto, es claro que dicho documento no enseña o sugiere la forma en que la presente invención SI soluciona el problema técnico acá planteado y que dicha solución no se deriva de manera obvia u evidente a partir del documento citado.

Por otro lado, el documento D2 no da a conocer ninguna formulación de inhibidores de PDE V ni Vardenafilo como tal. Además, D2 no describe nada acerca de la influencia potencial en el comportamiento farmacocinético de la sustancia farmacéutica vardenafilo en un producto farmacológico de desintegración oral que comprende la sustancia farmacéutica vardenafilo en combinación con polialcoholes.

El Examinador sostiene que D1 da a conocer una forma sólida, una tableta para administración oral que contiene Clorhidrato de vardenafilo trihidratado, que tiene un tiempo de desintegración de ½ minuto (ejemplo 2) y una tableta que libera 100 % de vardenafilo en 5 minutos (ejemplo 4). El Examinador se basa en D2 para la enseñanza de los polialcoholes- manitol y sorbitol. Concretamente, el Examinador afirma que D2 revela estos polialcoholes como "relleno" y afirma que, como D1 divulga el uso de rellenos, "hubiera sido evidente seleccionar un material conocido (como el sorbitol o manitol) para su incorporación en una composición, con base en su reconocida idoneidad para su uso previsto (para su uso como material de relleno en una tableta que se desintegra rápidamente)".

A este respecto, amablemente indicamos que el Examinador no ha señalado una preparación de *un solo comprimido* en D1, que reúna **ambas** condiciones para la ***desintegración y la liberación del fármaco***; el Examinador ha tomado propiedades de dos tablas distintas como base para lo que afirma el Examinador en cuanto lo que dice el

documento D1. Como tal, el Examinador sólo ha demostrado que ciertas tabletas descritas en D1 presentan **algunas** de las propiedades reivindicadas. Además, las tabletas de D1 son comprimidos recubiertos (al igual que los comprimidos de los Ejemplos Comparativos 1 y 6.8 de la presente solicitud) y las reivindicaciones han sido modificadas para que quede claro que las formulaciones reivindicadas son tabletas no recubiertas. En este sentido, el ejemplo 8 pone de manifiesto que las tabletas utilizadas para la comparación están recubiertas, mientras que los materiales utilizados para proporcionar el revestimiento no son ingredientes de los comprimidos de la invención. De hecho, D1 deja en claro que se está discutiendo comprimidos recubiertos.

Por otro lado, el Examinador también parece estar teniendo en cuenta la desintegración de las tabletas de disolución y liberación del fármaco como si fuera lo mismo mas sin embargo, esto no es correcto. Para aclarar este punto, respetuosamente los solicitantes han proporcionado la declaración de uno de los inventores, Peter Serno ("Declaración de Serno", adjunta a este documento), quien distingue claramente entre la desintegración y disolución. Más en particular, la Declaración de Serno deja claro que la referencia principal en la cual se basa el Examinador, una solicitud de patente anterior del Sr. Serno, no describe una tableta de desintegración oral como es requerido por las presentes reivindicaciones, sino *que proporciona un comprimido recubierto que es no se desintegra por vía oral*. Como se ha señalado en el párrafo 18 de la Declaración de Serno, el tiempo de desintegración tal como se expone en el Ejemplo 2 de Serno *et al.*, 2003, no revela nada sobre el tiempo de disolución, y el tiempo de disolución tal como se expone en el Ejemplo 4 de Serno *et al.*, 2003, en ácido fuerte (por ejemplo, HCl 0,1 M) no revela nada acerca de la desintegración y liberación en la boca.

