

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259868-00008-0000

Fecha: 2015-04-06 16:37:33 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14 16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-259.868

Solicitud de Patente de Invención titulada: "FORMULACIONES DE
LIBERACIÓN SOSTENIDA DE PARACETAMOL"

Solicitante: GLAXOSMITHKLINE LLC

Nuestra Ref.: P2013/000192

Carlos R. Olarte
Juan G. Mour

Alexander Agudelo
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincón
Mónica Guevar
Andrés Alvarad
aria C. Calderó
Mauricio Ávi
Gina Cácer
Isabella Herre
Zaava Rav
Alejandro Mou
Miguel F. Porri
Catalina Aray
Laura M. Escob
Lorena Andrac
Sergio Arbole
Catalina Jiméne
Daniela Gonzál
Maritza Sien
Gina A. Ari
Guillermo Pan
Erika Jhiset Suárez
Luis Carlos Long

Medell
María C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranquil
Gina de Echeor
Jose J. Dangon

RESPUESTA AL OFICIO No. 14541, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 047,
DE FECHA 25 DE NOVIEMBRE DE 2014
(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 de prórroga 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 en respuesta a la Oposición de PROCAPS S.A. el 2 de septiembre de 2014.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la nueva la Reivindicación 1 se especifican las características de las tabletas de paracetamol, la proporción de paracetamol en cada una de las fases de la formulación, los elementos estructurales de la fase de liberación sostenida (que comprende un almidón pre-gelatinizado y una matriz formadora de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa), la composición de la matriz formadora de polímero y su viscosidad, todo lo cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo páginas 32 y 40-42;

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 11, 12, 14 y 15;
- la nueva Reivindicación 4 encuentra soporte en la antigua Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 12 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 4-10 y 13, respectivamente;
- se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 14 y 15 las cuales encuentran soporte en las página 43 y 42, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 16 corresponde a una formulación específica la cual encuentra soporte en la Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 17-29, encuentran soporte en las Reivindicación 1-15.

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- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 14 y 15 reclaman materia no patentable, puesto que se refieren métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto las Reivindicaciones 14 y 15 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora presenta las siguientes objeciones sobre la claridad de las reivindicaciones:

- las Reivindicaciones 1, 3, y 4 se refieren a un resultado a alcanzar pues establecen que la composición proporciona un nivel en plasma terapéutico de paracetamol en un humano que está en o arriba de por lo menos 4 µg/ml, 3 µg/ml y 5 µg/ml, respectivamente, para una duración media de 8 a 10 horas. Así, la protección incluiría todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado, por lo que la Examinadora sugiere remplazar los resultados a alcanzar por características esenciales de la formulación;
- las Reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque no definen a la composición de liberación sostenida por sus componentes y las proporciones de éstos. La Examinadora argumenta que una composición debe ser caracterizada por sus componentes y proporciones, y que los resultados a alcanzar en términos farmacocinéticos deben ser consecuencia de dicha combinación de componentes;

- las Reivindicaciones 5-15 se refieren a resultados a alcanzar ya que definen la composición de liberación sostenida de paracetamol por sus propiedades farmacocinéticas o su perfil de disolución *in vitro*;
- las Reivindicaciones 1-13 no cuentan con soporte en el Capítulo Descriptivo ya que no se encuentra ninguna composición que comprenda 2000 mg de paracetamol.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como se describe en el punto 1 del presente memorial. Así, y como también se mencionó en el punto 2 del presente memorial, las Reivindicaciones 2, 11, 12, 14 y 15 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo cual considero que las objeciones de la Examinadora sobre estas reivindicaciones han sido superadas.

Ahora bien, como se puede observar en las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, la nueva Reivindicación 1 ha sido limitada de tal manera que ahora reclama *“Una formulación de liberación sostenida para administración oral que contiene 2000 mg de paracetamol administrada en dos tabletas, cada tableta tiene 1000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata de paracetamol, en la que la relación de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es del 80-90% a 10-20%, y en donde la fase de liberación sostenida comprende del 0,5% a 3% p/p de un pre-almidón gelatinizado y una matriz formadora de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa, (soporte en el Capítulo Descriptivo, pág. 32) en el que la hidroxipropilmetilcelulosa contiene de 4% a 6% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad que tiene una viscosidad entre 3500 y 6000 centipoise (cP) (soporte en el Capítulo Descriptivo pág. 40) y entre 1% a 2% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad que tiene una viscosidad entre 10 y 30 centipoise (cP) (soporte en el Capítulo Descriptivo pág. 41)”*.

