

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2022/0000808
	Oficio No.:	12821
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **INTAS PHARMACEUTICALS LTD.**, doy respuesta al **Oficio No. 12821**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones con las siguientes modificaciones:

- 1.1.** Se eliminan las modalidades preferentes de las reivindicaciones 2, 3, 5, 7, 16 (antigua 18), y 17 (antigua 19),
- 1.2.** Se eliminan las reivindicaciones 8 y 9 del capítulo reivindicatorio.
- 1.3.** Las reivindicaciones 3 a 7, 8 (antigua 10), 10 (antigua 12), 11 (antigua 13), 12 (antigua 14), 13 (antigua 15), 14 (antigua 16), 15 (antigua 17), 16 (antigua 18), 17 (antigua 19) y 18 (antigua 20) pasan a depender únicamente de la reivindicación 1.
- 1.4.** Se ajustan las numeraciones teniendo en cuenta las modificaciones anteriores.

Estas modificaciones cumplen con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. ARGUMENTOS CON RESPECTO A LA CLARIDAD DE LA SOLICITUD

- 2.1. El examinador considera que *“La reivindicación 2 no es clara cuando menciona el término “preferentemente”, lo cual dificulta delimitar y comprender el alcance de la invención. Se sugiere eliminar este término y definir la invención en términos de valores y rangos concretos”*.

Al respecto, el Solicitante ha eliminado el término, por lo que pide amablemente retirar la objeción.

- 2.2. El examinador informa que *“La reivindicación 4 no es clara cuando menciona que el fenofibrato no está en forma de una solución sólida o dispersión sólida pero no especifica en que forma se encuentra el fenofibrato. Se sugiere especificar en que forma se encuentra presente el fenofibrato”*.

En relación con esta objeción, el Solicitante desea indicar que la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad permite el uso de disclaimers según el numeral 5.6.7. De este modo, el Solicitante excluye características técnicas para definir con mayor claridad la materia a proteger, por lo que pide amablemente se retire la objeción.

- 2.3. El examinador indica que *“La reivindicación 5 no es clara cuando menciona que la capa de fenofibrato “está exenta de uno o más excipientes o portadores con un punto de fusión inferior a 75 °C, preferentemente inferior a 80 °C, más preferentemente inferior a 90 °C, incluso más preferentemente inferior a 100 °C”. Se indica al solicitante que una composición farmacéutica se debe definir por lo que comprende y no por lo que no comprende. Adicionalmente no define con claridad cuáles son dichos excipientes. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes”*.

Nuevamente, el Solicitante indica que la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad permite el uso de disclaimers según el numeral 5.6.7. De este modo,

la presente modalidad excluye características técnicas para definir con mayor claridad la materia a proteger. Adicionalmente, una persona con conocimiento medio en el estado del arte podría entender perfectamente el alcance de la reivindicación, de modo que el Solicitante pide amablemente el retiro de la objeción.

- 2.4.** El examinador informa que *“las reivindicaciones 7 a 11 y 13 se refieren únicamente a un valor del perfil de disolución el cual es un resultado a alcanzar y no definen al producto o método, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Igual observación aplica para la reivindicación 15 que define la composición farmacéutica en términos de la concentración máxima, la reivindicación 16 que define la composición farmacéutica en términos del tiempo máximo, la reivindicación 17 que define la composición farmacéutica en términos del área bajo la curva y las reivindicaciones 18 y 19 que definen la composición farmacéutica en términos del nivel de impurezas. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto”*.

En relación con la presente, la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad menciona en el numeral 4.3.12. que los resultados a alcanzar pueden incluirse en una reivindicación siempre y cuando esta esté correctamente caracterizada. En este sentido, las reivindicaciones objetadas bien dependen de la reivindicación 1, que está completamente caracterizada, o están completamente caracterizadas por sí mismas. Por lo tanto, el Solicitante pide amablemente se retire la objeción.