Por lo tanto, con especial atención a los criterios de la desintegración, atentamente señalamos que el señor Examinador ha leído erróneamente la desintegración del Ejemplo 2 del documento D1, como una demostración de las mismas propiedades requeridas por las reivindicaciones lo cual, como se señaló anteriormente no es correcto. Mientras que la solución para el ensayo de desintegración del Ejemplo 2 de D1 no se da a conocer, una revisión de D1 muestra que el ensayo de **disolución** reportado por D1 en el Ejemplo 4 se lleva a cabo **en solución 0,1 M de HCl** mientras que el lenguaje de la reivindicación requiere solución salina fisiológica (Tabla 1 de D1, que establece las condiciones de liberación para las pruebas representativas de D1 como n=6, paleta USP [método de la paleta], 900 ml de 0,1-M-HCl, 75 rpm, filtro de 10 micras). Es comúnmente conocido que la solución salina fisiológica se utiliza para imitar las condiciones de la boca mientras que 0,1 M de HCl se utiliza para imitar las condiciones ácidas del estómago. Esto se ve

confirmado por el artículo 19 de la Declaración de Serno. El Clorhidrato de vardenafilo trihidratado tiene una solubilidad en ácido y salina muy diferente, y no se puede predecir la tasa de disolución en solución salina a partir de estudios llevados a cabo en ácido. También se conoce comúnmente que la solubilidad de vardenafilo, sus sales, hidratos y solvatos es extremadamente dependiente del pH, por ejemplo, la solubilidad del Clorhidrato de vardenafilo trihidratado en 0,1 N de ácido clorhídrico es de 65 mg/ml (soluble), en solución amortiguadora de fosfato 0,15 M de pH 4 es 0,87 mg/ml (muy ligeramente soluble) y en solución amortiguadora de fosfato 0,15 M de pH 7 es 0,03 mg/ml (prácticamente insoluble) (por ejemplo, la Publicación de Patente EE.UU. N° 2008/0268046). Estas soluciones imitan las condiciones de pH en el estómago, intestinos y la boca. Debido a que las reivindicaciones ahora dejan claro que se requieren tanto la desintegración y liberación del fármaco en la boca, una prueba en 0,1 M de HCl no es un indicador significativo.

Del mismo modo, el ensayo de disolución de D1 se realiza a una mayor tasa de agitación que el ensayo requerido por la presente reivindicación. Específicamente, el ensayo de disolución descrito en **D1 se lleva a cabo a 75 rpm** en comparación con 50 rpm de la presente reivindicación (Tabla 1 de Serno). Como tal, es posible que la desintegración de ½ minuto de la tableta de D1, Ejemplo 2 se deba, en parte, a la utilización de una mayor agitación.

Las reivindicaciones ahora especifican un **comprimido no recubierto** que se desintegra y libera el Vardenafilo en la boca sin tragar el comprimido. El soporte para esta limitación se muestra en toda la solicitud y, en particular, a la luz de la diferenciación entre la tableta recubierta comparativa y la presente tableta en el Ejemplo 8.

Además, como se muestra en los párrafos 11-15 de la Declaración de Serno, un ensayo estándar que muestra la disolución de tabletas de desintegración oral muestra **una clara diferencia** entre la formulación de la presente invención y la tableta recubierta se muestra en la referencia D1 citada (apéndice).

Por lo tanto, cordialmente afirmamos que el Examinador no ha demostrado que las formulaciones de D1 se ajustan a la definición de la solicitante de un comprimido no recubierto que se desintegra rápidamente y libera el vardenafilo en la boca tal como se encuentra definido en las reivindicaciones. En su lugar, D1 sugiere una tableta recubierta que se desintegra y libera el vardenafilo en el estómago.

Adicionalmente, no hay nada en el documento D2, lo cual sugeriría a una persona del oficio normalmente versada en la materia que la adición de un polialcohol al vardenafilo daría lugar a un comprimido no recubierto que libera rápidamente Clorhidrato de vardenafilo trihidratado en la boca tal como se encuentra en las presentes reivindicaciones. En efecto, los polialcoholes descritos por D2 como rellenos o agentes de carga se describen principalmente por sus capacidades de enmascaramiento del sabor. Como tal, la solicitante amablemente sostiene que una persona versada en la materia no habría tenido alguna expectativa razonable de éxito en el logro de los comprimidos de la invención reivindicada, la cual se desintegra rápidamente y libera el vardenafilo en la boca sin tragar el comprimido, sobre la inclusión de polialcoholes.

Del mismo modo, y como se ha discutido anteriormente, la solicitante respetuosamente sostiene que una persona normalmente versada en la materia no habría tenido ninguna expectativa razonable de éxito en alcanzar el aumento de la biodisponibilidad o perfil de concentración plasmática de tipo meseta de la presente invención a partir de solo el documento D1, o D1 en combinación con D2.