Adicionalmente, se incluyeron las Reivindicaciones 16-29, las cuales están dirigidas a una modalidad específica de la formulación de liberación sostenida de la Reivindicación 1 en donde la relación de paracetamol entre la fase de liberación sostenida y la fase de liberación inmediata es de 90% a 10%.

Como se desprende de lo anterior, la nueva Reivindicación 1 ahora define las características técnicas esenciales (componentes y cantidades) de la formulación de liberación sostenida, las cuales se encuentran totalmente soportadas en el Capítulo Descriptivo y de la cual se eliminaron los resultados a alcanzar.

En este punto me permito señalar que, tal y como la Examinadora debe saberlo y es conocido en el ámbito de patentes, el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Adicionalmente, llamo la atención de la Examinadora sobre las disposiciones de la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC) en donde se establece que “*se presentará un requerimiento al solicitante que sugiera restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de compuestos que ha sido sintetizado o probado, pero no se trata de requerir para que se restrinja sólo a los ejemplos*”¹ (negrilla y subrayado fuera de texto). La nueva Reivindicación 1 define los elementos estructurales esenciales de la formulación de liberación sostenida reclamada, los cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y comprenden un único concepto inventivo, por lo que dicha reivindicación cumple con los requisitos de claridad.

ii) Ahora bien, respecto a los resultados a alcanzar en las reivindicaciones, me y teniendo en cuenta que las características técnicas estructurales de la formulación de liberación sostenida de la presente invención fueron establecidas en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre lo establecido por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, la Guía de la SIC) y el Manual Andino de Patentes (MAP) respecto a los resultados a alcanzar. Ambos documentos establecen claramente que los resultados a alcanzar pueden aparecer en una reivindicación, siempre y cuando estén acompañados por las características técnicas de la invención (es decir, que la invención que alcanza los resultados reclamados esté caracterizada)^{2,3}.

Aplicando lo estipulado tanto por el MAP como por la Guía de la SIC al presente caso, es claro para cualquier persona medianamente versada en la materia que las nuevas Reivindicaciones 2-15 y 17-29, al ser dependientes de las Reivindicaciones 1 y 16, respectivamente, comprenden todas y cada una de las características técnicas esenciales estructurales definidas tanto en la Reivindicación 1 como en la Reivindicación 16. Así, es claro que los resultados a alcanzar reclamados en éstas son

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. (2014). Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 3.3.4.1, páginas 167 y 168.

² Ibidem, sección 2.6.5.8.

³ Manual Andino de Patentes, 2004, sección 4.6.6 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

alcanzados precisamente por la formulación de liberación sostenida reclamada y caracterizada mediante sus elementos estructurales esenciales.

Tan cierto es lo anterior, que de acuerdo con el MAP, una reivindicación dependiente es aquella que “hace referencia a una anterior y **contiene todas** las características de aquella”⁴ en donde “la expresión “caracterizado por” debe entenderse como “caracterizado **además** por”⁵. De hecho, el MAP establece como ejemplo que “si la reivindicación 3 depende de la 2 y ésta de la 1, la reivindicación 3 es la suma de las características de la 1 más la 2 más la 3, ya que por sí sola no tendría significado”⁶, en el presente caso, y como lo señalé arriba, las formulaciones farmacéuticas de liberación sostenida de las reivindicaciones dependientes contienen **todas las características** de la Reivindicación 1 al depender de ella. Es decir, nuevamente, los resultados de las Reivindicaciones 2-15 y 17-29 son alcanzados únicamente por la formulación de liberación sostenida de las Reivindicaciones 1 y 16, por lo que son completamente aceptables a la luz de lo establecido en el MAP y la Guía de la SIC.

iii) Respecto a las objeciones sobre la expresión “*la composición que comprende 2000 mg de paracetamol*” relacionadas con una supuesta falta de soporte en el Capítulo Descriptivo, me permito señalar que dicha expresión sí encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, específicamente en las paginas 5, 7 y 8.

