

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 14-027709- -00007-0000**

Fecha: 2014-11-12 16:15:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 21

Señora Directora  
**DIRECCIÓN DE SIGNOS DISTINTIVOS**  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

**Trámite : 011**  
**Evento : 378**  
**Actuación : 449**

Referencia : Expediente No. **14.027.709**  
Asunto : Solicitud de patente: **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICOFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA"**  
Solicitante : **CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.**  
Fecha de solicitud : 10 de Febrero de 2014

### 1. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.**, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, representada por el doctor Tito Noé Parra Murillo, contra la solicitud de patente para la invención **"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICOFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA"** que se tramita en el expediente de la referencia.

### 2. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio número **9927**, mediante el cual ese Despacho dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 19 de Agosto de 2014, y con ello el término para presentar los argumentos en contra

**"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 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

de dicha oposición culmina el día **12 de Noviembre de 2014**. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

### **3. RESPUESTA A LAS PETICIONES**

Me opongo a las peticiones de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**, y en consecuencia solicito se declare infundada la oposición presentada y se otorgue el privilegio de patente para la invención **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA”** a nombre de la sociedad **CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.** tramitada bajo el expediente de la referencia.

### **4. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN**

Fundamenta el opositor su petición, en los siguientes argumentos principales:

4.1. La solicitud de la referencia no cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial toda vez que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un medicamento que contiene por lo menos una función toxicófora, N-acetil-l-cisteína (NAO), por lo menos un agente antioxidante y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, útiles en la prevención y/o reducción de la ocurrencia de reacciones adversas de los medicamentos (IADRs), son plenamente conocidas dentro de la industria farmacéutica y representa prácticas comunes dentro de dicha industria, por lo que sería inapropiado conceder el beneficio de patente de invención a dicha composición.

4.2. Las composiciones farmacéuticas reivindicadas en las cuales se involucran agentes tales como Atorvastatina entre muchos otros, ya han sido plenamente identificadas en el sector químico farmacéutico. En “The Merck Index”, puede observarse que el principio activo Atorvastatina se encuentra plenamente identificado, y adicionalmente dicha molécula ostentó beneficios patentatarios en las patentes: EP 409281 del año 1991, y US 5273995 del año 1993.

4.3. Por otra parte se pone de presente que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia tal y como sucede en el presente caso.

4.4. Finalmente, se concluye que la solicitud en curso carece de los requisitos de novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta documentos tales como:

- **D1** WO 98/47534 A1 de 29 de Octubre de 1998.
- **D2** EP 1574221 A1 de 14 de Septiembre de 2005.
- **D3** Ghabril Marwan et al: "Drug-induced liver injury: a clinical update" de Mayo de 2010.
- **D4** Cumbo-Nacheli Gustavo et al: "Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: is there a role for immunomodulation?" de Diciembre de 2008.
- **D5** Efrati Shai et al: "N-acetylcysteine attenuates NSAID-induced rat renal failure by restoring intrarenal prostaglandin synthesis" de Julio de 2007.
- **D6** Acute liver failure study group et al: "Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure" de 1 de Septiembre de 2009.

## **5. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS**

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por la apoderada de la sociedad opositora el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la

referencia, cumple cabalmente con los requisitos de los artículos 14, 16, 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5.1. Modificación de la solicitud en trámite

Es presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por **11 reivindicaciones**, en el cual fueron **eliminadas** las reivindicaciones 12 a 14 por hacer referencia a métodos de tratamiento o usos, los cuales no son permitidos por la legislación colombiana, permitiendo así tener mayor claridad y concisión en el pliego reivindicatorio.

Cabe destacar que las reivindicaciones restantes, cuyo alcance ha sido condensado en el nuevo pliego, encuentran pleno sustento en las reivindicaciones originalmente presentadas por lo cual no hay ampliación de materia.

Amablemente solicito a ese Despacho tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el examen de fondo de la presente solicitud.

5.2. En segundo lugar, atentamente me permito llamar la atención sobre la pobre argumentación del opositor y del poco sustento que tiene dicha oposición. Por favor noten que lo indicado en el ítem III titulado "Fundamento de la oposición" se limita a enunciar generalidades sobre los requisitos de patentabilidad y a concluir que las composiciones farmacéuticas reivindicadas son conocidas en la industria. El opositor nunca estudia el objeto de la protección de la presente solicitud de patente. Aún más, se limita a reproducir una copia de los documentos citados en el informe de búsqueda hecho a la presente solicitud cuando se encontraba en fase internacional ya que los documentos citados corresponden a los analizados por la Oficina Europea de Patentes. Así pues, queda demostrado que el opositor no presenta argumentos o pruebas que demuestren que la presente solicitud carece de los requisitos de patentabilidad sino que se limita a copiar de forma incompleta lo dicho por una autoridad internacional de patentes.