Como se discutió previamente, el Clorhidrato de vardenafilo trihidratado tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 14% y la rápida disminución en la concentración plasmática de aproximadamente 1 hora después de la administración de vardenafilo. Los intentos de proporcionar formulaciones de fármacos de vardenafilo con propiedades mejoradas, por ejemplo, las formas de administración transmucosa, han dado lugar a concentraciones plasmáticas altamente insatisfactorias con una adsorción altamente variable, incompleta y lenta del resultado compuesto activo (Ejemplos Comparativos transmucosales 1 a 3). Es sorprendente que una formulación de fármaco, que se desintegra en la boca pueda proporcionar estas propiedades mejoradas, incluyendo una mayor biodisponibilidad.

En concreto, las formulaciones reivindicadas logran concentraciones plasmáticas elevadas durante el mismo período en el que las concentraciones plasmáticas normalmente se disminuyen con las formulaciones convencionales. Esto es lo contrario de lo que una persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera esperado. Es decir, una persona versada en la materia generalmente esperaría que el efecto de una rápida desintegración en la boca y la liberación del fármaco en la boca sin tragar el comprimido sean de más rápido aumento inicial en la concentración plasmática del agente activo seguido de una rápida disminución general en la concentración plasmática.

En este sentido la solicitante afirma sin estar limitada por la teoría, que estos resultados son un efecto de la rápida disolución/liberación del Clorhidrato de vardenafilo trihidratado en la cavidad bucal. Una vez más, estos resultados se demuestran en los Ejemplos 6-8 de la presente descripción. Como se describe en estos Ejemplos 6-8, la biodisponibilidad relativa de la fórmula reivindicada, en comparación con la tableta de referencia descrita en el Ejemplo Comparativo 1, oscila en un rango desde 128,2 hasta 149,6%. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes y el perfil de concentración plasmática media se muestran de forma comparativa en la Tabla 1 y en la Figura 1, respectivamente. Del mismo modo, los Ejemplos 3-5 muestran que cuando no se utiliza tanto el Clorhidrato de vardenafilo trihidratado y el polialcohol, no se puede lograr los mismos resultados. De hecho, el uso del dihidrato de vardenafilo, incluso con el Pharmaburst® que proporciona los polialcoholes (Ejemplos Comparativos 4 y 5), no da el aumento de la biodisponibilidad de la combinación clorhidrato de vardenafilo trihidratado/polialcoholes. Esto no se puede predecir a partir del arte previo.

En resumen, respetuosamente la solicitante afirma que el señor Examinador no ha demostrado que las formulaciones de D1, ya sea solas o en combinación con las otras referencias, se ajustan a la definición de la solicitante de una tableta que se desintegra rápidamente en la boca y libera el medicamento en la boca sin tragar la tableta tal como se encuentra definido en las presentes reivindicaciones, y que una persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría una expectativa razonable de éxito en alcanzar el aumento de la biodisponibilidad o los correspondientes parámetros farmacocinéticos a partir del documento D1 ya sea solo, o D1 en combinación con D2.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

En el evento que su Despacho no esté de acuerdo con los anteriores planteamientos, respetuosamente solicitamos que se indique por qué los documentos citados hubieran sido relevantes para prever la solución al problema técnico acá sugerida, cuál es el documento más cercano del estado del arte y cuál era, a la fecha de la

prioridad, las enseñanzas globales del estado del arte frente a las cuales se debe evaluar la presente invención, para efecto de evitar un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "ex post facto") como el que se ha hecho en el presente caso.

La respuesta a cada una de las anteriores preguntas es fundamental para efecto de poder controvertir las objeciones de manera más adecuada a la práctica de patentes y para controvertir la decisión que se adopte ante la autoridad jurisdiccional, llegado el caso.

VII. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

7.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **56902** del 27 de Septiembre de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

7.2. Que se acepte el nuevo pliego reivindicatorio presentado con este escrito, conformado por 6 reivindicaciones.

7.3. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para "**FORMAS FARMACÉUTICAS CON PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS MEJORADAS**" a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AG**.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

BAYER SCHERING PHARMA AG.