A pesar de que dicha expresión sí encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, se ha modificado la Reivindicación 1 con el único fin facilitar el entendimiento de la materia allí reivindicada, por lo que ahora se establece que los 2000 mg de paracetamol son administrados en dos tabletas de 1000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata, lo cual a su vez encuentra soporte en las paginas 2, 5, 6 y a lo largo del Capítulo Descriptivo.

En vista de todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- i) La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las solicitudes de patente US2004/202716 (D1) y WO2011/026125 (D2).

⁴ Ibidem. Sección 4.5.2, página 37.

⁵ Ibidem.

⁶ Ibidem.

La Examinadora argumenta que D1 describe una composición de liberación sostenida de acetaminofén que comprende 600-700 mg de principio activo (acetaminofén o paracetamol); hidropilmetilcelulosa (de alta y baja viscosidad) en una proporción de entre 0.5 y 10%; 55-90% de paracetamol; y auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como almidón pre-gelatinizado, polivinilpirrolidona y estearato de magnesio (Ej. 2). Adicionalmente, D1 describe que la composición de liberación sostenida comprende una capa de liberación sostenida y una de liberación inmediata, contenidas en una sola forma farmacéutica (Ej. 2).

Para la Examinadora, la diferencia entre la Reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que D1 no describe una composición de 2000mg de acetaminofén. La Examinadora argumenta que el efecto que proporciona la presente invención es lograr un menor número de administraciones diarias al paciente. Adicionalmente, elabora el problema técnico que pretende resolver la presente invención como sigue *“cómo modificar la composición de liberación sostenida de paracetamol divulgada en D1 para obtener una composición que requiera menor número de administraciones diarias al paciente”*.

De otra parte, D2 describe una composición de liberación controlada de acetaminofén que comprende una capa de liberación extendida y una capa de liberación inmediata del principio activo, en donde la primera capa puede comprender una dosis de acetaminofén de entre 500 y 1000 mg, y la segunda capa puede comprender una dosis de acetaminofén de entre 100 y 500 mg. La forma de dosificación descrita en D2 libera el 90% de la primera dosis de acetaminofén de la capa de liberación extendida en un periodo entre 6 y 12 horas (Reiv. 9).

La Examinadora concluye que la persona medianamente versada en la materia aumentaría la dosis de acetaminofén en la composición divulgada en D1, con el fin de disminuir el número de administraciones diarias a un paciente, porque esto es sugerido por D2, en donde se logra la liberación extendida del principio activo por un periodo de 6 a 12 horas. Adicionalmente, D1 describe la cantidad de acetaminofén en la fase de liberación sostenida (55%-90%) de la composición y la cantidad de paracetamol en la fase de liberación inmediata (10%-45%). Sin embargo, a pesar de que las composiciones de D1 no comprenden una cantidad de 2000 mg de acetaminofén logra niveles séricos medios de 3mcg hasta por 7.4 horas (párr. [0058]).

Finalmente, la Examinadora señala que no se encuentra en el Capítulo Descriptivo ninguna composición de 2000 mg de acetaminofén y no es claro si los valores presentados se obtienen tras la administración de dos tabletas o de una sola.

ii) La Examinadora además realiza un análisis sobre la materia reclamada en la Reivindicación 2, encontrando también que los documentos D1 y D2 afectan su nivel inventivo.

En esencia, la Examinadora repite los argumentos relacionados con D1 y D2 que realizó para el análisis de la Reivindicación 1 y sus dependientes, llegando a las mismas conclusiones.

b- En primer lugar, una vez más llamo la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tal como se ha resaltado a lo largo del presente memorial. En particular, llamo su atención sobre las limitaciones introducidas en la Reivindicación 1 y la inclusión de las nuevas Reivindicaciones 16-29. Adicionalmente, el hecho que las Reivindicaciones 1 y 16 son independientes, en donde la última reclama una modalidad particular de la materia de la Reivindicación 1 en la que se especifica que la relación de paracetamol entre la fase de liberación sostenida y la fase de liberación inmediata es de 90% a 10%.

