

Señor Jefe
Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: Una formulación farmacéutica que comprende ácido acetilsalicílico y un inhibidor de HMG-CoA reductasa recubiertos independientemente dentro de la misma cápsula
Solicitante: Ferrer Internacional, S.A.
Exp. No.: 15-289762
Asunto: Respuesta a requerimiento No. 947 de 2017

JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ, identificado con cédula de ciudadanía No. 13.491.525 y con Tarjeta Profesional de Abogado No. 99.678 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando como apoderado de Ferrer Internacional, S.A., por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia de la siguiente forma:

1. Título

Con respecto a la observación hecha al título y con el objeto de atender a dicha observación, presento un nuevo título como sigue:

“Una formulación farmacéutica que comprende ácido acetilsalicílico y un inhibidor de HMG-CoA reductasa recubiertos independientemente dentro de la misma cápsula”

Como se puede observar, el nuevo título es más específico al objeto de la solicitud y no hace alusión alguna al uso del producto. Por lo tanto, pido de manera respetuosa que se acepte el nuevo título.

2. En las reivindicaciones

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a las reivindicaciones, Manifiesto lo siguiente:

En primer lugar, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones en donde en lo posible y razonable se han efectuado las modificaciones necesarias siempre teniendo en cuenta no ampliar el objeto originalmente presentado.

En cuanto a la objeción presentada a la reivindicación 1, donde su Despacho manifiesta que esta no es clara cuando habla de una composición que contiene otras composiciones, se ha modificado dicha reivindicación para cambiar la palabra composición por formulación. Así es claro que una formulación puede contener una o más composiciones, por lo que esta objeción queda superada.

En cuanto a la objeción hecha por su Despacho en cuanto a que la reivindicación 1 no es clara al no incluir ramipril mientras que en otras reivindicaciones dependientes se incluye, con todo respeto discrepo de su apreciación. La invención no está limitada a la presencia de un activo con actividad sobre el sistema renina-angiotensina, como pudiera ser ramipril. La invención de la reivindicación 1 más ramipril forma una modalidad o realización preferida, es decir el uso de ramipril dentro de la formulación es opcional y como tal se reivindica apropiadamente en

una reivindicación dependiente. La descripción del invento muestra con claridad que:

- La estabilidad de las estatinas (o inhibidores de la HMG-CoA reductasa) atorvastatina o rosuvastatina es mayor y que
- La liberación de aspirina (es decir, ácido acetilsalicílico) no se ve retardada.

Estos efectos no requieren la presencia de un principio activo con actividad sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y menos que dicho agente sea ramipril. Por lo tanto, su sugerencia de incluir este compuesto dentro de la reivindicación 1 limitaría de manera inapropiada el alcance de la invención. Por lo tanto, solicito que se acepte la nueva reivindicación 1 tal como se presenta, ya que cumple con los requerimientos establecidos en la Decisión 486 sobre el contenido de una reivindicación.

La expresión “para administración por la vía oral para su uso para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular” según su opinión indica el uso que puede dársele al producto. La nueva reivindicación 1 ya no contiene esa expresión. Sin embargo, se hace necesario manifestar nuestro desacuerdo con su opinión. Por un lado, la expresión “para administración por la vía oral” es una característica técnica de la invención y de hecho limita el alcance que tiene la formulación. Por ejemplo, un supositorio no es “para administración por la vía oral”, por lo que queda fuera del alcance de la invención, si esta característica no se incluyera es evidente que la invención cambia totalmente. Por esto, la nueva reivindicación 1 dice de manera apropiada “una formulación farmacéutica administrable oralmente, comprende: (...)”.

Para atender a la observación hecha por su Despacho con relación a la reivindicación 4 original, dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo capítulo de reivindicaciones que presento.

Para atender a la observación hecha por su Despacho con relación a la reivindicación 5 original, dicha reivindicación ha sido eliminada del nuevo capítulo de reivindicaciones que presento.