Muellerstrasse 178,
13353 Berlín,
Alemania

IX. ANEXOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones
- Declaración de Peter Serno

X. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14033-0841-049-5
COLO-15846-0845-022-2
SGD\SGD\ID-255011\WPC15846
No. M-2013-255011\SGD



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Error material
 - ☒ **Modificación a una Solicitud en trámite**
 - ☒ Patente de Invención
 - ☐ Patente de Modelo de Utilidad
 - ☐ Registro de Diseño Industrial
 - ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

BAYER SCHERING PHARMA AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

□ CC

CF

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Muellerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania	Berlín
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		3 47 36 11



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación

C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 07.089.251

Aparece

Debe ser

Modificación:

- ☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.
- ☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**
- ☐ **Modificación al resumen.**
- ☐ **Modificación a los dibujos.**

5. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Tarjeta Profesional 23.555

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de vardenafilo que se disgrega rápidamente en la boca, que comprende un comprimido no recubierto que se desintegra y libera el vardenafilo en la boca sin tragar, dicho comprimido que comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado y entre el 40% y el 99% de polialcohol, caracterizada porque la composición comprende entre el 0,8% y el 25% de vardenafilo, calculado como vardenafilo base.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma molida o amorfa.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma micronizada con un tamaño medio de partícula inferior a 20 μm .
4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende manitol como el polialcohol.
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende sorbitol como el polialcohol.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho polialcohol se selecciona entre el grupo que consiste de sorbitol, manitol o mezclas de los mismos.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Peter Serno et al.

Application No.: 11/885,019

Confirmation No.: 1440

Filed: August 24, 2007

Art Unit: 1612

For: PHARMACEUTICAL FORMS WITH
IMPROVED PHARMACOKINETIC
PROPERTIES

Examiner: B. M. Gulledge

DECLARATION OF PETER SERNO

I, Peter Serno, make the following statements:

I. Background

1. I am the Peter Serno who is named as an inventor on United States Patent Application Serial No. 11/885,019 (the "present application").
2. I am also the Peter Serno who is named as an inventor on PCT International Patent application Publication No. WO 2004/006894 (the "Serno et al 2003" application).
3. I have a degree as a pharmacist from the University of Tuebingen, Germany.
4. I have been working in the pharmaceutical field for 33 years.
5. I have been working for Bayer AG or one of its subsidiaries for 29 years and I am presently chief scientist in pharmaceutical development.
6. I have reviewed the Office Action dated June 22, 2012, and the references cited therein. Based on my review of the references and the Office Action, I request that the Examiner should take into consideration the difference between orally disintegrating tablets as described and claimed in the present application and the coated tablets described in the cited references. My opinions on these matters are discussed below.

II. Serno et al. 2003 do not teach an orally disintegrating tablet

7. The present application describes "a drug formulation of vardenafil which disintegrates rapidly in the mouth," i.e., an orodispersible or orally disintegrating formulation. It is an important aspect of the present invention that vardenafil hydrochloride trihydrate is given as orally disintegrating tablet in order to achieve the inventive effects.
8. Orally disintegrating tablets are generally considered to be uncoated. The European Pharmacopeia, Supplement 4.1 to the Fourth Edition, published 25 October 2001, defined an Orally Disintegrating Tablets as "uncoated tablets intended to be placed in the mouth where

20

they disperse rapidly before being swallowed.” Similarly, according to the Guidance for Industry, “Orally Disintegrating Tablets,” issued by the Food and Drug Administration in December 2008, orally disintegrating tablets (“ODTs”) are “designed to disintegrate or dissolve rapidly on contact with saliva, thus eliminating the need to chew the tablet, swallow an intact tablet, or take the tablet with liquids.” They are “a different dosage form than, for example, a chewable tablet or a tablet that should be swallowed whole with liquid”.

9. The cited example 2 of Serno et al 2003, as well as all other examples given by Serno et al. 2003, utilize coated tablets. In fact, Serno et al 2003 is concerned with how best to make coated tablets. Coated tablets do not qualify as ODTs as discussed above. In fact, the European Pharmacopoeia states “Orodispersible tablets [ODTs] are uncoated tablets.” Thus, a person in the field reading Serno et al 2003 would expect that the coated tablets are to be intended for swallowing rather than for placing on the tongue for disintegration in the mouth.