Las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1 son relevantes pues de acuerdo con la Examinadora, la única diferencia entre D1 y la presente invención es la cantidad del activo, y D2 también se refiere a una composición de paracetamol que comprende 500-1000 mg de paracetamol en su capa de liberación extendida y 100-500 mg en su capa de liberación inmediata. Como lo he mencionado anteriormente, gracias a las limitaciones que se realizaron en el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora se reclama una formulación de liberación sostenida que contiene 2000 mg de paracetamol administrado en dos tabletas, donde cada tableta contiene **1000 mg de paracetamol** presentes en una fase de liberación sostenida y una de liberación inmediata, y en donde la relación de paracetamol entre las fases de liberación (sostenida e inmediata) es de 80-90% a 10-20%. Adicionalmente, la fase de liberación sostenida comprende del 0.5-3% p/p de un almidón pre-gelatinizado y una matriz formadora de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) que contiene 4% a 6% en peso de una HPMC de alta viscosidad (3500 y 6000 centipoises) y 1% a 2% de HPMC de baja viscosidad (10 y 30 centipoises).

Por el contrario, D1 enseña un producto de paracetamol diseñado para ser dosificado 3 veces al día, que comprende aproximadamente 600-667 mg de paracetamol por tableta, en donde la relación de paracetamol entre la fase de paracetamol liberación sostenida (LS) es de 55-90% a 10-15% en la fase de liberación inmediata (LI). Sin embargo, a pesar de que D1 divulga este amplio rango de la relación de paracetamol, la Formulación B no cumple con las condiciones descritas por D1: 60.5:39.5% p/p LS:LI, esto es proporcionar niveles terapéuticos de 3 µg/ml durante al menos un periodo de 1.5 horas más que las tabletas de liberación inmediata estándar. La Formulación B proporciona niveles terapéuticos de 3 µg/ml durante 5.8 horas en comparación con 4.6 horas para una tableta de 500 mg de liberación inmediata (ver Ejemplo 1, párr. [0052] de D1). De otra parte,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

los Ejemplos 2 y 3 de D1 describen la Formulación C (71:29% p/p LS:LI) y la Formulación D (69:31% p/p LS:LI) sí cumplen los requisitos de proporcionar los niveles terapéuticos medios de 3 $\mu\text{g/ml}$ durante 7.4 y 8 horas, respectivamente, en comparación con las tabletas de liberación inmediata estándar que son de 5 o 6 horas aproximadamente.

Contrario a lo descrito en D1, la formulación de la presente invención se dosifica 2 veces al día, y por lo tanto contiene 2000 mg de paracetamol que se administran en dos tabletas de 1000 mg cada una presentes en dos fases (una de liberación sostenida y otra de liberación inmediata), en donde la relación de paracetamol entre la fase de liberación sostenida a inmediata es de 80-90% a 10-20%. No existe ninguna sugerencia en D1 que describa esta forma de dosificación. Tampoco existe sugerencias respecto a que una relación 80:20% p/p de paracetamol LS:LI, en una formulación que comprende almidón pre-gelatinizado de 0.5 a 3% p/p y una mezcla de 4% a 6% en peso de HPMC de alta viscosidad (3500 y 6000 centipoise) o baja viscosidad (10 y 30 centipoises) mantendrían con éxito los niveles terapéuticos de paracetamol en o por encima de 3 $\mu\text{g/ml}$ durante 10 horas ya sea en estado de ayuno o de alimentación.

A pesar de que los Ejemplos de D1 enseñen de manera general una HPMC de alta y baja viscosidad, no hay sugerencias de qué grados de HPMC y viscosidades específicas son específicamente útiles, y mucho menos que los grados y viscosidades de HPMC específicas que en combinación con el paracetamol en el rango de 80-90% en la fase de liberación sostenida en relación con 10-20% en la fase de liberación inmediata proporcionaría de manera exitosa una formulación que mantendría los niveles terapéuticos de paracetamol en o por encima de 3 $\mu\text{g/ml}$ durante 10 horas.