Con respecto a la observación hecha por su Despacho a la reivindicación 9 original (nueva 7) en cuanto a que no es concisa, discrepamos con la opinión de su Despacho. Se desea que el alcance de la invención incluya una unidad o varias de este agente y no se entiende porque la falta de concisión. Quiero pedirle a su Despacho que imagine que las unidades de este agente están en la forma de pequeños *pellets* o gránulos, de los cuales puede haber, por ejemplo, 20 (por decir algo) en una formulación. Se le recuerda a su Despacho que la presente invención funciona con o sin la presencia de este agente y por lo tanto independientemente del número de estos posibles gránulos. Además, limitar el número de gránulos no es razonable, una persona versada en la materia sabría cuántos puede incluir dependiendo del tamaño de estos y del tamaño del recubrimiento que contiene este producto. Así, que la objeción hecha por su Despacho no se entiende bien cuando dice que no es posible establecer el alcance certero de lo que se desea proteger. Nos parece, desde el punto de vista de una persona versada en la materia que esta objeción es exagerada y no tiene sentido. Por lo anterior, pedimos a su Despacho, de manera respetuosa, que la retire y acepte la reivindicación nueva 7.

Con respecto a la objeción hecha por su Despacho a la reivindicación 10 original (nueva 8) en donde su Despacho dice que no está enteramente sustentada en la descripción porque se hace mención de muchos compuestos determinados con actividad sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pero no se divulgan composiciones que contengan todos estos principios, le recuerdo que la presente invención, por un lado, no depende de la presencia o no de estos compuestos. En segundo lugar, no es necesario establecer ejemplos relacionados con cada uno de estos compuestos, como lo pretende su Despacho, porque los ejemplos solo tienen

carácter informativo de cómo se puede lograr la invención y la descripción y reivindicaciones están escritas para ser leídas por persona versada en la técnica relevante. Un experto en la materia sabe y está en la capacidad de preparar unidades de dosificación de estos productos mencionados en la nueva reivindicación 8 y que además se mencionan en la descripción por lo cual se considera que existe el soporte para esta reivindicación. Pido a su Despacho retirar esta objeción y aceptar la nueva reivindicación 8 tal como se presenta.

3. Análisis de la patentabilidad.

El examinador ha citado los documentos D1 WO2009/118359 denominado “Capsule for the prevention of cardiovascular diseases” y D2 WO2012/124973 denominado “Combined formulation with improved stability” y con base en estos considera que la presente invención carece de nivel inventivo.

Estamos completamente en desacuerdo con la conclusión dada por su Despacho, de hecho, dicha conclusión solo es posible después de un examen no hecho de manera correcta como se explicará a continuación:

En primer lugar, su Despacho ha hecho una lectura errónea de las características del recubrimiento de la atorvastatina/rosuvastatina. Su Despacho entiende que el recubrimiento ‘especial’ definido por:

...uno o más polímeros hidrosolubles en dicho recubrimiento y dicho recubrimiento está sustancialmente libre de un polímero no hidrosoluble o un polímero entérico, lo que significa en una cantidad que varía entre el 0% y el 5% en peso de la composición del recubrimiento; y en donde la cantidad del recubrimiento está comprendida entre 8 a 12 mg/cm²; y presentan una curva de liberación no modificada;...

...el polímero hidrosoluble está presente en una cantidad en peso por encima del 40 % del peso total del recubrimiento y se selecciona del grupo que consiste de un derivado polivinílico hidrosoluble seleccionado de entre polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado y mezclas de los mismos,

se emplea tanto con la aspirina (ácido acetilsalicílico) como con la atorvastatina/rosuvastatina (inhibidor de la HMG-CoA reductasa).

Esto sencillamente no es así. Este recubrimiento sólo se requiere para la aspirina, unidades a).

Las unidades que contienen la atorvastatina/rosuvastatina, unidades b), también están recubiertas, pero con cualquier tipo de recubrimiento. La persona versada en la técnica relevante sabría escoger el recubrimiento para las unidades que contienen la atorvastatina/rosuvastatina, unidades b).

Diferencias de la invención con respecto a D1 de acuerdo con la acción oficial

La solicitante respetuosamente discrepa que la única diferencia entre la invención y D1 sea el recubrimiento de la(s) unidades de atorvastatina/rosuvastatina. Además, si partiendo de D1, D2 le motivara a cambiar el recubrimiento de los comprimidos, el experto también cambiaría el recubrimiento de las unidades de aspirina por un recubrimiento entérico y de esta forma no llegaría nunca a la invención.

Por otro lado, para conseguir una liberación inmediata de aspirina, que es uno de los

efectos técnicos de la invención, el experto nunca emplearía el conocimiento de D2, ya que en D2 la aspirina está recubierta entéricamente y esto hace que la disolución de la aspirina se retrase en el tiempo y en el espacio. En el cuerpo esta disolución no se produce en el estómago, sino al llegar al intestino, por lo tanto, más tarde.

Por otro lado, no hay ninguna motivación en D2 a solo modificar el recubrimiento de atorvastatina/ rosuvastatina y a no modificar el recubrimiento de aspirina como propone el examinador.