Lo anterior es tan evidente que el opositor no tuvo en cuenta la clasificación que autoridad internacional de búsqueda de los seis documentos por ella citados, la cual, de acuerdo con la práctica de patentes permite concluir que algunos fueron citados como referencia y no para sustentar una objeción por incumplir los requisitos de patentabilidad.

Esta práctica impide un ejercicio adecuado del derecho de defensa de la presente solicitud por parte de mi representada, toda vez que le establece la carga de demostrar que su invención es patentable frente a argumentos y juicios carentes de sustento técnico.

A pesar de lo anterior y para efectos de hacer absoluta claridad sobre la patentabilidad de la presente invención, quisiéramos hacer claridad sobre los siguientes hechos:

- i. Con respecto a que la molécula Atorvastatina ya era conocida:

A este respecto atentamente me permito expresar a ese Despacho que el solo hecho de que un agente determinado (Atorvastatina en el presente caso) se encuentre identificada en el estado de la técnica, no implica de manera automática la falta de novedad de nuevas composiciones o formulaciones farmacéuticas que entre otras cosas comprendan estos agentes. Así las cosas, cabe destacar que tal y como se explicará más adelante la composición farmacéutica que se reivindica, es diferente del agente A pesar de lo anterior y para efectos de hacer absoluta claridad sobre la patentabilidad de la presente invención, quisiéramos hacer claridad sobre los siguientes hechos: que menciona el opositor, e igualmente difiere de los compuestos mencionados en las referencias **D1, D2, D3, D4, D5 y D6**, siendo con ello un compuesto novedoso.

- ii. Con respecto a que las mezclas o combinaciones de compuestos conocidos no son patentables:

Tal y como se analizará más adelante, El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, por vía de Interpretación Prejudicial ha desvirtuado por completo la anterior afirmación del opositor, con lo cual ha quedado demostrado como en ciertos casos la combinación o mezcla de compuestos conocidos puede llegar a ser patentable.

- iii. Con respecto a que el efecto sinérgico encontrado entre dos compuestos el cual no estaba revelado en el estado del arte no puede ser objeto de patentabilidad:

Cabe resaltar que la anterior afirmación del opositor contraviene lo dispuesto por el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho con respecto a combinaciones no obvias, sobre el cual se profundiza más adelante en el punto 5.5.

Así las cosas, con el fin de avanzar rápidamente en el trámite de este asunto, a continuación presento argumentos que demuestran que la invención que se tramita en el presente expediente goza de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

### 5.3. Argumentos en relación con la novedad y el nivel inventivo de la solicitud

La sociedad opositora tuvo en cuenta el pliego reivindicatorio que se presentó cuando ingresaron a fase nacional, y no el que fue modificado y presentado para el examen de patentabilidad en Julio del 2014. En ese momento las reivindicaciones fueron modificadas al especificar la nimesulida como la droga que contiene por lo menos una función toxicófora.

Por lo tanto, las referencias citadas por la sociedad opositora, así como la mayor parte de las objeciones realizadas serían irrelevantes. Ninguno de los documentos citados, es decir entre D1 y D6, se refiere específicamente a la nimesulida, a la combinación específica de nimesulida con N-acetil-L-cisteína, así como la prevención y/o reducción de IADRs con dicha combinación junto a un antioxidante.

En el caso de D1, éste se refiere a un NAC como estabilizador de una serie de NSAIDs entre los que la nimesulida mencionada, no se encuentra incluida. Por su parte D2, se refiere al uso de NAC en la estabilización de formulaciones inyectables de diclofenaco, y no referencia la nimesulida como tampoco la prevención y/o reducción de IADRs.

En el caso de D3, este se refiere a una investigación epidemiológica en la ocurrencia de IADRs en diferentes poblaciones. La referencia contiene sólo especulaciones y conclusiones preliminares, y la NAC está reportada incorrectamente como un antídoto para pacientes con insuficiencia hepática aguda. No se menciona la nimesulida en ninguna parte del documento.

D4 se refiere a que la progresión de la lesión hepática se puede prevenir mediante la adición de NAC, sin embargo, dicho documento sólo describe en detalle el tratamiento de una disminución de la función hepática severa debido al tratamiento con la fenitoína después de la administración intravenosa de NAC y la inmunoglobulina (IVIG) (Página 2.110, párrafo 3 de la columna de la izquierda). Por otra parte, observamos que las dosis administradas de NAC son mucho más altas que las que se administrarían con las combinaciones de la presente solicitud.

