



No. 13-297794-00013-0000

Fecha: 2015-08-14 16:09:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Carlos R. Olarte

Juan G. Mou

adel

Par

icos

jeva:

arad

Idere:

Ávi

Cácer

Herre

Zaava Rav

Alejandro Mou

Miguel F. Porr

Catalina Ama

Laura M. Escob

Lorena Andrac

Sergio Arbole

Catalina Jiménez

Daniela Gonzál

Maritza Sier

Gina A. Ari

Guillermo Par

Erika Jhiset Suár

Liliana Galinc

Medell

María C. Múne

Eddie Manot

Adrián Santamar

Camilo A. Bern

Barranquil

Gina de Echeor

Jose J. Dangor

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-297.794

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPRIMIDO MASTICABLE
DE IBUPROFENO"

Solicitante: SINO-AMERICAN TIANJIN SMITHKLINE AND FRENCH
LAB., LTD

Nuestra Ref.: P2013/000211

RESPUESTA AL OFICIO No. 5363, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 021,
DE FECHA 26 DE MAYO DE 2015
(PRIMER 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, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el 17 de diciembre de 2014. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 6;
- se limita la Reivindicación 1 incluyendo excipientes y cantidades particulares de los mismos, de acuerdo con las páginas 7 a 10 del Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 3 fue modificada para que sea dependiente de la Reivindicación 1;

- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 6 a 15, las cuales encuentran soporte en las páginas 7 a 11 del Capítulo Descriptivo;
- se incluye la nueva Reivindicación 18, que encuentra soporte en el Ejemplo 2 del Capítulo descriptivo;
- las Reivindicaciones 16 y 17 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 y 8, respectivamente.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador presenta las siguientes objeciones acerca de la claridad y concisión de las reivindicaciones:

- la Reivindicación 1 comprende el término "*vehículo farmacéuticamente aceptable*", que se refiere a muchas posibilidades de sustancias y mezclas que cumplen con esta condición, sin el soporte adecuado en la Descripción;
- las Reivindicaciones 1 a 8 no caracterizan la composición de manera adecuada, en términos de ingredientes y proporciones;
- las Reivindicaciones 1, 7 y 8 se refieren a un valor de dureza, que es un resultado a alcanzar, y no definen la composición apropiadamente;
- la Reivindicación 6 se refiere a compuestos "*diluyentes, aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes potenciadores del sabor, agentes colorantes, deslizantes y lubricantes*", que corresponden a grupos de moléculas caracterizadas por una función dentro de la formulación. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido probado dentro de la formulación, es decir que se encuentran debidamente sustentados.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, como está descrito en el punto 1 del presente memorial. En especial, me permito resaltar que la Reivindicación 6 fue eliminada, por lo cual considero superada cualquier objeción referente a dicha reivindicación.

En este sentido la nueva Reivindicación 1 ahora reclama única y exclusivamente "*Un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno entre aproximadamente 200 – 400 mg que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 μ m y 400 μ m, y un vehículo farmacéuticamente aceptable,*

3

en donde la tableta tiene una dureza entre 25 N y 100 N, y en el que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable contiene uno o más de entre 10 a 90% en peso de un diluyente, de 0,1 a 30% en peso de un aglutinante, de 0,5 a 20% en peso de un disgregante, un estabilizante, desde 0,1 a 90% de un edulcorante, de 0,1 a 5% de un agente aromatizante, de 1 a 10% de un agente potenciador de sabor, un agente colorante, de 0,5 a 3% en peso de un deslizante y de 0,1 a 6% de un lubricante."

A la luz de lo anterior, es completamente claro que la composición está claramente definida por cada uno de componentes y cantidades de los mismos, de tal forma que cualquier persona medianamente versada en la materia está en la capacidad de identificar con total facilidad el alcance reclamado.

En adición a lo anterior, me permito recordarle respetuosamente al Examinador que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse extensas o de poca claridad. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir obligación alguna de limitar los compuestos reivindicados, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como el Examinador debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordarle al Examinador que la

menCIÓN de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo es estrictamente ilustrativa y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible.