Las diferencias de la invención con respecto a D1 según la solicitante y el efecto técnico de dichas diferencias

La solicitante considera que la invención presenta las siguientes diferencias respecto a la descripción de D1:

- las estatinas reivindicadas
- el espesor de la capa de recubrimiento
- la presencia de dos o más unidades de aspirina

Cada una de estas diferencias se explica en detalle a continuación.

Las estatinas reivindicadas

D1 se refiere a las combinaciones de componentes para la prevención de enfermedades cardiovasculares que comprenden:

- ASA,
- inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina o pravastatina) e
- inhibidores de la ACE (elegidos entre lisinopril, ramipril y perindopril).

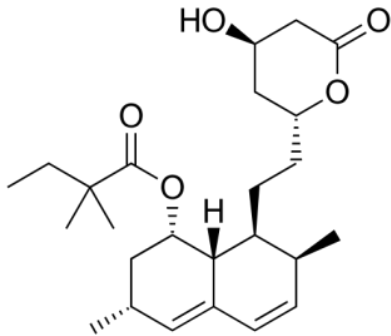
D1 en la página 1, en el primer párrafo divulga lo siguiente:

'[0001] La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. Más específicamente la invención se refiere a una cápsula que comprende una combinación de ácido acetilsalicílico, un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa elegido entre un compuesto de simvastatina y un compuesto de pravastatina y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) elegida entre un compuesto de lisinopril, un compuesto de ramipril y un compuesto de perindopril.'

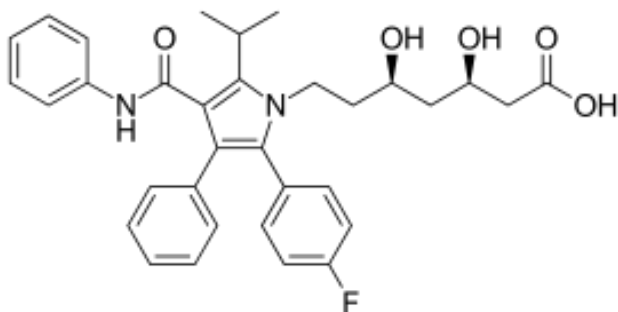
Por lo tanto, mientras la invención está limitada a atorvastatina/rosuvastatina, D1 se refiere exclusivamente a simvastatina o pravastatina.

D1 solo describe combinaciones donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es simvastatina o pravastatina, mientras que nuestra invención actual SOLO trata de atorvastatina y rosuvastatina (dos productos químicamente diferentes a los anteriores que no tienen forma de lactona, sino de ácido carboxílico libre). Esto es muy importante, ya que, teniendo estructuras químicas diferentes, los mecanismos de degradación y la resistencia a la degradación química no tienen porque iguales.

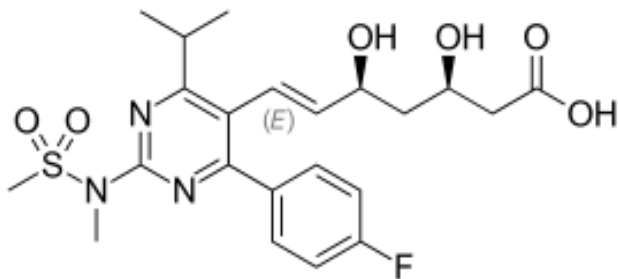
Simvastatina (químicamente es una lactona)



Atorvastatina (químicamente NO es una lactona)



Rosuvastatina (químicamente NO es una lactona)



El espesor de la capa de recubrimiento

Mientras en los ejemplos de D1 el recubrimiento de la aspirina tiene un espesor menor de 6 mg/cm² (Ver la declaración de expertos adjunta), la invención reivindica un intervalo de 8-12 mg/cm², un espesor que para nada es habitual para proteger la posible degradación de la aspirina. Los espesores habituales de los recubrimientos de comprimidos de aspirina son de 3 a 5 mg/cm².

Fragmento de la reivindicación relevante:

... y en donde la cantidad del recubrimiento está comprendida entre 8 a 12 mg/cm²...

Los ejemplos de la memoria de la invención demuestran que cuando el espesor del recubrimiento es menor, como en D1, la atorvastatina se degrada mucho más (ver tabla 6 donde la impureza H es menor cuando el recubrimiento es de 8.7 mg/cm² vs 4.3 mg/cm²). Por lo tanto, el espesor del recubrimiento de aspirina es una característica crítica que tiene un efecto técnico claro.