Por lo tanto, D4 afirma que el fundamento de la sugerencia de NAC y IGIV para el tratamiento de este síndrome, se basa en los efectos sinérgicos teóricos de los dos agentes combinados (Página 2110, líneas 25-27). Además, en el último párrafo de D4 se informa que los autores no pueden estar seguros de que una de las terapias, individualmente, puede ser eficaz. Por consiguiente, D4 no enseña el uso de NAC para el tratamiento de IADRs, ni se refiere, en ningún momento, a la nimesulida.

En el caso de D5, éste menciona la administración parental de NAC en combinación con NSAID, diclofenaco en particular, en un modelo de NSAID inducido por insuficiencia renal. Este documento esencialmente se refiere a la toxicidad general del diclofenaco mediada por la síntesis de PGE2, que es bastante diferente de la reacción adversa idiosincrásica (IADRs de la invención).

De manera similar a D4, D5 revela la administración de NAC un animal con insuficiencia hepática aguda, por tanto, como una terapia para un estado patológico ya establecido. También las dosis de NAC en D5 son mayores que las que serían administradas con las combinaciones de la presente invención.

Finalmente, el documento D6 revela la administración intravenosa de altas dosis de NAC a pacientes con insuficiencia hepática aguda. Este documento esencialmente se refiere a la posibilidad de una supervivencia prolongada de los pacientes libre de trasplantes con insuficiencia hepática aguda. Al igual que los demás documentos citados, no menciona la presencia de nimesulida o IADRs.

Así mismo, respetuosamente queremos llamar la atención frente a que i) la enfermedad hepática que se discutió en D6 es una enfermedad del hígado con etología peculiar, principalmente debido a infecciones virales o hábitos etílicos; ii) el problema técnico que enfrenta este documento es atenuar la necrosis de las células hepáticas; iii) NAC se administra por vía intravenosa en dosis muy altas (210 mg/kg/día); iv) los datos reportados no presentan significación estadística.

Así las cosas, ninguno de los documentos citados por la sociedad opositora implican de manera razonable la combinación de NAC con nimesulida específica, ni la prevención y/o reducción de IADRs causados por la administración de la nimesulida, que son reivindicados. Por lo anterior, se tiene que la presente invención es novedosa en comparación con las enseñanzas de los documentos citados. Así mismo, es claro que la materia reivindicada en la presente solicitud es también inventiva en relación con las enseñanzas del arte previo.

Adicionalmente, se presentan datos experimentales obtenidos por el solicitante para demostrar la acción inesperada y significativa de la combinación de nimesulida con N-acetil-L-cisteína (NAC) en un barrido de los intermediarios metabólicos amino-nimesulida reactivos y tóxicos, que se forman después de la administración de la nimesulida. Gracias a esto, la combinación de nimesulida y NAC en la formulación reivindicada es capaz de prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas (IADRs), causadas por la producción y circulación de metabolitos tóxicos después de la administración de la nimesulida.

5.4. En cuanto al argumento del opositor de acuerdo con el cual las reivindicaciones de la presente solicitud carecen de aplicación industrial, además de traer a colación la modificación presentada en 19 de agosto de 2014 explicada en el punto 5.1 anterior, me permito poner de presente que son muchos los usos que pueden darse a nivel industrial de las reivindicaciones propuestas, tales como los descritos en el capítulo descriptivo de la solicitud. Adicionalmente, el solo hecho de que la sociedad opositora manifieste en su escrito que: *“la eventual concesión de la solicitud restringiría en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia”*, demuestra que las reivindicaciones de la presente solicitud tienen

aplicación industrial, dado que de no tenerla no afectarían de manera alguna los intereses comerciales del opositor.

5.5. Finalmente, en relación con el argumento según el cual la presente invención carece de nivel inventivo por cuanto un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, respetuosamente me permito poner de presente lo siguiente:

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en Interpretación Prejudicial dentro del proceso 031-IP-2011, ha establecido lo siguiente:

*“De existir combinación o mezcla de elementos conocidos, la oficina de patentes no puede concluir instantáneamente en la falta de nivel inventivo, ya que siempre se debe analizar el caso concreto”* (Subraya fuera de texto).

Adicionalmente, la misma Interpretación el tribunal cita al Sr. Daniel R. Zuccherino en su libro *“Patentes de Invención”* de acuerdo con el cual:

*“Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas.*

*Claro está que en la práctica, resulta a veces difícil determinar si existe un ‘nuevo resultado’, porque éste puede consistir incluso en un resultado mejor que el conocido (por ejemplo, la calidad sonora de un disco compacto con un disco de vinilo). Si el aporte implica un adelanto y se ha hecho alguna contribución novedosa y útil, se considera que hay invento”.*

Por su parte el INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de la Superintendencia de Industria y comercio ha establecido que:

*“Si las características técnicas combinadas producen un efecto técnico nuevo, es decir, si el efecto técnico que produce la combinación es mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales, la invención tiene nivel*

*inventivo. Es irrelevante si cada característica individual es total o parcialmente conocido”.*

Con lo anterior, no es posible afirmar como lo hace la sociedad LABORATORIO FRANCOCOLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S, que la combinación de dos ingredientes activos conocidos carece *per se* de nivel inventivo, ya que lo anterior depende del resultado sorprendente el cual implique un avance frente al estado de la técnica, tal y como se ha demostrado que ocurre en la presente invención.