De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limitaría injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

De esta manera, dado que la materia reclamada fue drásticamente limitada, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos, y delimita claramente el alcance de la presente invención.

ii) Ahora bien, con respecto los resultados a alcanzar de las nuevas Reivindicaciones 1, 17 y 18 (antiguas Reivindicaciones 1, 16 y 17), llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Manual Andino de Patentes (MAP) que indica que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando las características técnicas de la invención hayan sido previamente definidas.¹ En el mismo sentido, la Guía para el Examen de solicitudes de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC) señala respecto a los resultados a alcanzar que: *“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención”*.² Por esta razón, dado que las Reivindicaciones 1 y 18 definen las características estructurales, que son, cantidad de ibuprofeno, tamaño de partícula del mismo, vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene diluyente, aglutinante, disgregante, un estabilizante, edulcorante, agente aromatizante, agente potenciador de sabor, agente colorante, deslizante y lubricante y sus proporciones, la dureza debe ser aceptada dentro de la redacción de las reivindicaciones. Asimismo, dado que la nueva Reivindicación 17 es dependiente de la Reivindicación 16, éstas incluyen todas las características estructurales de la tableta reclamada, por lo que deben ser aceptadas.

iii) Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Secciones 4.6.6 y 4.6.7. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, Sección 2.6.5.8 (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador argumenta que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de US5780046 (D1), CN1078140 (D2), CN101390844 (D3), CN101978955 (D4) y US2002122823 (D5).

Específicamente, el Examinador considera que cualquiera de D1 a D4 puede considerarse como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, en tanto:

- D1 revela composiciones farmacéuticas organolépticamente aceptables que contienen S (+)-Ibuprofeno en cantidades de 100 a 400 mg (D1, resumen);
- D2 enseña composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de la inflamación que comprenden ibuprofeno a tamaños de partícula menor 250 μm (D2, resumen);
- D3 divulga un comprimido de ibuprofeno de arginina que presenta porcentajes de disolución de 95% en 20 minutos, donde las partículas de ibuprofeno son capaces de pasar por una malla N°20 (D3, Abstract); y
- D4 que enseña comprimidos masticables de ibuprofeno en cantidades de 150mg-300mg, junto a auxiliares de formulación como: PVP y HPMC (D4, Abstract).

El Examinador establece que la diferencia entre cualquiera de estos documentos y la presente invención consiste en que el comprimido de la solicitud comprende tamaños de partícula de ibuprofeno entre 250 μm y 400 μm , pero tal diferencia no proporciona un efecto técnico, por lo que el problema técnico que pretende resolver esta invención es ¿cómo proporcionar composiciones farmacéuticas alternativas a las divulgadas en cualquiera de D1 a D4, que presenten características organolépticas mejoradas?. No obstante, el Examinador resalta que la inclusión de Ibuprofeno en tamaños de partícula entre 250 y 400 μm para obtener composiciones farmacéuticas organolépticamente aceptables ya está divulgada en D5, que se refiere a comprimidos masticables que comprenden ibuprofeno con tamaño medio de partícula entre 100 y 500 μm (D5, párr. 12).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, incluiría partículas de ibuprofeno de tamaños medio de partícula entre 100 y 500 μm (D5, párr. 12) en los comprimidos divulgados en cualquiera de D1 a D4, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, llamo una vez más la atención del Examinador respecto a las drásticas limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal como lo mencione en el punto 1 del presente memorial. En este orden de ideas, la presente invención reclama un

comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno entre 200 – 400 mg con un tamaño medio de partícula entre 250 μ m y 400 μ m; y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más entre;
 - i. entre 10 a 90% en peso de un diluyente;
 - ii. de 0,1 a 30% en peso de un aglutinante;
 - iii. de 0,5 a 20% en peso de un disgregante;
 - iv. un estabilizante;
 - v. de 0,1 a 90% de un edulcorante;
 - vi. de 0,1 a 5% de un agente aromatizante;
 - vii. de 1 a 10% de un agente potenciador de sabor;
 - viii. un agente colorante;
 - ix. de 0,5 a 3% en peso de un deslizante; y
 - x. de 0,1 a 6% de un lubricante;

en donde la tableta tiene una dureza entre 25 N y 100 N.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Examinador, me permito señalar que:

- D1 divulga una tableta obtenida por compresión directa que comprende un enantiómero de ibuprofeno, en donde el tamaño de partícula del ibuprofeno es menor a 50 μ m;
- D2 divulga una tableta obtenida mediante compresión directa que comprende ibuprofeno, en donde el ibuprofeno se tamiza a través de una malla 60, lo que corresponde a un tamaño de partícula promedio menor a 250 μ m;
- D3 divulga una tableta obtenida mediante compresión directa que comprende lisinato de ibuprofeno, en donde, similar a D2, el ibuprofeno se tamiza a través de una malla 60, lo que corresponde a un tamaño de partícula promedio menor a 250 μ m;
- D4 divulga una tableta obtenida mediante compresión directa que comprende arginato de ibuprofeno, en donde éste se tamiza a través de una malla 100, lo que corresponde a un tamaño de partícula promedio menor a 150 μ m.

Tal y como se puede observar de lo divulgado en el arte previo citado por el Examinador, resulta evidente que ninguno de dichos documentos divulgan las características esenciales de la presente invención. Es decir, nada en D1 a D4 divulga específica e inequívocamente un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno entre 200 – 400 mg que tiene un tamaño medio de

7

partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la tableta tiene una dureza entre 25 N y 100 N, y en el que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable contiene uno o más de distintos excipientes con sus respectivas cantidades.

Igualmente, con el fin de ilustrar las pocas enseñanzas que presentan D1 a D4 para guiar a la persona medianamente versada en la materia a la obtención del comprimido de la presente invención, me permito resaltar que estos documentos fueron catalogados en la Categoría A en el Reporte de Búsqueda Internacional realizado por la Autoridad Internacional. Es decir, estos documentos corresponden a divulgaciones generales del estado de la técnica, pero ninguno de ellos con las divulgaciones y enseñanzas necesarias para que la persona medianamente versada en la materia se vea motivada a obtener la presente invención, sin ambigüedades ni otras posibilidades.

iii) Adicionalmente, en relación con D5, dicho documento no evalúa el mismo problema al de la presente invención. Es decir, mientras el objeto reivindicado busca proporcionar una composición masticable de ibuprofeno con sabor enmascarado, D5 busca proporcionar una combinación particular de excipientes con el fin de **evitar que las combinaciones masticables se degraden (por cambios en la coloración) e incluir ingredientes no ventajosos** (D5, párrafo 6), que es resuelto con una matriz de excipientes que comprende monohidrato de dextrosa y sacarosa sustancialmente libre de no-sacárido, y aglutinantes poliméricos solubles en agua (D5, párrafo 7).

Particularmente, D5 enseña un recubrimiento de los gránulos/partículas de ibuprofeno con el fin de enmascarar el sabor amargo del principio activo y lograr un producto con cualidades sensoriales aceptables (D5, página 3). Por su parte, mediante el uso de ibuprofeno con un intervalo de tamaño de partícula entre 250 μm y 400 μm , tal como se reclama en la presente invención, este fármaco se puede utilizar directamente **sin ningún recubrimiento**, lo que hace que el proceso de fabricación más simple.

Además, como se enseña en los ejemplos de D5, se puede ver que la Tableta 1, que contiene la combinación inventiva de D5 de sacarosa con monohidrato de dextrosa, es preferida por encima de la Tableta 2, que sugiere el uso de manitol. En este sentido D5 está lejos de presentar la enseñanza del uso de manitol en su formulación pues D5 enseña en su párrafo 6, además de los ejemplos, que las tabletas tienen sensación en la boca superior en comparación con los comprimidos que contienen excipientes más comúnmente utilizados, tales como manitol, sorbitol o azúcar de formación de comprimidos estándar.

Adicionalmente, en los ejemplos de D5, se requieren altos niveles de edulcorante (dextrosa para la Tableta 1 y manitol para la Tableta 2) para las tabletas que tan solo contienen 140,6 mg de gránulos de ibuprofeno recubiertos. Tales niveles altos de edulcorante harán que la tableta presente un gran tamaño (con peso individual es más de 1000 mg). Por lo tanto, para un comprimido que contenga 200-300 mg de ibuprofeno como se reclama en la presente invención, se requeriría un mayor nivel de edulcorante por la enseñanza de D5, lo cual correspondería a un tamaño de la tableta aún más grande. Sin embargo, utilizando el rango de tamaño de partículas de ibuprofeno en el comprimido masticable de la presente invención (250-400 μ m), sólo se requiere un bajo nivel de edulcorante y el peso medio del comprimido es 540 mg, lo que ayuda a mejorar el cumplimiento y satisfacción del paciente.