10. Furthermore, the FDA Guidance for Industry, “Orally Disintegrating Tablets,” states on page 3 about ODTs: “ For such products, the extent of component solubility (e.g., tablet residue, need for liquids) can influence the acceptability of the product being labeled as an ODT.” The tablet cores of example 3 of Serno et al. 2003 consist of 90.0 % insoluble components, making this tablet unacceptable as ODT. Serno et al. 2003 states that preferred components are microcrystalline cellulose as a preferred filler, crospovidone as disintegrant and magnesium stearate as lubricant. All of these are considered as being insoluble in water.

III Coated tablets taught by Serno et al 2003 do not disintegrate in the oral cavity within reasonable time

11. We also have run a test that mimics disintegration in the mouth because fast disintegration of an ODT in the European Pharmacopoeia disintegration tester is a necessary but not sufficient predictor of showing that a tablet rapidly dissolves in the oral cavity. This test is called a wetting test and “simulates the conditions on a wet tongue surface.” (See Stoltenberg I. and Breitzkreutz J., Europ. Pharm. Biopharm., vol. 10:1016 (May 2’ 2011). It was described by Bi et al (See Chem. Pharm. Bull. 44, 2121-2127, 1996), as modified and improved by adding a blue colorant to the water and by using a filter disc instead of a twice folded piece of paper were applied (See Park et al., Pharmaceutical Technology 32, pp 54-58, 2008). The “test can serve as a simple, consistent and reproducible screening tool for evaluating disintegration times for ODTs....” (Id.)

12. In brief, a 21 mm – diameter Whatman filter was placed in a 25 mm well and 1.25 ml of a 0.1 % solution of the blue colorant Brilliant blue was added. A tablet was placed on the filter paper and the time for complete wetting of the tablet was taken. Wetting was regarded as complete when the surface of the entire tablet has turned blue.

13. Vardenafil orodispersible tablets 10 mg according to the instant invention, which were composed of 11.85 mg vardenafil hydrochloride trihydrate, 159.15 mg Pharmaburst B2 consisting of mannitol, sorbitol, crospovidone and colloidal hydrated silica, 1.80 mg aspartame, 2.70 mg peppermint flavor and 4.50 mg magnesium stearate, were tested using the methods described above. As a control, the customary coated swallow-tablet, which is described in comparative example 1 of the instant application and which is identical to the tablet described in example 3 of Serno et al 2003, was also tested using the same procedure.

14. The orodispersible tablet had a mean wetting time of 27 seconds whereas the coated swallow-tablets had a mean wetting time of 3 minutes and 32 seconds. Typical photographs from the test are attached below.

15. Under real-life conditions, no patient would be expected to keep a tablet for the over 3 minutes it takes for the coated tablet to dissolve in the oral cavity and await disintegration. The customary coated tablets (such as are shown in the earlier Serno reference) are designed to be swallowed and there are no instructions to let the tablet dissolve in the mouth. Therefore, vardenafil hydrochloride tablets as taught by Serno et al 2003 do not qualify as drug formulation which disintegrates rapidly in the mouth and are different in kind than the claimed orally disintegrating tablets.

IV. Acceleration of disintegration taught by Serno et al 2003 does not inevitably lead to dissolution which is sufficiently fast for inventive oral mucosal administration

16. Tablet disintegration is the process of a tablet falling apart upon contact with a fluid. The ingredients of the tablet thereby form solid particles in the fluid. Dissolution, which is the same as release, is a subsequent process in which the drug substance particles of a disintegrated tablets dissolve; i.e., they form a solution in the fluid. These are two distinct and separate steps. This has also been described in Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems (p. 233): "For the medicinal agent in a tablet to become fully available for absorption, the tablet must first disintegrate and discharge the drug to the body fluids for dissolution". In addition, Aulton's Pharmaceuticals (p. 300) point out: "However, simply because a tablet disintegrates rapidly, does not necessarily guarantee that the liberated primary drug particles will dissolve in the gastrointestinal fluids and the rate and extent of absorption are adequate."