5.6. En consecuencia, ese Despacho puede apreciar que no existen fundamentos para afirmar que los documentos citados como anterioridad por la sociedad opositora describan la composición farmacéutica especificada en el capítulo descriptivo y reivindicatorio de la presente solicitud. Tampoco se ha demostrado la existencia de sugerencias en dichos documentos que permitan a una persona medianamente versada en la materia, referirse a ellos para resolver el problema técnico planteado por la solicitud de mi representada. Por lo tanto la materia objeto de protección como patente de invención que se tramita en el presente expediente goza de los requisitos de novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial.

## **6. PETICIONES**

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Declarar infundada la oposición presentada por **LABORATORIO FRANCOCOLOMBIANO LAFRANCOL S.A.**

6.2 Declarar que el invento titulado **“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICOFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA”** para el cual mi representado solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14, 16 y 18 concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y otorgar el privilegio de patente solicitado.

6.3 Conceder la patente para el invento "**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICOFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA**" a nombre de la sociedad **CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.**.

## 7. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.
- Datos experimentales.

## 8. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Director,

  
**LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

*man*  
COLO-20832-0264-001-1  
COLO-20832-0841-001-3  
CPT\CPT\ID-274578\WPC20832  
No. M-2014-274578\CPT

|                                                                                                                                        |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|  <div>Industria y Comercio<br/>SUPERINTENDENCIA</div> | 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☒

CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa      Micro☐      Pequeña☐      Mediana☐      Otra☐

Documento de identificación:    ☐ C.C.    ☐ C.E.    ☐ NIT    ☐ Otro Número\_\_\_\_\_

| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular                                | Ciudad            |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Suiza                             | Via F.A. Giorgioli, CH-6864 Arzo, Suiza                          | Arzo              |
| Y                                 | Y                                                                | Y                 |
| Países Bajos                      | Laan Copes Van Cattenburch 74, NL-2585 GD, La Haya, Países Bajos | La Haya           |
| Respectivamente                   | Respectivamente                                                  | Respectivamente   |
| Dirección electrónica             |                                                                  | No. Fax           |
| clientes@cavelier.com             |                                                                  | 2 11 86 50        |
|                                   |                                                                  | Número telefónico |
|                                   |                                                                  | 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 14.027.709

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 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 \$128.000.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

|                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| 6. Firma                   |                              |
| Nombre y apellidos         | Firma                        |
| LUZ CLEMENCIA DE PAEZ      | <i>Luz Clemencia De Paez</i> |
| C.C. 35.456.344 DE Usaquén | Tarjeta Profesional 23.555   |