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado *“Combinational therapy of Rosuvastatin calcium and Fenofibrate as bilayer tablet: a potential approach to control hypolipidaemia”* (Kumar L et al International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research), el documento titulado *“Fenofibrate pharmaceutical composition having high bioavailability and method for preparing it”* (US6074670) y el documento titulado *“Antilipidemic pharmaceutical compositions and process for preparation thereof”* (WO2008075320) de ahora en adelante conocidos como D1, D2 y D3.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA NOVEDAD Y EL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

4.1. La reivindicación 1 reclama:

“Una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, en concreto una capa de fenofibrato y una capa de rosuvastatina, y donde la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente.”

4.2. La reivindicación 9 reclama:

“Una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el fenofibrato o la sal farmacéuticamente aceptable de este y la rosuvastatina o la sal farmacéuticamente aceptable de esta están presentes en capas separadas, concretamente una capa de fenofibrato y una capa de rosuvastatina, y donde la capa de fenofibrato comprende fenofibrato micronizado y donde el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina, respectivamente, donde la disolución de fenofibrato después de 60 minutos a partir de la composición multicapa que comprende la combinación de dosis fija es al menos un 20 % superior en comparación con la composición que comprende la monocapa de rosuvastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

cuando se mide en un aparato de disolución de tipo II USP, utilizando 1000 mL de laurilsulfato de sodio 0.05 M en agua como medio de disolución a 37 °C y agitando a 50 revoluciones por minuto.”

- 4.3. Con respecto a la **novedad de la reivindicación 1**, el Solicitante desea indicar que D1 describe directa e inequívocamente un comprimido bicapa compuesto por rosuvastatina y fenofibrato, en el que el fenofibrato se libera inmediatamente y **la rosuvastatina se libera de forma sostenida**.
- 4.4. Esto se confirma en varios puntos de D1, como se destaca a continuación:
- **Resumen (primera oración):** “La presente investigación estudió un nuevo comprimido bicapa con **liberación prolongada de rosuvastatina cálcica** (RSTCa) y **liberación inmediata de fenofibrato** (FB) en diferentes polímeros mediante técnicas de granulación húmeda”.
 - **Resumen (décima oración):** “Un estudio in vitro demostró que la formulación optimizada de comprimidos bicapa **liberó una dosis inmediata de FB** y posteriormente una **liberación sostenida de RSTCa** durante más de doce horas”.
 - **Página 414, primer párrafo izquierdo:** “Se espera que la formulación de capa **sostenida de RSTCa** reduzca la exposición frecuente de la dosis al tracto gastrointestinal superior y, por lo tanto, facilite una distribución adecuada al hígado en lugar del músculo esquelético, lo que mejora la adherencia del paciente y mantiene la acción terapéutica”.
 - **Página 414, segundo párrafo izquierdo:** “Nosotros (es decir, los investigadores de D1) hemos propuesto un comprimido bicapa, en el que una capa está formulada para obtener una **liberación inmediata del fármaco**, con el objetivo de alcanzar una alta concentración sérica en un corto período de tiempo. La **segunda capa es una matriz hidrófila de liberación controlada**, diseñada para mantener un nivel plasmático efectivo durante un período prolongado.”
 - **Página 416, segundo párrafo izquierdo:** “Se seleccionaron formulaciones optimizadas de **RSTCa de liberación sostenida** (Ensayo 5) y **FB de liberación inmediata** (Ensayo 4) y se prepararon los comprimidos bicapa finales según la siguiente fórmula (Tabla 4.6). Los comprimidos bicapa finales se comprimieron como una sola capa para RSTCa y como una segunda capa para FB utilizando un punzón redondo de 19,8 x 8,7 mm en una máquina de compresión de comprimidos de 27 estaciones (Cadmach, India) (Tabla 3).”