17. We tested disintegration time of the tablets of comparative example 5 of the present application. Disintegration occurred in less than 30 seconds in the disintegration tester described in the US Pharmacopoeia (without discs). However the dissolution rate in saline for the same tablets turned out to be only 40 % in 5 minutes. (See comparative example 5 as described in the present application). Thus, rapid disintegration of a drug product does not necessarily suggest fast dissolution of the incorporated drug substance in any fluid.

18. Serno et al. 2003 describes the disintegration time of rehydrated vardenafil tablets as being as fast as ½ minute (example 2). However, this example says nothing about the dissolution rate. Example 4 of Serno et al. 2003, which gives a value for the dissolution rate of 100 % in 5 minutes in 0.1M HCl for a different formulation, does not give a disintegration time. In any case, the difference between the disintegration time of ½ minute in example 2 and the dissolution rate of example 4 further highlights the difference between tablet disintegration time and dissolution rate.

V. The dissolution rate demonstrated by Serno et al. 2003 does not meet criteria of instant application

19. Serno et al. 2003 does not provide any information on an appropriate dissolution medium which could be predictive for enhanced bioavailability and a specific pharmacokinetic profile in man upon oromucosal administration. Instead, in example 4, this reference discloses dissolution in 0.1 M HCl. This medium is regarded as fairly standard for dissolution in the stomach (which it mimics) but it is considered as inappropriate for a dissolution medium to mimic oral mucosal administration. Physiological saline is regarded as a much better test medium for oral dissolution.

20. Solubility of vardenafil hydrochloride trihydrate has been reported to be 65 mg/ml at 25 °C in 0.1 M HCl and 0.11 mg/ml at 25 °C in water. Solubility in saline could be expected to be similar to water or lower. A formulation with a dissolution rate of 100 % in 5 minutes in 0.1 M HCl as taught by Serno et al. 2003 (example 4) does not inherently possess the same fast dissolution in saline.

21. Serno et al 2003 is silent on the dissolution of vardenafil hydrochloride trihydrate formulations in saline. As mentioned before it is not possible to conclude it from disintegration time nor from dissolution rate in 0.1-M-HCl.

VI. The dissolution rate of the present invention is not achieved by rehydration (as taught by Serno et al. 2003) nor has it been anticipated by other references

22. The protocols discussed in the present application for the acceleration of disintegration time and dissolution rate in saline are different than the protocols of rehydration taught by Serno et al. 2003. The present application describes means to obtain fast dissolution of vardenafil hydrochloride trihydrate in saline, especially inclusion of at least one sugar alcohol.

23. Serno et al 2003 does not teach inclusion of a sugar alcohol in an orally disintegrating tablet of vardenafil hydrochloride trihydrate.

24. While sugar alcohols have been used previously for various purposes, it was not obvious that formulation of vardenafil hydrochloride trihydrate as an orally disintegrating tablet containing a sugar alcohol would lead to the inventive effects.

25. Lagoviyer used sugar alcohols to manufacture orally disintegrating tablets of different active ingredients in a manner and composition different to the present application. The orally disintegrating tablets of Lagoviyer contain at least one structural agent and at least one binding agent and need to be sintered or heated, which is not the case for the tablets of the present application. The fillers mentioned in Lagoviyer are calcium sulfate, both di- and tri-basic starch, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, modified starches, lactose, sucrose, mannitol, and sorbitol. The Lagoviyer patent does not disclose which (if any) of the fillers could be used to obtain an orally disintegrating tablet with enhanced bioavailability if the drug to be delivered had properties anything like vardenafil hydrochloride trihydrate.

26. Virley and Yarwood describe the manufacturing of an orally disintegrating formulation by freeze drying. It is composed of a saccharide and a polymer. The nature of the "saccharide" is not specified. The publication does not state whether this group of excipients is useful for formulation of orally disintegrating tablets by compression instead of freeze-

drying. There is nothing in the article about using this for a material with low water solubility like vardenafil.