*mgm*  
CPTICPT\NCA\ID-AF274621\WPC20832

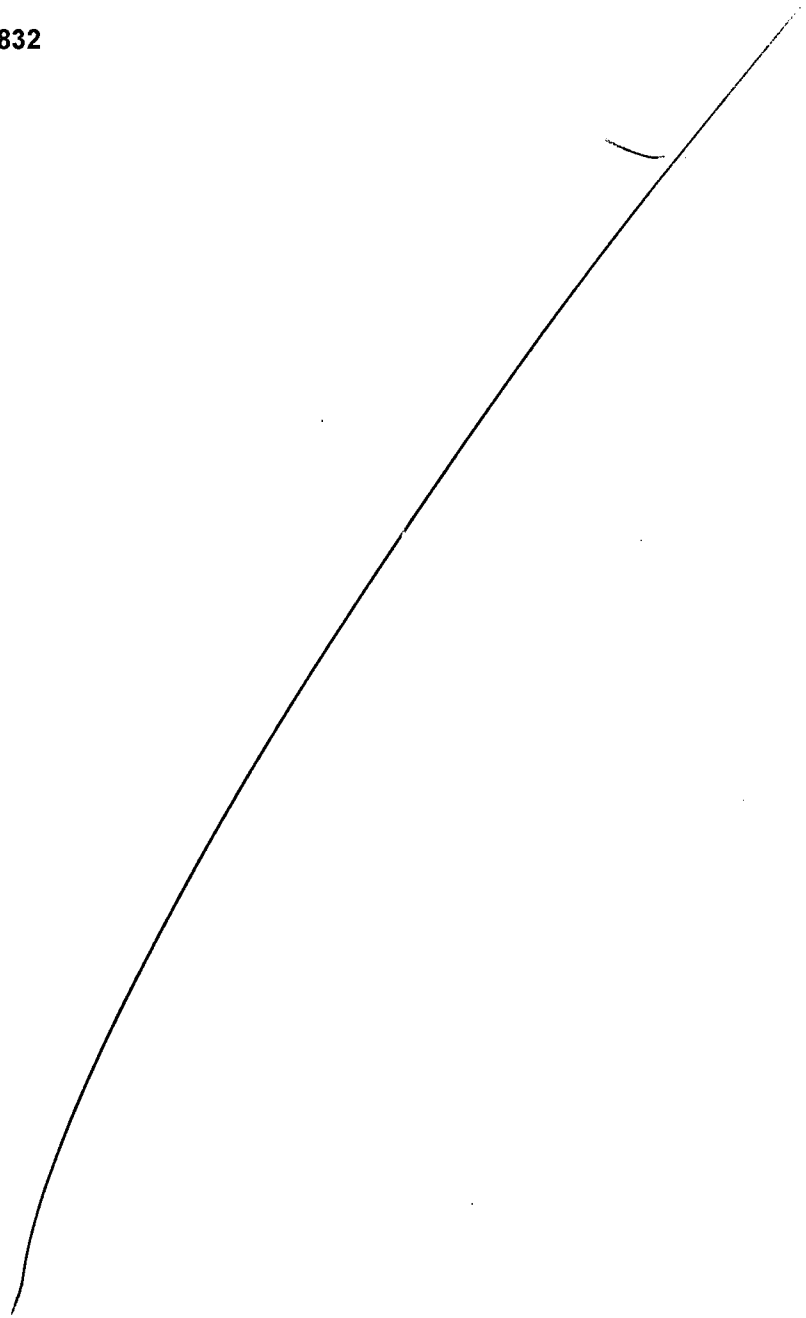
*[Handwritten signature]*

## **REIVINDICACIONES MODIFICADAS**

1. Composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), al menos un agente antioxidante y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho al menos un antioxidante se selecciona de vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la N-acetil-L-cisteína está contenida en una cantidad de 1 a 10 veces más alta con respecto al medicamento, en una base molar.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está formulada de forma oral o sublingual.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizada porque está formulada en forma de comprimido, cápsula, grajea, perla, gránulo, solución, suspensión o sachet.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el comprimido es de una sola capa, de múltiples capas, un comprimido recubierto, mini-comprimido o un comprimido de matriz.
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el comprimido multicapa es de núcleo recubierto, comprimido bicapa o comprimido tricapa.
8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una liberación inmediata.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la N-acetil-L-cisteína (NAC) tiene una biodisponibilidad más rápida que aquella de al menos un medicamento.
10. Comprimido multicapa que comprende al menos una capa que contiene:
  - N-acetil-L-cisteína,
  - al menos un antioxidante, y
  - opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;y al menos una segunda capa que contiene:
  - nimesulida; y
  - al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

11. Comprimido multicapa de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque es un comprimido de dos capas o un comprimido de tres capas.

CPT\CPT\ID-274577\WPC20832



DATOS EXPERIMENTALES

Con el objetivo de probar la materia reivindicada en la acción de barrido de N-acetil-cisteína de los productos intermedios metabólicos tóxicos/reactivos de amino-nimesulida, se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos. Obteniendo los resultados que presentan las siguientes tablas.

Tabla 1. Amino-nimesulida NAC aducto, el total de la eliminación urinaria Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) después de la última administración de la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

| Urine fraction | Test     |          | Subject No |           |           |           | ΣSI-4 Test | Descriptive statistics |          |          |       |          |
|----------------|----------|----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------------------|----------|----------|-------|----------|
|                | S1       | S2       | S3         | S4        | S5        | S6        |            | Mean                   | Median   | SD       | CV    | Xu/h     |
| 0-3            | 68294.0  | 122825.0 | 174429.0   | 228257.2  | 66509.0   | 137491.2  | 798434.4   | 133072.4               | 136678.1 | 62404.0  | 46.92 | 266144.8 |
| 3-6            | 214524.4 | 96892.4  | 272674.2   | 312539.4  | 233131.6  | 137234.4  | 1738991.8  | 326453.6               | 237902.9 | 11442.5  | 36.86 | 432997.0 |
| 6-12           | 169810.4 | 434023.2 | 361255.8   | 394431.0  | 847208.0  | 531363.8  | 3286418.3  | 334726.4               | 536410.4 | 218121.5 | 62.79 | 534736.4 |
| 0-12           | 522459.2 | 704822.6 | 1811389.0  | 1135026.6 | 3149405.5 | 845294.6  | 5365844.5  | 894310.4               | 928168.8 | 249551.1 | 27.90 | 447133.7 |
| Reference      |          |          |            |           |           |           |            |                        |          |          |       |          |
|                | S1       | S2       | S3         | S4        | S5        | S6        | ΣSI-4 Ref  | Mean                   | Median   | SD       | CV    | Xu/h     |
| 0-3            | 49201.6  | 57482.8  | 92324.8    | 213685.4  | 191365.9  | 284130.4  | 794413.9   | 131402.9               | 97045.4  | 91334.6  | 71.08 | 268197.9 |
| 3-6            | 233746.1 | 189939.8 | 90459.4    | 185282.0  | 269373.1  | 422513.2  | 1337213.8  | 222478.9               | 284736.4 | 103215.7 | 46.34 | 445737.9 |
| 6-12           | 106615.8 | 339545.0 | 184499.0   | 268951.9  | 655460.0  | 534130.4  | 2349494.1  | 391512.4               | 342800.9 | 179250.2 | 45.76 | 391502.4 |
| 0-12           | 589453.9 | 646623.4 | 367674.2   | 677922.2  | 974899.0  | 1233574.0 | 4495171.8  | 847818.3               | 663403.4 | 258325.9 | 30.83 | 373760.2 |