iv) Más aún, me permito proporcionar datos experimentales adicionales (ANEXO 1), los cuales demuestran que el cambio del tamaño de las partículas de ibuprofeno a entre 250 y 400 μ m es sorprendentemente suficiente para conseguir un comprimido masticable con parámetros aceptables de sabor. Éstos indican que el comprimido masticable con agente activo ibuprofeno que comprende un tamaño mayor que 100 μ m logran un producto sensorialmente más aceptable. Toda la fórmula estudiada contiene mismo nivel de manitol, por lo que la mejora del sabor se relaciona principalmente con el cambio de tamaño de partículas de ibuprofeno. Con el fin de asegurar que el producto sea sensorialmente aceptable y adecuado para su manufactura, se selecciona el rango de tamaño de partícula de 250-400 μ m.

Asimismo, de los resultados de ensayos organolépticos (ANEXO 2) se puede observar que los comprimidos de la presente invención resultaron ser adecuados, aceptables y no desagradables para su consumo por parte de pacientes que lo requieran, ya que la mayoría de voluntarios que probaron los comprimidos encontraron que éstos (a) tienen un comportamiento general ligeramente agradable, (2) su sabor es ligeramente placentero y (c) su sabor solamente es ligeramente amargo.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada por D1-D5 para obtener obviamente las composiciones reivindicadas. De hecho, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada para preparar, en el mejor de los casos, comprimidos de ibuprofeno con un tamaño de partícula inferior a 250 μ m (como se enseña en D1-D4) y una matriz que comprende dextrosa monohidrato y sacarosa sustancialmente libre de no-sacárido, aglutinantes poliméricos solubles en agua (tal como se mencionan en D5), sin tener alguna expectativa sobre el sabor de tales comprimidos, que resultaría en propiedades organolépticas desagradables (de acuerdo con el ANEXO 1) y en un tamaño de comprimido que pone en riesgo el cumplimiento y satisfacción del paciente (dadas las cantidades de edulcorante y agente activo anteriormente analizadas de D5).

v) Teniendo en cuenta lo anterior, pareciera que el Examinador no se retrotrae al momento en el que la presente invención fue realizada y basa sus objeciones en un análisis parcializado o en retrospectiva de la invención. El Examinador toma como enseñanza más importante de D5 el tamaño de la partícula, pero únicamente porque ya conoce las características estructurales de la invención aquí reivindicada. De otra manera, y si efectivamente el Examinador no se viera influenciado por el conocimiento que ya tiene de la invención, como lo proscribe la misma Guía de la SIC *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando”*³ y *“el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante”*⁴ (subrayado fuera de texto), podría concluir que la enseñanza principal de D5 una matriz que comprende dextrosa monohidrato y sacarosa sustancialmente libre de no-sacárido, aglutinantes poliméricos solubles en agua tal como lo mencione anteriormente.

Asimismo, el Examinador además sustenta su posición parcializada encontrando en el arte previo un documento que proporcione la enseñanza faltante de D5, como si se tratara de armar un rompecabezas, y cita los documentos D1 a D4. Sin embargo, dichos documentos no solucionan el hecho que los ejemplos de D5 enseñan una composición diferente. Lo anterior se encuentra de acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC, que respecto a los documentos o enseñanzas adicionales establece que *“en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”*⁵ (subrayado y negrilla fuera de texto).

Tal es el análisis en retrospectiva, que en el párrafo 12 de D5, citado por el Examinador, se refiere al tamaño de las partículas **de monohidrato de dextrosa** comprendido en las composiciones de la técnica anterior y este **no está relacionado de ninguna manera** con el tamaño de partícula del agente activo incluido en dichas composiciones.

³ Ibídem, sección 2.13.5, p. 131.

⁴ Ibídem, p. 138.

⁵ Ibídem, p. 133 y 34.