VII. The examples show a comparison of the orally disintegrating tablets of present invention with tablets similar to cited prior art

27. In example 6 of the present application, orally disintegrating tablets of the present invention were compared to reference tablets which were swallowed whole. The reference tablets were commercially available Levitra[®] tablets. Disintegration time of the reference tablets in water was specified ≤ 10 minutes. Dissolution was min. 85% in 15 minutes in 0.1 M HCl (when 6 units are tested) and min. 80% in 15 minutes in 0.1 M HCl (when 12 units are tested). The reference tablets can therefore be considered as immediate release tablets according to prior art. However, they are not ODTs. Further, the reference tablets were administered according to prior art which is swallowing vardenafil hydrochloride trihydrate tablets as whole. Again, these are not ODTs within the scope of the present invention.

28. In sum, the tablets of Serno et al 2003 fail to exhibit enhanced bioavailability and the specific pharmacokinetic profile disclosed in the instant application.

29. The following references were used herein:

References

Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems	Allen, LV, Popovich NG, Ansel HC, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9 th edition, 2010
Aulton's Pharmaceutics	Aulton ME, Aulton's Pharmaceutics, The design and manufacture of medicines, 3 rd edition, 2007
Bi et al	Bi, Y., H. Sunada, Y. Yonezawa, K. Danjo, A. ,Otsuka and K. Iida - Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity Chem. Pharm. Bull. 44, 2121-2127 (1996)
European Pharmacopoeia	European Pharmacopoeia, Supplement 4.1 to the Fourth Edition, published 25 th October 2001, page 2435
Guidance for Industry	Guidance for Industry, Orally disintegrating Tablets, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Federal Register Volume 73, Number 242/December 16, 2008
Lagoviyer	Lagoviyer Y, Levinson RS, Stotler D, Riley TC, US 6,465,010 B1, Oct. 15, 2002
Park et al.	Park JH, Holman KM, Bish GA, Krieger DG, Ramlose DS, Herman CJ, <i>et al.</i> An alternative to the USP disintegration test

for orally disintegrating tablets. Pharm Technol. 2008;32(8):54–58

24

Present application

BHC 05 1020, equals Application No. 11/885,019 with amendments to the claims dated November 7, 2011

Serno et al 2003

United States Patent Application Publication, US 2006/0111354 A1

Stoltenberg et al

Stoltenberg I. and Breitkreutz J., Europ. Pharm. Biopharm., vol. 10:1016 (May 2' 2011).

US Pharmacopoeia

United States Pharmacopoeia, edition 34, Disintegration, page 276

Virley and Yarwood

Virley P, Yarwood R, Zydis – a novel, fast dissolving dosage form, Manufacturing Chemist, 36-37 (1990)

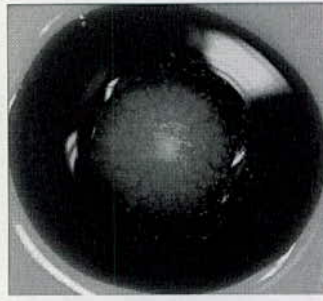
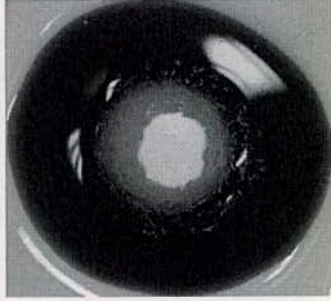
29. I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under § 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Date: _____

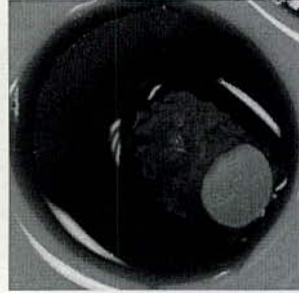
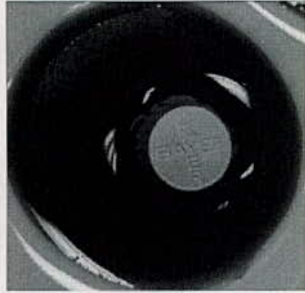
By: _____

Peter Serno

Orodispersible tablet of instant application (left: after 15 seconds left, right: after 22 seconds):



Coated tablets of Serno et al 2003 (left: after 1 minute, right: after 3 minutes)



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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 112621
		Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 17:20:23

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650544812	05/11/2013	17.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	NOVA SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00
=====				

SON: ~~**CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**~~

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-089251- -00021-0000
Fecha: 2013-11-12 16:45:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 26

0010: 15846-845-22-2