- **Página 425, último párrafo a la derecha:** “Los datos de disolución revelaron que el ensayo 4 de FB y el ensayo 5 de RSTCa mostraron una **liberación del fármaco deseable para la liberación inmediata y sostenida, respectivamente**”.
 - **Página 427, Conclusión:** “**El objetivo principal (del ensayo D1) fue minimizar la tasa de extracción hepática de RSTCa controlando la liberación del fármaco de la forma farmacéutica**”.
 - **Página 427, Conclusión:** “Además, se concluyó que, mediante la aplicación de la técnica de optimización, se puede obtener una formulación optimizada **con liberación IR/SR de FB y RSTCa**, respectivamente. Un estudio in vitro demostró que la **formulación optimizada de comprimidos bicapa liberó una dosis inmediata de FB y posteriormente una liberación sostenida de RSTCa durante más de doce horas**.”
- 4.5.** En resumen, el documento D1 se refiere a **composiciones de comprimidos bicapa, donde el fenofibrato se libera inmediatamente y la rosuvastatina se libera de forma sostenida/prolongada**. Como se mencionó anteriormente, el documento D1 utiliza los mismos términos (“inmediata” y “sostenida”) para distinguir claramente entre los dos modos de liberación.
- 4.6.** Por el contrario, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato, en donde el fenofibrato y la rosuvastatina están en capas separadas, y en donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado, y **en donde tanto el fenofibrato como la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente**.
- 4.7.** Se comparan los perfiles de disolución de rosuvastatina para los comprimidos bicapa de D1 (Ensayo 1 y Ensayo 2) con el perfil de disolución de rosuvastatina de una composición farmacéutica multicapa (formulaciones 4a a 4c) de acuerdo con la presente invención bajo las mismas condiciones de disolución.
- 4.8.** **Tabla 1: Comprimido bicapa divulgado en D1 (Tabla 3, Página 420):**

N.º de serie	Composición	Grado	Ensayo 1	Ensayo 2
Composición de la parte FB			(mg/tableta)	(mg/tableta)
1	FB (micronizado)	BP	162.43	162.43
2	Lactosa	IP	81.68	81.68
3	Celulosa microcristalina	USP	58.80	58.80
4	Glicolato de almidón sódico	IP	7.70	7.70
5	Croscarmelosa sódica	IP	15.60	15.60
6	Lauril sulfato de sodio	IP	3.84	3.84
7	Polisorabato 80	IP	5.00	5.00
8	Povidona K-30	IP	7.70	7.70
9	Alcohol isopropílico	BP	0.2 ml	0.2 ml
10	Dióxido de silicio coloidal	IP	2.00	2.00
11	Estearato de magnesio	IP	5.25	5.25
Peso promedio (mg)			350.00	350.00
Composición de la parte RSTCa				
1	RSTCa	IP	21.90	21.90
2	Lactosa	IP	24.18	14.18
3	Celulosa microcristalina 101 Avicel	USP	14.18	14.18
4	Hipromelosa K-4M	USP	90.00	100.00
5	Fosfato cálcico tribásico	USP	30.00	30.00
6	Color amarillo sol (Lake)	IH	0.35	0.35
7	Povidona K30	USP	8.00	8.00
8	Butilhidroxitolueno	IP	0.04	0.04
9	Alcohol isopropílico	BP	0.08 ml	0.09 ml
10	Talco	IP	4.00	4.00
11	Dióxido de silicio coloidal	IP	4.00	4.00
12	Color amarillo sol (Lake)	IH	0.35	0.35
13	Estearato de magnesio	IP	3.30	3.30
Peso promedio (mg)			200.00	200.00

4.9. Tabla 2: Perfil de disolución de Rosuvastatina del comprimido bicapa de la Tabla 1 divulgado en D1

Condiciones experimentales para las mediciones del perfil de Rosuvastatina:

- 0.05 M Tampón Citrato de Sodio pH 6.6 ± 0.05
- Aparato II (paleta)
- Volumen = 900 ml
- 50 rpm
- Temperatura = 37 °C