Tabla 2. Amino-nimesulida NAC aducto, relación de la eliminación urinaria total Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) entre la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

|      | Xu Test/Reference in 0-3, 3-6 and 6-12 h urine fractions |       |       |       |       |       | Mean  | Median |
|------|----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 0-3  | 1.387                                                    | 2.158 | 1.833 | 1.067 | 0.835 | 0.484 | 1.025 | 1.347  |
| 3-6  | 1.217                                                    | 0.435 | 3.041 | 1.600 | 1.108 | 0.385 | 1.016 | 1.240  |
| 6-12 | 0.554                                                    | 1.243 | 3.042 | 2.210 | 1.273 | 1.032 | 1.244 | 1.599  |
| 0-12 | 0.886                                                    | 1.050 | 2.751 | 1.674 | 1.173 | 0.650 | 1.175 | 1.452  |

Tabla 3. Amino-nimesulida NAC aducto, el total de la eliminación urinaria Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) después de la última administración de la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

| Urine fraction | Test    | Subject No |         |          |         |         |           | ΣSI-4 Test | Descriptive statistics |         |      |          |      |
|----------------|---------|------------|---------|----------|---------|---------|-----------|------------|------------------------|---------|------|----------|------|
|                |         | S1         | S2      | S3       | S4      | S5      | S6        |            | Mean                   | Median  | SD   | CV       | Xu/h |
| 0-3            | 22690.8 | 8322.5     | 5623.5  | 8764.8   | 5938.4  | 6321.6  | 57863.9   | 9643.98    | 7422.1                 | 4529.4  | 0.68 | 19287.9  |      |
| 3-6            | 18384.0 | 7764.4     | 9296.2  | 9933.3   | 12801.0 | 9676.8  | 67455.7   | 11242.62   | 9605.1                 | 3909.6  | 0.33 | 22485.2  |      |
| 6-12           | 16491.4 | 14338.2    | 14973.4 | 13374.0  | 19264.7 | 16419.0 | 97023.7   | 16178.93   | 15992.0                | 1727.8  | 0.11 | 16171.0  |      |
| 0-12           | 57566.2 | 30245.1    | 29847.4 | 34272.10 | 38554.1 | 31423.4 | 223345.3  | 37857.55   | 33340.3                | 10481.9 | 0.28 | 18528.18 |      |
| Reference      |         |            |         |          |         |         |           |            |                        |         |      |          |      |
|                | S1      | S2         | S3      | S4       | S5      | S6      | ΣSI-4 Ref | Mean       | Median                 | SD      | CV   | Xu/h     |      |
| 0-3            | 18199.1 | 5468.4     | 3654.6  | 11895.6  | 1628.5  | 9938.2  | 35782.2   | 9297.0     | 9282.4                 | 4311.1  | 0.49 | 18394.1  |      |
| 3-6            | 11165.7 | 11110.9    | 4931.2  | 6737.4   | 4227.1  | 9925.2  | 31676.6   | 8612.8     | 9666.2                 | 2638.3  | 0.31 | 17225.5  |      |
| 6-12           | 22223.6 | 25649.6    | 4818.0  | 10614.8  | 20582.5 | 16236.8 | 93372.3   | 13562.1    | 15497.7                | 3084.7  | 0.22 | 15561.0  |      |
| 0-12           | 49645.4 | 41623.0    | 12995.6 | 29247.23 | 37114.1 | 30162.3 | 200851.10 | 33471.85   | 33657.2                | 12574.6 | 0.38 | 16735.93 |      |