3.3.3 La presencia de dos o más unidades de aspirina

En todos los ejemplos y realizaciones preferidas de D1, siempre se considera un único comprimido de aspirina. Sin embargo, la invención se limita a que en la formulación estén presente dos o más unidades de dosificación a) conteniendo aspirina:

...(a) un ácido acetilsalicílico como primer agente activo; y...

a) son dos o más unidades de dosificación recubiertas separadas individualmente que comprenden

Esta característica también es importante, ya que como se demuestra en los ejemplos de la memoria de la invención (ver tablas 8 y 9), cuando solo hay una unidad a) de aspirina, la liberación de ésta se retrasa de forma significativa.

D2 no nos conduce a superar las diferencias de D1 y la invención

Mientras las formulaciones de la invención producen la liberación inmediata de la aspirina y la estatina. D2 nos incita a hacer que la estatina se libere en el estómago y la aspirina en el intestino para evitar problemas de compatibilidad (ver resumen). Para conseguir ese efecto, las unidades de aspirina están recubiertas en D2 con un polímero entérico (ver páginas 10-11, párrafos [68]-[71]). Por el contrario, la invención requiere de un polímero soluble en agua para que se produzca la liberación inmediata en estómago.

Si de lo que se tratara fuera de mejorar la estabilidad de los compuestos, D2 también nos conduciría a recubrir las unidades de aspirina con un recubrimiento entérico, y no con los recubrimientos reivindicados.

Para una discusión sobre ambos efectos ver página 5 de D2, párrafo central, párrafo [33].

Cuando se recomienda el espesor de recubrimiento de la estatina, página 9, párrafo [58], se habla de una proporción entre la estatina y el recubrimiento, pero no se habla de un % con respecto al comprimido que contiene la estatina. Por ello no se puede decir que D2 conduzca a los espesores de recubrimiento reivindicados.

D2 no explica que incluyendo más unidades de aspirina se consiga una liberación más rápida. De hecho, con el tipo de recubrimiento de D2, un recubrimiento entérico, esto nunca se consigue, ya que la liberación no se produce hasta que las unidades de aspirina llegan al intestino.

Con respecto al uso de los polímeros de recubrimiento reivindicados, es cierto que se menciona el uso de Opadry AMB para recubrir la estatina, pero no la aspirina. En ningún sitio dice que empleando este polímero con aspirina con el espesor reivindicado se mejore la estabilidad de la estatina, tan solo se indica que el polímero proporciona una buena resistencia a la humedad. En todos los ejemplos de recubrimiento de las estatinas se utiliza el polímero Opadry, no el Opadry AMB. Opadry es un polímero basado en HPMC, no un polímero vinílico como los reivindicados.

*Preferably useful as the coating layer is **Opadry** (Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, USA).*

*Also, any **anti-moisture** barrier coating which is commonly used may be applied, and for example, a coating substrate suitable for use in the **anti-moisture** barrier coating, such as **Opadry AMB (Anti-Moisture Barrier)** alone, **Opadry AMB** and Eudragit combinations, **Opadry** Acryl-EZE, etc., may be used.*

El documento D2 tampoco proporciona motivación alguna para cambiar de las estatinas de D1 (simvastatina o pravastatina) a las reivindicadas (atorvastatina o rosuvastatina).

Por todo ello, sin hacer un ejercicio impermisible de análisis ex post facto, D2 no conduciría nunca a salvar las diferencias de D1 con la invención. La conclusión de esto debería ser que la invención es inventiva respecto a la combinación de

documentos propuesta por el examinador.

Con base en lo anteriormente expuesto y resueltas cada una de las objeciones presentadas por el examinador, creemos que la presente invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la normatividad vigente y en consecuencia es merecedora de protección por medio de patente de invención.

Pido, por lo tanto, de manera respetuosa, a su Despacho continuar con el trámite establecido y otorgar la patente a la presente solicitud.