- N = 6 tabletas

Medio	Ensayo 1				Ensayo 2			
	0.05 M Tampón Citrato de Sodio pH 6.6 ± 0.05				0.05 M Tampón Citrato de Sodio pH 6.6 ± 0.05			
Puntos de tiempo	Promedio	Mínimo	Máximo	% RSD	Promedio	Mínimo	Máximo	% RSD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1	1	2	23.38	1	1	2	13.29
10	3	3	3	7.50	3	3	3	10.26
15	4	4	5	8.28	4	4	5	12.79
20	6	5	6	4.76	6	5	6	10.82
30	8	7	9	5.79	8	7	9	10.11
45	11	10	12	5.80	11	9	12	8.82
60	14	12	14	5.02	13	12	15	8.33

4.10. Tabla 3: Composición farmacéutica multicapa de la presente invención (Ejemplo 4a a 4c):

Concentración	5/160 mg	10/160 mg	20/160 mg
Capa 1 Capa de fenofibrato	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c
Fenofibrato Ph. Eur.	160	160	160
Lactosa monohidratada	138	138	138
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	205.3	205.3	205.3
Croscarmelosa de sodio	21	21	21
Crospovidona	11	11	11
Óxido férrico rojo	1.5	1.5	1.5
Laurilsulfato de sodio	5.7	5.7	5.7
Povidona K30	40	40	40
Agua purificada**	c.s.	c.s.	c.s.
Alcohol isopropílico**	c.s.	c.s.	c.s.
Lactosa anhidra	92	92	92
Crospovidona	8	8	8
Croscarmelosa de sodio	7	7	7
Sílice coloidal anhidra	3.5	3.5	3.5
Estearilfumarato de sodio	7	7	7
Peso total de la Capa 1 (mg)	700	700	700

Capa 2 Capa de rosuvastatina			
Rosuvastatina de calcio Ph. Eur.	5.21	10.42	20.84
Lactosa anhidra	210	204.79	194.37
Celulosa microcristalina (Avicel PH112)	129.29	129.29	129.29
Celulosa microcristalina (Avicel PH113)	50	50	50
Crospovidona	16	16	16
Óxido de magnesio ligero	4	4	4
Estearato de magnesio	5.5	5.5	5.5
Peso total de la Capa 2 (mg)	420	420	420
Peso total de las Capas 1+2 (mg)	1120	1120	1120
Recubrimiento con película			
Opadry II 39K565030 Pardo	33.6	---	---
Opadry II 39K565027 Pardo	---	33.6	---
Opadry II 39K540032 Rosa	---	---	33.6
Alcohol isopropílico**	c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano**	c.s.	c.s.	c.s.
Peso total del comprimido recubierto con película	1153.6	1153.6	1153.6

4.11. Tabla 4: Datos de disolución de Rosuvastatina de la presente invención (Ejemplo 4a a 4c)

Condiciones experimentales para las mediciones del perfil de Rosuvastatina:

- 0.05 M Tampón Citrato de Sodio pH 6.6 ± 0.05
- Aparato II (paleta)
- Volumen = 900 ml
- 50 rpm
- Temperatura = 37 °C
- N = 6 tabletas

	Ejemplo 4a				Ejemplo 4b				Ejemplo 4c			
	0.05 M Tampón Citrato de Sodio				0.05 M Tampón Citrato de Sodio				0.05 M Tampón Citrato de Sodio			
Puntos de tiempo	Promedio	Mínimo	Máximo	% RSD	Promedio	Mínimo	Máximo	% RSD	Promedio	Mínimo	Máximo	% RSD
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	99	94	104	4.28	90	76	100	10.56	94	82	97	6.10
	101	97	104	3.1	98	90	102	4.19	96	93	98	1.92
	102	99	104	2.28	101	95	104	3.08	97	96	98	1.19
	102	99	104	1.96	102	100	104	1.49	97	96	98	0.95
	103	99	105	1.92	103	102	104	0.64	97	96	98	0.85
	103	100	105	1.76	104	102	105	0.75	97	96	99	0.86
	103	100	105	1.68	104	102	105	0.77	97	97	99	0.80