Tabla 4. Amino-nimesulida NAC aducto, relación de la eliminación urinaria total Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) entre la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

|       | Relación de eliminación de Xu en el día 8 |       |       |       |       |       | Mass  |
|-------|-------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|       | 0-3                                       | 3-6   | 6-12  | 12-18 | 18-24 | 24-30 |       |
| 0-3   | 1.401                                     | 1.338 | 1.539 | 0.739 | 0.688 | 0.636 | 1.407 |
| 3-6   | 1.616                                     | 0.663 | 2.052 | 1.474 | 1.560 | 0.973 | 1.305 |
| 6-12  | 0.740                                     | 0.373 | 3.103 | 1.467 | 0.945 | 1.603 | 1.039 |
| 12-18 | 1.160                                     | 0.727 | 2.297 | 1.172 | 1.021 | 1.077 | 1.107 |

En conclusión, los resultados demuestran que en sujetos sanos sometidos al tratamiento de nimesulida, la acción de eliminación del coadministrado NAC es capaz de reaccionar con intermediarios tóxicos metabólicos de nimesulida. Estos intermediarios forman principalmente aductos con el glutatión, mientras que, probablemente, debido a la disminución de la piscina GSH después del tratamiento de nimesulida prolongado y/o después del almuerzo cuando el trabajo del hígado es máximo, los que huyen del control GSH directamente forman aductos con NAC cuando se da en combinación con nimesulida.

La suplementación del tratamiento de nimesulida con NAC parece relevante en la reducción de la cantidad de intermediarios metabólicos tóxicos cuando se debe a una serie de malas condiciones fisiológicas donde las reservas de glutatión se están agotando.

**Table 1:** Amino-nimesulide NAC adduct, total urinary elimination Xu (as ng) measured on day 8 (steady state) following the last administration of the Nimesulide/NAC combination (Test, 100/200 mg bid, po) , or of Nimesulide alone (Reference, 100 mg bid, po).

| Urine fraction | Subject No |          |           |           |           |           | $\Sigma$ S1-6 Test | Descriptive statistics |          |          |       |          |
|----------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|------------------------|----------|----------|-------|----------|
|                | Test<br>S1 | S2       | S3        | S4        | S5        | S6        |                    | Mean                   | Median   | SD       | CV    | Xu /h    |
| 0-3            | 68094.0    | 123865.0 | 174409.0  | 228067.2  | 66508.0   | 137491.2  | 798434.4           | 133072.4               | 130678.1 | 62434.0  | 46.92 | 266144.8 |
| 3-6            | 284524.8   | 96892.4  | 275674.2  | 312530.4  | 232131.6  | 157238.4  | 1358991.8          | 226498.6               | 253902.9 | 83442.5  | 36.84 | 452997.3 |
| 6-12           | 169850.4   | 484095.2 | 561255.8  | 594451.0  | 847200.9  | 551565.0  | 3208418.3          | 534736.4               | 556410.4 | 218125.5 | 40.79 | 534736.4 |
| 0-12           | 522469.2   | 704852.6 | 1011339.0 | 1135048.6 | 1145840.5 | 846294.6  | 5365844.5          | 894307.4               | 928816.8 | 249553.1 | 27.90 | 447153.7 |
|                | Reference  |          |           |           |           |           |                    |                        |          |          |       |          |
|                | S1         | S2       | S3        | S4        | S5        | S6        | $\Sigma$ S1-6 Ref  | Mean                   | Median   | SD       | CV    | Xu /h    |
| 0-3            | 49101.6    | 57402.8  | 92524.8   | 213688.4  | 101565.9  | 284130.4  | 798413.9           | 133068.9               | 97045.4  | 94584.6  | 71.08 | 266137.9 |
| 3-6            | 233746.5   | 199939.6 | 90659.4   | 195282.0  | 209573.1  | 408013.2  | 1337213.8          | 222868.9               | 204756.4 | 103285.7 | 46.34 | 445737.9 |
| 6-12           | 306615.8   | 389546.0 | 184490.0  | 268951.9  | 665460.0  | 534430.4  | 2349494.1          | 391582.4               | 348080.9 | 179200.2 | 45.76 | 391582.4 |
| 0-12           | 589463.9   | 646888.4 | 367674.2  | 677922.3  | 976599.0  | 1226574.0 | 4485121.8          | 747520.3               | 662405.4 | 305353.9 | 40.85 | 373760.2 |

**Table 2:** Amino nimesulide NAC adduct, ratios of the total urinary elimination, Xu (as ng) measured on day 8 (steady state), between the Nimesulide/NAC combination (Test, 100/200 mg bid, po) , and the Nimesulide alone (Reference, 100 mg bid, po).