Teniendo en cuenta lo anterior, respecto al nivel inventivo de la presente invención sobre D1-D5, me permito aclarar que aunque el arte previo hace referencia general a comprimidos masticables obtenidos por compresión directa, dichos documentos no divulgan ni sugieren las características esenciales de la presente invención, tal y como se reclama en la Reivindicación 1, en donde la parte caracterizante del comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente establece que éste comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno

entre 200 – 400 mg que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 µm y 400 µm, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la tableta tiene una dureza entre 25 N y 100 N, y en el que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable contiene uno o más de entre 10 a 90% en peso de un diluyente, de 0,1 a 30% en peso de un aglutinante, de 0,5 a 20% en peso de un disgregante, un estabilizante, desde 0,1 a 90% de un edulcorante, de 0,1 a 5% de un agente aromatizante, de 1 a 10% de un agente potenciador de sabor, un agente colorante, de 0,5 a 3% en peso de un deslizante y de 0,1 a 6% de un lubricante. Por el contrario, y como lo mencioné en el punto inmediatamente anterior, todos los documentos citados por el Examinador son alusivos a que el tamaño de partícula sea menor a 250µm, en el mejor de los casos. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los documentos citados por el Examinador, se vería persuadida a desarrollar comprimidos de ibuprofeno, o sales de aminoácidos del mismo, con un tamaño de partícula menor a 250µm, lo cual es totalmente diferente del rango de 250 µm y 400 µm reclamado en la presente invención, y también presentarían propiedades organolépticas diferentes (ANEXO 1) con un tamaño inadecuado (como se analizó para D5).

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando las composiciones (productos farmacéuticos) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) y cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁶. De acuerdo a estos lineamientos, el comprimido de la presente invención resulta impredecible a partir de D1-D5, lo cual constituye un signo indiscutible del nivel inventivo de la materia reclamada.

En conclusión, a partir de las enseñanzas de D1-D5, una persona medianamente versada en la materia no hubiera podido llegar al comprimido de la presente invención, con las características estructurales aquí descritas, por lo que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

77

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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;
- Recibo de pago por 8 reivindicaciones adicionales;
- ANEXO 1, Resultados de propiedades organolépticas en relación al tamaño de partícula de ibuprofeno;
- ANEXO 2: Resultados de propiedades organolépticas de los comprimidos reclamados.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)



1. Un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ibuprofeno entre 200 – 400 mg que tiene un tamaño medio de partícula entre 250 μm y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde la tableta tiene una dureza entre 25 N y 100 N, y en el que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable contiene uno o más de entre 10 a 90% en peso de un diluyente, de 0,1 a 30% en peso de un aglutinante, de 0,5 a 20% en peso de un disgregante, un estabilizante, de 0,1 a 90% de un edulcorante, de 0,1 a 5% de un agente aromatizante, de 1 a 10% de un agente potenciador de sabor, un agente colorante, de 0,5 a 3% en peso de un deslizante y de 0,1 a 6% de un lubricante.
2. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de la Reivindicación 1, en el que dicho ibuprofeno tiene el tamaño medio de partícula entre 300 μm y 400 μm .
3. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 200 - 300 mg.
4. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 200 mg.
5. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que dicho ibuprofeno está en una cantidad de 300 mg.
6. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el diluyente es seleccionado entre sacarosa, manitol, xilitol, acesulfamo potásico, aspartamo, dextrosa, fructosa, sacarina, sacarina sódica, sorbitol y mezclas de los mismos.
7. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 6, donde el diluyente es manitol.
8. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el aglutinante se selecciona entre celulosa, una alquilcelulosa, una hidroxialquil celulosa, hidroxipropil celulosa y

hidroxipropil metilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio o mezclas de los mismos, almidón de maíz pregelatinizado o polivinilpirrolidona.

13

9. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 8, donde el aglutinante es celulosa microcristalina.

10. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el disgregante es selecciona entre crospovidona, glicolato sódico de almidón, almidones tales como almidón de maíz y almidón seco, croscarmelosa de sodio y productos de celulosa tales como celulosa microcristalina, celulosa microfina, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y mezclas de los mismos.

11. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 10, donde el disgregante es croscarmelosa de sodio.

12. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el estabilizador es seleccionado entre fosfato de sodio tribásico, carbonato de sodio anhidro, glicina, ácido cítrico y mezclas de los mismos.

13. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 12, donde el estabilizador es ácido cítrico anhidro.

14. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el edulcorante es seleccionado entre, fructosa, glucosa, sacarosa, alcoholes de azúcar sacarina de sodio, ciclamato de sodio y aspartame

15. El comprimido masticable de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 14, donde el edulcorante es un alcohol de azúcar seleccionada entre manitol, sorbitol y mezclas de los mismos.

16. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la dureza entre 40 N y 90 N.

17. El comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente de acuerdo con la Reivindicación 16, que tiene la dureza entre 55 N y 75 N.

14

18. Un comprimido masticable de ibuprofeno de sabor enmascarado y comprimido directamente, que comprende 200 mg de ibuprofeno que tiene un tamaño de partícula entre 250 y 400 μm , y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende 225 g de manitol, 50 mg de celulosa microcristalina, 25 mg de croscarmelosa de sodio, 20 mg de ácido cítrico anhidro, 9 mg de dióxido de silicio coloidal y 2,5 mg de estereato de magnesio.

The impact of ibuprofen particle size on product sensory

The sensory of Ibuprofen chewable tablets 200mg is related with the particle size of ibuprofen. 200mg mannitol and 200mg ibuprofen of different particle size was mixed uniformly, magnesium stearate is then added, the blended powder is directly compressed as tablet, the relationship between ibuprofen particle size and product sensory is listed as below:

Relationship between ibuprofen particle size and product sensory

Particle size of ibuprofen (μm)		Burning feeling	Sense of gravel	Taste	Total score
Particle size range	Av. Particle size				
30-60	45	1.00	6.00	3.50	10.50
60-90	75	2.00	6.00	3.50	11.50
100-130	110	4.06	5.25	5.13	14.44
125-150	137.5	4.00	5.25	4.75	14.00
150-180	165	4.10	4.38	4.63	13.10
100-250	175	4.75	4.75	5.00	14.50
180-250	215	5.21	4.38	4.63	14.21
250-300	275	5.25	4.38	5.00	14.63
250-350	300	5.00	4.38	5.13	14.50
300-355	327.5	5.29	3.93	5.00	14.21
250-450	350	5.75	4.00	4.75	14.50

Note: 1-very bad, totally not acceptable; 2-bad, not acceptable; 3-relative bad, but can be acceptable; 4-not bad; 5-relative good; 6-good; 7-very good

The results indicate that ibuprofen chewable tablets with ibuprofen particle size higher than 100 μm will achieve acceptable product sensory. All the formula contains same level of mannitol, so the taste improvement is main related with the particle size change of ibuprofen.

In order to ensure acceptable product sensory and manufactuability, the particle size range of 250-400 μm is selected.

Anexo 2
76

FINAL REPORT (DRAFT)

Report Number:

PROJECT: Fenbid Chewable 200mg	
GSK Product Category: Drug Category 5	
STUDY/PROTOCOL: RHS01064	
Date(s) of Study:	Feb 22, 2011
Objective / Purpose	TSK&F wishes to launch on the Chinese market under the FENBID brand, an analgesic product for the relief of toothache. The analgesic product is a chewable tablet containing 200mg of Ibuprofen. Its formulation was locally development by TSK&F R&D. It is well known that Ibuprofen has very bitter taste. The purpose of the study is to evaluate the taste masking effect and acceptability of Fenbid chewable tablet.
Study Site:	TSK&F Beijing Office
Design:	Monadic
Usage Period:	Single dose
Number of Participants:	20 users (GSK internal)
Number of Completions:	20
Untoward Events:	None
Deviations:	None
Outcome:	Ibuprofen 200mg chewable tablets were judged to be acceptable to take. Results of four key evaluation criteria are summarized as below. Refer to appendix for details. Q3 Which of the following best describes your OVERALL OPINION of the chewable tablet? Average score: 4.65—Between “Neither like it nor dislike it (Score 4)” and “Like it slightly (Score 5)”. Score ≥ 4 indicates a positive overall opinion on this product, which covers 65% of all participants. Q4 How would you rate the TASTE of chewable tablet? Average score: 4.7--Between “Neither pleasant nor unpleasant (Score 4)” to “Slightly pleasant (Score 5)”. Score ≥ 4 indicates that the taste of product is acceptable, which covers 75% of all participants.