4.12. Análisis del perfil de disolución de rosuvastatina de la formulación D1 y la presente invención:

- De la Tabla 2 se desprende claramente que los comprimidos bicapa de D1 (Ensayo 1 y Ensayo 2) proporcionan una liberación sostenida de rosuvastatina, ya que **el 4 % p/p de rosuvastatina se disolvió a los 15 min y solo el 11 % p/p después de 45 min.**
- Por el contrario, la Tabla 4 muestra que la **rosuvastatina de una composición farmacéutica multicapa según la presente invención se disuelve completamente solo después de 15 minutos**, lo que confirma que la capa de rosuvastatina es una composición de liberación inmediata.
- Además, el fenofibrato utilizado en D1 se presenta en forma micronizada, como se menciona con el término “micronizado” en la Tabla 3. Sin embargo, cabe destacar que **D1 no divulga ninguna PSD para el fenofibrato micronizado ni aparece ninguna otra referencia a “fenofibrato micronizado” en el documento.**
- Por lo anterior, se debe tener en cuenta que la materia definida en la reivindicación 1 de la presente solicitud es nueva con respecto al documento D1.

4.13. En relación al **nivel inventivo** de la solicitud, el Solicitante reitera que D1 describe directa e inequívocamente un comprimido bicapa compuesto por rosuvastatina y fenofibrato, en el que el fenofibrato se libera inmediatamente y **la rosuvastatina se libera de forma sostenida.** De modo que, dicho documento se refiere a **composiciones de comprimidos bicapa, donde el fenofibrato se libera inmediatamente y la rosuvastatina se libera de forma sostenida/prolongada** (como se puede evidenciar en el resumen, primera y décima oración; página 414, primer y segundo párrafo izquierdo; página 416, segundo párrafo izquierdo; página 425, último párrafo a la derecha; y página 427, conclusión de D1). Lo anterior también se menciona en el numeral 4.4 del presente documento.

- 4.14. Mientras tanto, la presente solicitud está dirigida a una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de rosuvastatina y fenofibrato, en donde el fenofibrato y la rosuvastatina están en capas separadas, y en donde el fenofibrato es fenofibrato micronizado, y en donde tanto el fenofibrato como la rosuvastatina se liberan inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina respectivamente.
- 4.15. En este sentido, se hace referencia a la comparación de los perfiles de disolución de rosuvastatina para los comprimidos bicapa de D1 (Ensayo 1 y Ensayo 2) con el perfil de disolución de rosuvastatina de una composición farmacéutica multicapa (formulaciones 4a a 4c) de acuerdo con la presente invención bajo las mismas condiciones de disolución, tal como se indica en los numerales 4.7 a 4.10, Tablas 1 a 4 de este documento.
- 4.16. Análisis del perfil de disolución de rosuvastatina de la formulación D1 y la presente invención:
- De la Tabla 2 se desprende claramente que los comprimidos bicapa de D1 (Ensayo 1 y Ensayo 2) proporcionan una liberación sostenida de rosuvastatina, ya que **el 4 % p/p de rosuvastatina se disolvió a los 15 min y solo el 11 % p/p después de 45 min.**
 - Por el contrario, la Tabla 4 muestra que la **rosuvastatina de una composición farmacéutica multicapa según la presente invención se disuelve completamente solo después de 15 minutos**, lo que confirma que la capa de rosuvastatina es una composición de liberación inmediata.
 - Además, el fenofibrato utilizado en D1 se presenta en forma micronizada, como se menciona con el término “micronizado” en la Tabla 3. Sin embargo, cabe destacar que **D1 no divulga ninguna PSD para el fenofibrato micronizado ni aparece ninguna otra referencia a “fenofibrato micronizado” en el documento.**
 - Por tanto, la materia definida en la presente solicitud es inventiva con respecto al documento D1.