Es claro que las formulaciones de liberación sostenida de paracetamol no son novedosas. Sin embargo, y como se puede evidenciar en los muchos experimentos fallidos (incluyendo aquellos realizados por el Solicitante), las formulaciones anteriores fallaron en mantener el nivel terapéutico en plasma (3-1) en el cuerpo durante la cantidad suficiente de tiempo, es decir, 10 o más horas. Adicionalmente, es sorprendente que se alcanzara un nivel terapéutico en plasma de 4 $\mu\text{g/ml}$ en 30 minutos, tanto en el estado de ayuno como en el de alimentación, con un componente de paracetamol en la fase de liberación inmediata entre 10 y 20% p/p de la formulación (Figuras 2ª y 2b de la presente solicitud). En adición a lo anterior, la presente invención es una tableta de liberación sostenida de paracetamol en donde la velocidad de disolución está controlada por el componente HPMC. Tal como se ilustra en el Ejemplo 7, mientras todas las formulaciones realizadas con diversos grados de HPMC cumplen con las especificaciones de dilución requeridas, se observaron que las diferencias entre los grados de HPMC y dependiendo de Tg (temperatura de transición vítrea), la viscosidad y el área superficial específica, las cuales, se confirmó, eran críticas.

Ninguna de las características descritas anteriormente fueron enseñadas o divulgadas en D1, Por el contrario, a pesar de que dicho documento describe HPMC de alta y baja viscosidad en los Ejemplos 1-3, allí se establece que ni la Formulación A ni la B cumplen con los criterios de alcanzar una concentración media de paracetamol de 3 $\mu\text{g/ml}$ durante por lo menos 1.5 horas más que la tableta de liberación inmediata (esto se evidencia en el párrafo [0052] de D1), mientras que para los Ejemplos 2 y 3 de D1 que sí cumplen con dicho criterio no se especifica las características de HPMC utilizadas. Es decir, D1 describe las características en los casos que no son exitosos mientras que en los que si presentan resultados favorables no define dichas características. Teniendo en cuenta lo anterior, la persona medianamente versada en la materia requeriría experimentación adicional e indebida si quisiera llegar a la formulación aquí reclamada a partir de D1.

La Examinadora pretende suplir la falta de enseñanzas en D1 al citar D2, sin embargo, D2 no adiciona nada a las enseñanzas de D1 que pudieran motivar a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar la presente invención. D2 se refiere a formulaciones de liberación extendida **gástrico retentivas** de paracetamol. Por el contrario la formulación de la presente invención **no** está diseñada para ser retenida en el estómago.

Adicionalmente, D2 enseña que para que las formulaciones allí descritas funcionen, el paciente debe estar en estado alimentado para la administración de dicho medicamento (párr. [0096] de D2), mientras que con las formulaciones de la presente invención, el paciente puede estar en estado de ayuno o alimentado.

En adición a lo anterior, D2 enseña que la cantidad de polímero hidrofílico en la capa de liberación sostenida es de 10-30% en peso aproximadamente, mientras que las formulaciones de la presente invención comprenden una cantidad de entre 4% a 6% en peso de hipromelosa de alta viscosidad (3500 y 6000 centipoises) y una cantidad de entre 1% a 2% de hipromelosa de baja densidad (10 y 30 centipoises).

Finalmente, D2 y la presente invención también se diferencian en la HPMC. A pesar de que D2 divulga ampliamente la HPMC como un polímero hidrofílico hinchable y erosionable adecuado para formar una porción retenedora gástrica en las formas de dosificación, dicho documento no proporciona detalles respecto al grado de la HPMC utilizado. D2 tampoco señala que el grado y viscosidad de la HPMC es un elemento crítico para que la formulación funcione, como, por el contrario, si lo hace la presente invención.

Así, contrario a las enseñanzas de D2, la presente invención:

- no están diseñada para ser retenida en el estómago;
- se pueden administrar tanto en estado de ayuno como en estado alimentado;
- comprenden entre 4% a 6% en peso de hipromelosa de alta viscosidad (3500 y 6000 centipoises) y entre 1% a 2% de hipromelosa de baja densidad, más no un polímero hidrofílico en la capa de liberación sostenida entre 10-30%;
- sí especifica el grado y viscosidad de la HPMC utilizada.