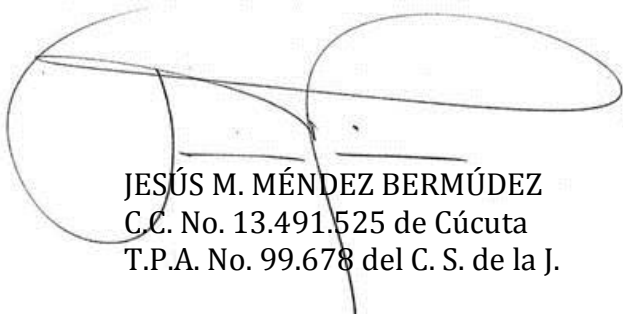
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio
2. Declaración del experto

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

Del Señor Jefe,



JESÚS M. MÉNDEZ BERMÚDEZ
C.C. No. 13.491.525 de Cúcuta
T.P.A. No. 99.678 del C. S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica administrable oralmente, comprende:
 - (a) un ácido acetilsalicílico como primer agente activo; y
 - (b) un inhibidor de la HMG-CoA reductasa como segundo agente activo, en la que dicho inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de entre atorvastatina y rosuvastatina y sales de las mismas,

donde

- (a) Son de dos o más unidades de dosificación recubiertas separadas individualmente que comprenden uno o más polímeros hidrosolubles en dicho recubrimiento y dicho recubrimiento está sustancialmente libre de un polímero no hidrosoluble o un polímero entérico, lo que significa una cantidad que varía entre el 0% y el 5% en peso de la composición del recubrimiento; y en donde la cantidad del recubrimiento está comprendida entre 8 mg/cm² y 12 mg/cm²; y presentan una curva de liberación no modificada; y
- (b) es una o más unidades de dosificación recubiertas separadas individualmente;

dichas unidades de dosificación están en la forma de comprimidos, y

el polímero hidrosoluble está presente en una cantidad en peso por encima del 40 % del peso total del recubrimiento y se selecciona del grupo que consiste de un derivado polivinílico hidrosoluble seleccionado de entre polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado y mezclas de los mismos.

2. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque dicha forma de dosificación farmacéutica está en forma de cápsula.
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque el polímero hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado y mezclas de los mismos.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque la cantidad de ácido acetilsalicílico de dicha forma de dosificación está en el intervalo de 10 a 400 mg por unidad de dosificación.
5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque la cantidad de inhibidor de la HMG-CoA reductasa de dicha forma de dosificación está en el intervalo de 5 a 40 mg por unidad de dosificación.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está en forma de dos o más unidades de dosificación.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADA porque comprende además una o más unidades de dosificación de un inhibidor del sistema renina-angiotensina como tercer agente activo.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque el inhibidor del sistema renina-angiotensina es un inhibidor de la ACE seleccionado del grupo que consiste en ramipril, captopril, cilazapril, delapril,

enalapril, fentiapril, fosinopril, indolapril, lisinopril, perindopril, pivopril, quinapril, espirapril, trandolapril y zofenopril y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o un bloqueante del receptor de angiotensina seleccionado del grupo que consiste en losartán, valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán, eprosartán, tasosartán, zolarsartán, azilsartán, olmesartán, saprisartán, forasartán, E-4177 y ZD-8731, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque dicho inhibidor de la ACE es ramipril y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

Docket No.: 2294-0190PUS1
(Patent)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Patent Application of:

Pablo MARTIN SANZ et al.

Application No.: 14/893,902

Confirmation No.: 6057

Filed: November 24, 2015

Art Unit: 1611

For: ORAL FORMULATION FOR THE
TREATMENT OF CARDIOVASCULAR
DISEASES

Examiner: ROBINSON,
LISBETH C

DECLARATION UNDER 37 CFR 1.132

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

I, BERITA FERNÁNDEZ MOLLAR, do hereby declare the following.

I am fully knowledgeable of the field of the present invention. In addition, I have reviewed and am fully knowledgeable of the subject matter of the above-indicated US patent application. I have read and understand the Office Actions dated September 9, 2016, and February 23, 2016. I have also read the cited references cited therein of Guerrero (US 2011/0086094) and Buhler (Kollicoat Grades, BASF, 2007).

Calculation of the amount of coating disclosed in Guerrero expressed in mg/cm²

In Example 1 (table 2) of Guerrero, the weight of acetylsalicylic acid (ASA) tablet cores and the tablet coating is expressed in mg. Thus the percentage (%) of coating can easily be calculated. As the claims in the above-identified patent application are expressed in terms of mg/cm², I will provide a proper calculation of the coating thickness in Guerrero in units of mg/cm².