|      | Xu Test/Ref ratio in 0-3, 3-6 and 6-12 h urine fractions |       |       |       |       |       | Mean  | Median |
|------|----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| 0-3  | 1.387                                                    | 2.158 | 1.885 | 1.067 | 0.655 | 0.484 | 1.000 | 1.347  |
| 3-6  | 1.217                                                    | 0.485 | 3.041 | 1.600 | 1.108 | 0.385 | 1.016 | 1.240  |
| 6-12 | 0.554                                                    | 1.243 | 3.042 | 2.210 | 1.273 | 1.032 | 1.366 | 1.599  |
| 0-12 | 0.886                                                    | 1.090 | 2.751 | 1.674 | 1.173 | 0.690 | 1.196 | 1.402  |

**Table 3:** Amino-hydroxy-nimesulide NAC adduct, total urinary elimination Xu (as ng) measured on day 8 (steady state) following the last administration of the Nimesulide/NAC combination (Test, 100/200 mg bid, po) , or of Nimesulide alone (Reference, 100 mg bid, po).

| Urine fraction | Test      | Subject No |         |          |         |         |            | Descriptive statistics |         |         |      |          |
|----------------|-----------|------------|---------|----------|---------|---------|------------|------------------------|---------|---------|------|----------|
|                | S1        | S2         | S3      | S4       | S5      | S6      | ΣS1-6 Test | Mean                   | Median  | SD      | CV   | Xu / h   |
| 0-3            | 22690.8   | 8522.5     | 5625.8  | 8764.8   | 5938.4  | 6321.6  | 57863.9    | 9643.98                | 7422.1  | 6529.4  | 0.68 | 19287.9  |
| 3-6            | 18384.0   | 7364.4     | 9296.2  | 9933.3   | 12801.0 | 9676.8  | 67455.7    | 11242.62               | 9805.1  | 3909.6  | 0.35 | 22485.2  |
| 6-12           | 16493.4   | 14358.2    | 14925.4 | 15574.0  | 19264.7 | 16410.0 | 97025.7    | 16170.95               | 15992.0 | 1727.8  | 0.11 | 16171.0  |
| 0-12           | 57568.2   | 30245.1    | 29847.4 | 34272.10 | 38004.1 | 32408.4 | 222345.3   | 37057.55               | 33340.3 | 10481.9 | 0.28 | 18528.78 |
|                | Reference |            |         |          |         |         |            |                        |         |         |      |          |
|                | S1        | S2         | S3      | S4       | S5      | S6      | ΣS1-6 Ref  | Mean                   | Median  | SD      | CV   | Xu / h   |
| 0-3            | 16199.1   | 5468.4     | 3654.4  | 11895.6  | 8626.5  | 9938.2  | 55782.2    | 9297.0                 | 9282.4  | 4511.1  | 0.49 | 18594.1  |
| 3-6            | 11165.7   | 11110.0    | 4531.2  | 6737.4   | 8207.1  | 9925.2  | 51676.6    | 8612.8                 | 9066.2  | 2638.8  | 0.31 | 17225.5  |
| 6-12           | 22280.6   | 25049.6    | 4810.0  | 10614.8  | 20380.5 | 10236.8 | 93372.3    | 15562.1                | 15497.7 | 8084.7  | 0.52 | 15561.0  |
| 0-12           | 49645.4   | 41628.0    | 12995.6 | 29247.80 | 37214.1 | 30100.2 | 200831.10  | 33471.85               | 33657.2 | 12574.6 | 0.38 | 16735.93 |

**Table 4:** Amino hydroxy-nimesulide NAC adduct, ratios of the total urinary elimination, Xu (as ng) measured on day 8 (steady state), between the Nimesulide/NAC combination (Test, 100/200 mg bid, po) , and the Nimesulide alone (Reference, 100 mg bid, po).

|      | Xu Test/Ref ratio in 0-3, 3-6 and 6-12 h urine fractions |       |       |       |       |       | Mean  |
|------|----------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0-3  | 1.401                                                    | 1.558 | 1.539 | 0.737 | 0.688 | 0.636 | 1.037 |
| 3-6  | 1.646                                                    | 0.663 | 2.052 | 1.474 | 1.560 | 0.975 | 1.305 |
| 6-12 | 0.740                                                    | 0.573 | 3.103 | 1.467 | 0.945 | 1.603 | 1.039 |
| 0-12 | 1.160                                                    | 0.727 | 2.297 | 1.172 | 1.021 | 1.077 | 1.107 |

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

## RECIBO DE CAJA

No. 14 - 115562

Bogotá D.C., Octubre 28 de 2014 - 16:43:09

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 | 636831716 | 28/10/2014 | 9.915.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                       | CONCEPTO                                                    | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
|-------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES | EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA | 128.000.00   | 128.000.00   |
|       |                                                  |                                                             |              | \$128.000.00 |

SON: \*\*CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-027709- -00007-0000

Fecha: 2014-11-12 16:15:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 21

010-20832-264-001-1

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

, Octubre 28 de 2014 - 16:43:16