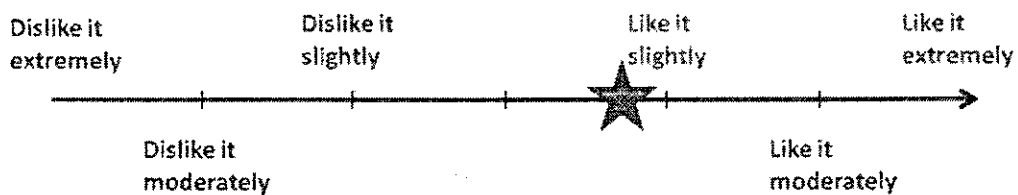
17

FINAL REPORT (DRAFT)

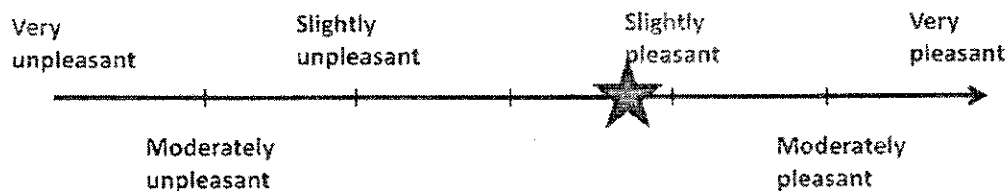
	Q7 How would you rate the TEXTURE of the chewable tablet? Average score: 3.4-- Between "Moderately gritty (Score 3)" to "Very gritty (Score 4)". Score ≤ 3 indicates that the texture does not affect product mouthfeel, which covers 55% of all participants Q11 How BITTER was the chewable tablet? Average score: 1.95--Between "Not bitter at all (Score 1)" to "Slightly bitter (Score 2)". Score ≤ 3 indicates that the bitter taste of product is acceptable, which is agreed by all 20 participants.
Prepared by:	Yang Lei Formulation new technology manager, New Product Development Group, R&D China GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Address: Cheng Lin Zhuang Industrial Zone, Dong Li District, Tianjin. 300163 Tel: 86-22-24700009 Date: 04-Mar-2011

Appendix

Which of the following best describes your OVERALL OPINION of the chewable tablet?



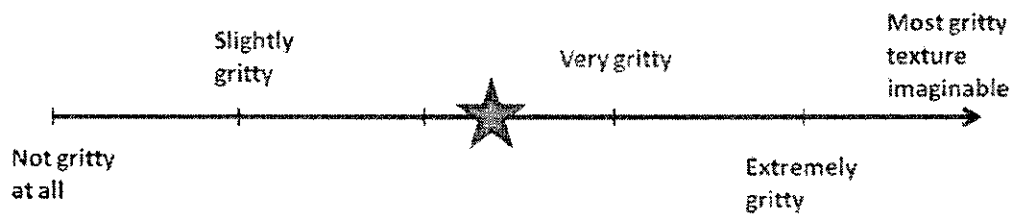
How would you rate the TASTE of chewable tablet?



FINAL REPORT (DRAFT)

18

How would you rate the TEXTURE of the chewable tablet?



How BITTER was the chewable tablet?



volunteer#	Questions										
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
1	3	6	2	2	5	3	4	4	1	5	2
2	3	7	7	7	3	7	3	6	3	3	2
3	3	5	5	5	4	3	1	3	3	4	3
4	3	7	6	6	4	5	2	4	3	4	1
5	2	3	2	2	5	1	5	1	1	4	2
6	3	5	3	3	4	3	2	4	3	2	3
7	3	7	6	5	4	4	4	5	3	2	1
8	3	4	3	4	4	4	2	4	2	3	2
9	3	6	3	3	4	6	3	3	3	1	1
10	3	6	4	3	3	3	3	3	3	2	2
11	3	6	3	5	4	5	3	3	3	2	3
12	3	6	6	6	3	6	3	3	3	2	3
13	3	4	5	4	3	4	4	3	2	3	1
14	3	5	6	6	3	5	4	3	3	3	3
15	3	7	5	4	4	5	2	3	3	1	3
16	3	7	6	5	3	4	4	3	3	2	3
17	3	5	6	6	4	5	3	4	3	4	1
18	3	7	3	5	3	3	5	4	3	1	1
19	5	7	6	7	5	5	6	6	3	1	1
20	3	7	6	6	3	6	5	6	3	3	1
	3.05	5.85	4.65	4.7	3.75	4.35	3.4	3.75	2.7	2.6	1.95
			65%	75%		70%	55%	50%			100%

19