In order to calculate the quantity of the film coating, a different diameter tablet has been taken into account considering the size of the capsule indicated in Guerrero (capsule n° 0). Capsule n°0 has the following characteristics according to the supplier's information:

Size Information:

Size	000	00	0	1	2	3	4
1. Weight							
Mg	163	118	96	76	61	48	38
Tolerance mg	±10	±7	±6	±5	±4	±3	±3
2. Capacity							
Capsule volume ml (approx)	1.34	0.91	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21
Available volume ml (approx)	1.18	0.82	0.59	0.43	0.33	0.26	0.18
3. Length of the capsule parts (body and cap)							
Body mm	22.20	20.22	18.44	16.61	15.27	13.59	12.19
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46
Cap mm	12.95	11.74	10.72	9.78	8.94	8.08	7.21
Tolerance mm	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46
4. External diameter							
Body mm	9.60	8.18	7.34	6.63	6.07	5.57	5.05
Cap mm	9.95	8.53	7.64	6.91	6.35	5.82	5.32
5. Overall closed length							
mm	26.10	23.3	21.70	19.40	18.00	15.9	14.3
Tolerance mm	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30

Considering Figure 1 in Guerrero and the dimensions of one n°0 capsule (external diameter of a capsule n°0 is 7.34 mm), the possible rank diameter tablet that fits in the capsule would be approximately within 5.0-6.5 mm. According to Example 1 of Guerrero, the film coating in the acetylsalicylic acid coated tablet is 6.250 mg in a total core of 125,000 mg (5% film coating). To make the conversion of this 5% Coating weight into the units of mg/cm², the following formula can be used:

$$\text{Coating weight [\%]} = \frac{A [\text{mm}^2] \cdot I [\text{mg/cm}^2]}{w [\text{mg}]}$$

where A (mm²): surface area of the tablet. Calculate Area of a round tablet is possible using this formula:

$$A = \pi \cdot (D \cdot H + 0.5 \cdot D^2) \text{ mm}^2$$

Assuming that a standard height for a tablet of $\varnothing$ 6 mm is around 3 mm, the volume for this tablet can be calculated using the following formula:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$r = \text{radius (mm)} \quad H = \text{height (mm)}$$

$$V = \pi \cdot 3^2 \cdot 3 = 84.82 \text{ mm}^3$$

From this calculated volume it is possible to look up the height (H) for a tablet with a defined Diameter. As mentioned before, the possible proposed diameter rank for acetylsalicylic acid core tablets would be 5.0-6.5 mm, so the height (H) and area (A) for the following cases are calculated:

a) Tablet Diameter: 5 mm

Height (H) calculation

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$84.82 \text{ mm}^3 = \pi \cdot 2.5^2 \cdot H$$

$$H = 4.32 \text{ mm}$$

Area (A) calculation

$$A = \pi \cdot (D \cdot H + 0.5 \cdot D^2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (5 \cdot 4.32 + 0.5 \cdot 5^2) \text{ mm}^2$$

$$A = 107.13 \text{ mm}^2$$

b) Tablet Diameter: 6 mm

Height (H): 3 mm

Area (A) calculation

$$A = \pi \cdot (D \cdot H + 0.5 \cdot D^2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (6 \cdot 3 + 0.5 \cdot 6^2) \text{ mm}^2$$

$$A = 113.10 \text{ mm}^2$$

c) Tablet Diameter: 6.5 mm

Height (H) calculation

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$84.82 \text{ mm}^2 = \pi \cdot 3.252 \cdot H$$

$$H = 2.56 \text{ mm}$$

$$A = \pi \cdot (D \cdot H + 0.5 \cdot D^2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (6.5 \cdot 2.56 + 0.5 \cdot 6.5^2) \text{ mm}^2$$

$$A = 118.64 \text{ mm}^2$$

Once these parameters have been calculated for the rank diameter tablet proposed (5.0-6.5 mm) the amount of coating in mg/cm² (l) can be found out:

$$\text{Coating weight [\%]} = \frac{A [\text{mm}^2] \cdot l [\text{mg/cm}^2]}{w [\text{mg}]}$$

A (mm²): surface area of the tablet

W (mg): the weight of core tablet (125.000 mg)

Coating weight (%): 5% (6.250 mg film coating / 125.000 mg core tablet)

Considering the proposed cases:

a) Tablet Diameter: 5 mm

$$A = 107.13 \text{ mm}^2$$

$$l (\text{mg/cm}^2) = 5.83$$

b) Tablet Diameter: 6 mm

$$A = 113.10 \text{ mm}^2$$

$$l (\text{mg/cm}^2) = 5.53$$

c) Tablet Diameter: 6.5 mm

$$A = 118.64 \text{ mm}^2$$

$$l (\text{mg/cm}^2) = 5.27$$

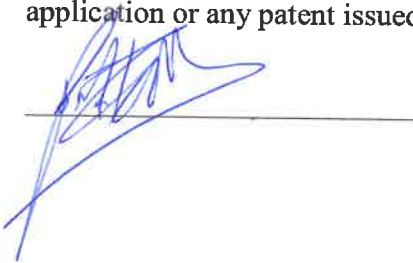
In none of these cases, the film coating is above 6 mg/cm². The “worst case” would be the lowest tablet diameter of 5 mm. As shown before, this case would have a height of approximately 4.32 mm; considering the length of a n° 0 capsule (18.44 mm). This is the

maximum height that all tablets could have (4.32 mm x 4 tablets =17.28 mm) to fit into the capsule.