Teniendo en cuenta las diferencias estructurales entre las composiciones de D1 y D2 y la formulación aquí reclamado, vale la pena llamar la atención de la Examinadora sobre la Guía de la SIC, que establece claramente que "si el estado de la técnica provee las enseñanzas para derivar la solución, revisar si el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema"⁷ (subrayado y negrilla fuera de texto). Evidentemente, la persona medianamente versada en la materia, a la luz de D1 (y sobre todo D2) necesitaría investigación y experimentación adicional con el fin de producir las formulaciones reivindicadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que las mismas revisten nivel inventivo sobre el arte previo citado.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora 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 correspondiente a 19 reivindicaciones adicionales.

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (2014). Sección 2.6.5.4, p. 76.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una formulación de liberación sostenida para administración oral que contiene 2000 mg de paracetamol administrada en dos tabletas, cada tableta tiene 1000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata de paracetamol, en la que la relación de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es del 80-90% a 10-20%, y en donde la fase de liberación sostenida comprende del 0,5% a 3% p/p de un almidón pre-gelatinizado y una matriz formadora de polímero de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde dicha hidroxipropilmetilcelulosa contiene de 4% a 6% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad que tiene una viscosidad entre 3500 y 6000 centipoise (cP) y entre 1% a 2% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad que tiene una viscosidad entre 10 y 30 centipoise (cP).
2. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 1, en donde la relación de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es 90:10.
3. La formulación de liberación sostenida de conformidad con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque dicho nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 3 $\mu\text{g/ml}$ para una duración media de 10 horas.
4. La formulación de liberación sostenida de conformidad con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque dicho nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 4 $\mu\text{g/ml}$ para una duración media de 8 horas, para una característica farmacocinética de dosis única en un estado de ayuno como alimentado.
5. La formulación de liberación sostenida de conformidad con las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque dicho nivel plasma está en o arriba de por lo menos 5 $\mu\text{g/ml}$ para una duración media de 6 horas.
6. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación proporciona una duración de tiempo de la concentración en

plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida de 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) para una dosis única de una dosis de 1000mg de paracetamol de liberación inmediata es 4.0-4.2 hrs.

7. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicaciones 1 o 2, en donde la formulación proporciona un tiempo de duración de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida de 8.0-8.6 hrs después de la administración de una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida.

8. La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación proporciona un tiempo medio para la máxima concentración en plasma de paracetamol (T_{max}) de 3 horas a 6.5 horas después de la administración de una única dosis de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

9. La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque proporciona una concentración en plasma media máxima (C_{max}) del paracetamol que es más de 3 a 4 veces la concentración en plasma media mínima (C_{min}) de paracetamol a 12 horas después de la administración de una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida.

10. La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos 80% a 125% de la $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media proporcionada por la administración de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día.

11. La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación proporciona una $AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 85% a 115% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de una dosis de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día.

12. La formulación de liberación sostenida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada además porque la formulación tiene el siguiente

perfil de disolución *in vitro* de los intervalos de liberación de disolución en varios puntos de tiempo (determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de fosfato a pH 7.4, 37°C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de: 2 a 15% liberado en 15 minutos; 4 a 22% liberado en 30 minutos; 10 a 40% liberado en 60 minutos; 22 a 62% liberado en 180 minutos 50 a 88% liberado en 360 minutos; >90% liberado después de 720 minutos.

13. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación de liberación sostenida es una tableta bi-capa que tiene una fase de liberación sostenida en una capa y una fase de liberación inmediata en la otra capa.

14. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la formulación de liberación sostenida es una tableta monocapa.

15. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la relación de hipromelosa de alta viscosidad a hipromelosa de baja viscosidad es 3:1.