- 4.17. Con respecto al documento **D2**, este describe una composición de fenofibrato de liberación inmediata que comprende: (a) un vehículo hidrosoluble inerte recubierto con al menos una capa que contiene fenofibrato en forma micronizada con un tamaño inferior a 20 μm , un polímero hidrófilo y, opcionalmente, un tensioactivo; dicho polímero hidrófilo constituye al menos el 20 % en peso de (a); y (b) opcionalmente una o varias fases o capas externas.
- 4.18. El ejemplo 1 de D2 describe la micronización de fenofibrato, polivinilpirrolidona, lactosa monohidrato y laurilsulfato de sodio. El laurilsulfato de sodio se disuelve en agua y el fenofibrato micronizado se suspende en la mezcla obtenida. Se añade PVP, continuando la agitación hasta su disolución. Por separado, la lactosa se suspende en un granulador de lecho fluidizado de aire. La suspensión de fenofibrato se pulveriza sobre la lactosa. **La preparación de los gránulos de fenofibrato se realiza mediante el recubrimiento de la capa de fármaco.**
- 4.19. Por el contrario, en la presente invención **la preparación de los gránulos de fenofibrato se realiza mediante el proceso de granulación húmeda mencionado en el Ejemplo 3 del proceso de fabricación.**
- 4.20. Además, ***no se menciona ningún ejemplo ni se justifica la combinación de dosis fija de fenofibrato con rosuvastatina.***
- 4.21. Por otro lado, el término “micronización” es bien conocido en el campo de la tecnología farmacéutica y describe, en términos generales, una técnica para reducir el diámetro promedio de partícula de un API al rango micrométrico o inferior para mejorar su solubilidad y biodisponibilidad. En particular, el término “fenofibrato micronizado”, tal como se utiliza en la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente, tiene un significado claro en la técnica y designa fenofibrato con un diámetro de partícula inferior a 20 μm .
- 4.22. Por lo tanto, la presente invención es claramente diferente y ofrece una mayor utilidad industrial en comparación con el documento D2.

- 4.23.** El documento **D3** se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica oral que comprende fenofibrato solo o en combinación con al menos otro agente antilipídémico.

“Un proceso para preparar una composición farmacéutica oral que comprende fenofibrato y al menos otro agente antilipídémico, donde el proceso comprende los siguientes pasos:

- (i) Preparar una solución que comprende fenofibrato, un surfactante y un polímero hidrófilo;*
- (ii) Homogeneizar la solución del paso (i) con uno o más disolventes;*
- (iii) Rocíar la solución homogeneizada del paso (ii) sobre uno o más vehículos inertes;*
- (iv) Secar los gránulos del paso (iii) y mezclarlos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;*
- (v) Combinar el material del paso (iv) con al menos otro agente antilipídémico y, opcionalmente, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y*
- (vi) Comprimir la mezcla del paso (v) en comprimidos o envasar en cápsulas.”*
(Reivindicación 1 de D3)

- 4.24.** Según la cita, los comprimidos obtenidos en el paso (VI) del proceso mencionado pueden ser **monolíticos, bicapa o multicapa** (página 12, líneas 24-25 de D3). Los agentes antilipídémicos distintos del fenofibrato incluyen inhibidores de la absorción del colesterol, agentes modificadores del colesterol, antagonistas de la angiotensina I y antiácidos biliares (página 6, líneas 27 a página 7, línea 2; página 9, líneas 24-26; reivindicación 3 de D3). Como ejemplos específicos de agentes modificadores del colesterol, se mencionan estatinas seleccionadas entre simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, lovastatina, dalvastatina, fludostatina, rosuvastatina, atorvastatina y dihidrocompactina (página 7, líneas 5-7 de D3).