CONCLUSION

According to the calculations above the film coating used in Example 1 of Guerrero is less than 6.0 mg/cm².

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



Date

3rd. February 2017

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Solicitud de patente:

Pablo MARTIN SANZ y col.

No. Solicitud.: 14/893,902

Presentada: 24 de noviembre de 2015

No. Confirmación: 6057

Art Unit: 1611

Para: FORMULACIONES ORALES PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES

Examinador: ROBINSON,
LISBETH C

DECLARACIÓN BAJO 37 CFR 1.132

Comisionario der Patentes
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Yo, BERTA FERNÁNDEZ MOLLAR, declaro lo siguiente.

Soy plenamente conocedor del campo de la presente invención. Además, he revisado y conozco perfectamente el tema de la solicitud de patente estadounidense antes indicada. He leído y entiendo las Acciones de la Oficina del 9 de septiembre de 2016 y del 23 de febrero de 2016. También he leído las citadas referencias citadas de Guerrero (US 2011/0086094) y Buhler (Kollicoat Grades, BASF, 2007).

Cálculo de la cantidad de recubrimiento descrita en Guerrero expresada en mg/cm²

En el Ejemplo 1 (tabla 2) de Guerrero, el peso de núcleos de comprimido de ácido acetilsalicílico (ASA) y el recubrimiento de comprimido se expresa en mg. Así, el porcentaje (%) de revestimiento puede calcularse fácilmente. Como las reivindicaciones de la solicitud de patente anteriormente identificada se expresan en términos de mg / cm², proporcionará un cálculo adecuado del espesor del recubrimiento en Guerrero en unidades de mg / cm².

Con el fin de calcular la cantidad de recubrimiento de película, se ha tenido en cuenta un diámetro diferente de comprimido teniendo en cuenta el tamaño de la cápsula indicada en Guerrero (cápsula N°0). La Cápsula N°0 tiene las siguientes características según la información del proveedor:

Información del tamaño:

Tamaño	000	00	0	1	2	3	4
1. Peso							
mg	163	118	96	76	61	48	38
Tolerancia (mg)	±10	±7	±6	±5	±4	±3	±3
2. Capacidad							
Volumen de la cápsula mL (aprox.)	1.34	0.91	0.68	0.50	0.37	0.30	0.21
Volumen disponible mL (aprox.)	1.18	0.82	0.59	0.43	0.33	0.26	0.18
3. Longitud de las partes de la cápsula (cuerpo y tapa)							
Cuerpo (mm)	22.20	20.22	18.44	16.61	15.27	13.59	12.19
Tolerancia (mm)	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46
Tapa (mm)	12.95	11.74	10.72	9.78	8.94	8.08	7.21
Tolerancia (mm)	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46	±0.46
4. Diámetro exterior							
Cuerpo (mm)	9.60	8.18	7.34	6.63	6.07	5.57	5.05
Tapa (mm)	9.95	8.53	7.64	6.91	6.35	5.82	5.32
5. Longitud total de la cápsula cerrada							
mm	26.10	23.30	21.70	19.40	18.00	15.90	14.30
Tolerancia (mm)	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30	±0.30

Considerando la Figura 1 en Guerrero y las dimensiones de una cápsula N° 0 (el diámetro externo de una cápsula N°0 es 7,34 mm), el rango posible del diámetro del comprimido que se ajusta en la cápsula sería de aproximadamente de 5,0-6,5 mm. Según el Ejemplo 1 de Guerrero, el recubrimiento de película en comprimido de ácido acetilsalicílico es 6,250 mg en un núcleo total de 125.000 mg (5% recubrimiento de película). Para hacer la conversión de este 5% de peso de revestimiento en unidades de mg / cm² puede usarse la siguiente fórmula:

$$\text{Peso del recubrimiento [\%]} = \frac{A [\text{mm}^2] \cdot I [\text{mg/cm}^2]}{w [\text{mg}]}$$