16. Una formulación de liberación sostenida para administración oral que contiene 2000 mg de paracetamol administrada en dos tabletas, cada tableta tiene 1000 mg de paracetamol presente en una fase de liberación sostenida y una fase de liberación inmediata, en la que la relación de paracetamol en la fase de liberación sostenida a la fase de liberación inmediata es de 90% a 10%, y en donde la fase de liberación sostenida comprende del 0,5% a 3% p/p de un almidón pre-gelatinizado y una matriz de polímero formador de hidroxipropilmetilcelulosa, en el que la hidroxipropilmetil celulosa contiene de 4% a 6% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad que tiene una viscosidad entre 3500 y 6000 centipoise (cP) y entre 1% a 2% en peso de una hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad que tiene una viscosidad entre 10 y 30 centipoise (cP).

17. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, en donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque dicho nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 3 µg/ml para una duración media de 10 horas.

18. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, en

12
14

donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque el nivel en plasma esta en o arriba de por lo menos 4 $\mu\text{g/ml}$ para una duración media de 8 horas, para una característica farmacocinética de dosis única en un estado de ayuno como alimentado.

19. La formulación de liberación sostenida de conformidad con las Reivindicación 16, en donde la formulación proporciona un nivel terapéutico en plasma de paracetamol en un ser humano luego de la administración, caracterizada además porque el nivel en plasma está en o arriba de por lo menos 5 $\mu\text{g/ml}$ para una duración media de 6 horas.

20. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, en donde la formulación proporciona una duración de tiempo de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) para una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida es 8.0-8.6 hrs y la duración de tiempo de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) para una dosis única de una dosis de 1000 mg de paracetamol de liberación inmediata es 4.0-4.2 hrs.

21. La formulación de liberación sostenida de conformidad con la Reivindicación 16, en donde la formulación proporciona un tiempo de duración de la concentración en plasma de paracetamol en o arriba del nivel terapéutico ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) de 8.0-8.6 hrs después de la administración de una dosis única de 2000 mg de liberación sostenida de paracetamol.

22. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizada además porque la formulación proporciona un tiempo medio para la máxima concentración en plasma de paracetamol (T_{max}) de 3 horas a 6.5 horas después de la administración de una dosis única de 2000mg de paracetamol de liberación sostenida.

23. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizada además porque proporciona una concentración en plasma media máxima (C_{max}) de paracetamol que es más de 3 a 4 veces la concentración en plasma media mínima (C_{min}) de paracetamol a 12 horas después de la administración de una dosis única de 2000 mg de paracetamol de liberación sostenida.

24. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media de por lo menos 80% a 125% de la $AUC_{(0-24)}$ media o $AUC_{(0-\infty)}$ media proporcionada por la administración de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al

13
15

día.

25. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizada además porque proporciona una $AUC_{(0-6)}$ media de por lo menos 85% a 115% de la $AUC_{(0-6)}$ media proporcionada por la administración de una dosis de 1000 mg de un estándar de referencia de liberación inmediata 4 veces al día.

26. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, caracterizada además porque tiene el siguiente perfil de disolución *in vitro* de los intervalos de liberación de disolución en varios puntos de tiempo (determinado por el aparato USP Tipo II, paleta rotatoria, con 900 ml de búfer de fosfato a pH 7.4, 37°C ajustado a una velocidad de rotación de 75rpm) de: 2 a 15% liberado en 15 minutos; 4 a 22% liberado en 30 minutos; 10 a 40% liberado en 60 minutos; 22 a 62% liberado en 180 minutos 50 a 88% liberado en 360 minutos; >90% liberado después de 720 minutos.

27. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la formulación de liberación sostenida es una tableta bi-capa que tiene una fase de liberación sostenida en una de capa y una fase de liberación inmediata en la otra capa.

28. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la formulación de liberación sostenida es una tableta monocapa.

29. La formulación de liberación sostenida de acuerdo con la Reivindicación 16, en donde la relación de hipromelosa de alta viscosidad a hipromelosa de baja viscosidad es 3:1.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

16



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0037185

Bogotá D.C., Abril 06 de 2015 - 16:22:46

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
TRANSFERENCI	999999999	35287	27/03/2015		800.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
19 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	608.000.00
			\$608.000.00

SON: **SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-259868- -00008-0000

Fecha: 2015-04-06 16:37:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 14/16

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

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

Abril 6 de 2015 - 16:22:47