- 4.25.** El ejemplo 11 del documento D3 enseña la preparación de comprimidos recubiertos que comprenden fenofibrato y rosuvastatina. Para ello, los gránulos de fenofibrato obtenidos en el Ejemplo 1 (“Gránulos”) y los gránulos de rosuvastatina obtenidos en el Ejemplo 2 (“Gránulos V”) se comprimen utilizando una herramienta específica para obtener un comprimido bicapa. Este comprimido bicapa se recubre posteriormente con una

composición de recubrimiento que comprende hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 400 y agua purificada (página 22, líneas 5-8, en combinación con la página 15, líneas 6-19, página 19, líneas 1-12 y página 20, líneas 13-14 de D3). No se divulgan los datos farmacocinéticos de los comprimidos recubiertos del Ejemplo 11.

4.26. El comprimido bicapa producido en el Ejemplo 11 del documento D3 representa una composición farmacéutica multicapa que comprende una combinación de dosis fija de fenofibrato y una sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina, y que contiene el fenofibrato y la sal farmacéuticamente aceptable de rosuvastatina en capas separadas, sin embargo, el comprimido bicapa del estado del arte ***no cumple las características de la capa de fenofibrato, que comprende fenofibrato micronizado. Además, D3 no describe que el fenofibrato y la rosuvastatina se liberan inmediatamente de las capas de fenofibrato y de rosuvastatina, respectivamente, como se reivindica en la presente solicitud de patente*** (véase la reivindicación 1 de la presente solicitud).

4.27. El comprimido bicapa producido en el Ejemplo 11 del documento D3 utiliza gránulos de fenofibrato obtenidos en el Ejemplo 1. Según el Ejemplo 1, los gránulos de fenofibrato se preparan mediante un proceso que comprende los siguientes pasos:

- 1) Disolver fenofibrato, polivinilpirrolidona y laurilsulfato de sodio en agua y agitar hasta obtener una solución transparente;
- 2) A la solución del paso 1, añadir una mezcla de acetona:diclorometano (proporción 70:30) con agitación continua durante 45 minutos;
- 3) Rociar la solución del paso 2 sobre una mezcla de almidón pregelatinizado y lactosa, para formar gránulos de fenofibrato; y 4) Tamizar y mezclar los gránulos secos del paso 3 con polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, para obtener una mezcla de granulado de fenofibrato.

4.28. Considerando que la preparación de los gránulos de fenofibrato del Ejemplo 1 incluye necesariamente ***la disolución del fenofibrato (junto con polivinilpirrolidona y laurilsulfato de sodio) en agua y su agitación para obtener una solución transparente***, el experto en la materia comprenderá fácilmente que, en la capa de fenofibrato de la técnica anterior, ***el fenofibrato se presenta en forma de solución***

sólida. Sin embargo, la capa de fenofibrato de la presente invención no se prepara mediante solución sólida ni mediante ninguna etapa de disolución del fenofibrato en solución.

- 4.29.** En D3 no se indica que la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina del comprimido bicapa liberen el fármaco inmediatamente de la capa de fenofibrato y la capa de rosuvastatina.
- 4.30.** En particular, el estudio de bioequivalencia in vivo y los datos presentados en la Tabla 1 del documento D3 se refieren a un comprimido bicapa compuesto por fenofibrato y atorvastatina. No existen datos farmacocinéticos relacionados con el comprimido bicapa de rosuvastatina y fenofibrato.
- 4.31.** Por lo tanto, teniendo en cuenta que ni D1, D2 o D3, juntos o por separado logran cubrir la materia definida en las reivindicaciones modificadas de la presente invención, esta presenta nivel inventivo en relación con los documentos del estado del arte. En conjunto, la materia de las reivindicaciones 1 a 18 no resulta evidente para el experto en la materia, por lo que se le pide al Examinador retirar la objeción y otorgar el derecho al Solicitante.

5. ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones; y
- Comprobante de pago de tasa por modificación.

6. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que la solicitud es clara, concisa, novedosa e inventiva, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

7. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

CXP