donde A [mm²]: superficie del comprimido. Calcular el Área del comprimido redondo es posible usando esta fórmula:

$$A = \pi \cdot (D \cdot H \cdot 0.5 \cdot D2) \text{ mm}^2$$

Asumiendo que una altura estándar para un comprimido de ø (diámetro) 6 mm es de alrededor de 3 mm, el volumen para este comprimido se puede calcular usando la siguiente fórmula:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

r = radio (mm) H = altura (mm)

$$V = \pi \cdot 32 \cdot 3 = 84.82 \text{ mm}^2$$

A partir de este volumen calculado es posible deducir la altura (H) para una tableta con un diámetro definido. Como se mencionó anteriormente, el posible rango de diámetro propuesto para los comprimidos de núcleo de ácido acetilsalicílico sería de 5,0-6,5 mm, por lo que se calculan la altura (H) y el área (A) para los siguientes casos:

a) Diámetro del comprimido: 5 mm

Cálculo de la altura (H)

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$84.82 \text{ mm}^2 = \pi \cdot 2.52 \cdot H$$

$$H = 4.32 \text{ mm}$$

Cálculo del Área (A)

$$A = \pi \cdot (D \cdot H \cdot 0.5 \cdot D2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (5 \cdot 4.32 \cdot 0.5 \cdot 52) \text{ mm}^2$$

$$A = 107.13 \text{ mm}^2$$

b) Diámetro del comprimido: 6 mm

Altura (H): 3 mm

Cálculo del Área (A)

$$A = \pi \cdot (D \cdot H \cdot 0.5 \cdot D2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (6 \cdot 3 \cdot 0.5 \cdot 62) \text{ mm}^2$$

$$A = 113.10 \text{ mm}^2$$

c) Diámetro del comprimido: 6.5 mm

Cálculo de la altura (H)

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot H$$

$$84.82 \text{ mm}^2 = \pi \cdot 3.252 \cdot H$$

$$H = 2.56 \text{ mm}$$

Cálculo del Área (A)

$$A = \pi \cdot (D \cdot H \cdot 0.5 \cdot D2) \text{ mm}^2$$

$$A = \pi \cdot (6.5 \cdot 2.56 \cdot 0.5 \cdot 6.52) \text{ mm}^2$$

$$A = 118.64 \text{ mm}^2$$

Una vez que estos parámetros se han calculado para el comprimido de rango de diámetro propuesto (5,0-6,5 mm) se puede deducir la cantidad de recubrimiento en mg / cm² (I):

$$\text{Peso del recubrimiento [\%]} = \frac{A [\text{mm}^2] \cdot I [\text{mg/cm}^2]}{w [\text{mg}]}$$

A (mm²): superficie del comprimido

W (mg): el peso del núcleo del comprimido (125.000 mg)

Peso de recubrimiento (%): 5% (6.250 mg de recubrimiento de película / 125.000 mg de núcleo del comprimido)

Considerando los casos propuestos:

a) Diámetro del comprimido: 5 mm

$$A = 107.13 \text{ mm}^2$$

$$1 (\text{mg/ cm}^2) = 5.83$$

b) Diámetro del comprimido: 6 mm

$$A = 113.10 \text{ mm}^2$$

$$1 (\text{mg/ cm}^2) = 5.53$$

c) Diámetro del comprimido: 6.5 mm

$$A = 118.64 \text{ mm}^2$$

$$1 (\text{mg/ cm}^2) = 5.27$$

En ninguno de estos casos, el revestimiento de película está por encima de 6 mg/cm^2 . El "peor caso" sería el diámetro más bajo del comprimido de 5 mm. Como se mostró anteriormente, este caso tendría una altura de aproximadamente 4,32 mm; considerando la longitud de la cápsula N°0 (18,44 mm). Esta es la altura máxima que todas las tabletas podrían tener (4,32 mm x 4 comprimidos = 17,28 mm) para ajustarse en la cápsula.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los cálculos anteriores, el recubrimiento de película utilizado en el Ejemplo 1 de Guerrero es inferior a $6,0 \text{ mg/cm}^2$.

El abajo firmante por la presente declara que todas las declaraciones hechas aquí de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información son verdaderas; Y además que estas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionales y similares así lo hacen castigable con multa o prisión, o ambos, bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que tales declaraciones falsas intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o cualquier patente expedida sobre la misma.

(firma ilegible)

3 Febrero 2017

Fecha