

3424

BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-002774-00011-0000

Fecha: 2008-02-18 12:42:15 Dep: 2020 NULCREACION
Tra: 11 PATENTILLI Lve: 579 FASENACIONAL
Act: 444 RESPILSJARLQUE Folios: 16

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"FORMULACIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN INHIBIDOR DE BOMBA
DE PROTÓN Y ANTIÁCIDOS".-Clase A61K 9/26.-Expediente número 04-002.774.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 21 de Noviembre de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 3321 en contra del requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO:**

Antes de presentar los argumentos técnico que permiten demostrar la patentabilidad de las composiciones en forma de tableta reveladas en la invención bajo discusión, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar la reivindicación 1 actualmente presentada, con el fin de incluir en ella la materia de las reivindicaciones 7 (parcialmente), 8 y 11, delimitando por lo tanto el tamaño de partícula y la naturaleza del polímero del recubrimiento de barrera, de acuerdo con las realizaciones preferidas contenidas específicamente en dichas reivindicaciones dependientes, para de esta forma diferenciar el objeto de la presente solicitud de manera aún más clara de las enseñanzas del estado de la técnica, así como también con el propósito de que dichas características limitadas sean tenidas en cuenta en el momento de evaluar nuevamente el Nivel Inventivo de la solicitud.

De conformidad con lo anterior, la nueva reivindicación 1 deberá leerse de ahora en adelante tal como sigue:

235

"1. Tableta de multipartícula que se desintegra en la boca y que contiene:

- i) Un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazole, en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera que proteja el recubrimiento entérico de la disolución y/o desintegración durante el transporte de los microgránulos al intestino delgado;
- ii) Al menos un antiácido en forma de gránulos, y
- iii) Una mezcla de excipientes que comprenden al menos un agente desintegrador, un agente diluyente y un lubricante;

en donde el recubrimiento de barrera es una película protectora de base copolímero metacrílico que comprende un copolímero de metacrilato de butilo/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1); y el tamaño de partícula de los microgránulos con recubrimiento entérico está en un rango entre 100 y 800 micrones".

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar al señor Examinador que la reivindicación 7 del capítulo reivindicatorio ahora modificado, hace referencia únicamente al rango preferido de tamaño de partícula de los microgránulos con recubrimiento entérico.

De igual forma, dada la inclusión de la materia de las reivindicaciones 8 y 11 en la nueva reivindicación 1, se han reenumerado las reivindicaciones 9 y 10 actualmente presentadas como nuevas reivindicaciones 8 y 9, las reivindicaciones 12 a 35 actualmente presentadas como nuevas reivindicaciones 10 a 33 y se han corregido sus dependencias de conformidad con la nueva numeración propuesta.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna forma el alcance y contenido de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a claras limitaciones sobre la materia revelada que tienen un sustento adecuado en la solicitud como fue inicialmente radicada, realizadas con el propósito de delimitar en forma más clara el alcance de la invención, y de esta manera diferenciarla aún más de las enseñanzas del estado de la técnica.

4. **NIVEL INVENTIVO:**

Ahora bien, de conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. **3321**, el señor Examinador ha manifestado que la solicitud bajo estudio, tal como se encuentra actualmente presentada, carece de Nivel Inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO 9725066 (D1)** y **US 6106861 (D2)**, toda vez que:

- (i) *"La solicitud WO 9725066 enseña composiciones farmacéuticas orales en forma de multiparticulados que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y uno o más agentes antiácidos. El compuesto inhibidor de la bomba de protones es protegido por*

una cubierta entérica y una sobrecapa, y el antiácido es formado en gránulos. La sobrecapa es hecha de derivados de celulosa o acetato de polivinilo y se usa para proteger la cubierta entérica. La única diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que no se dice de manera expresa que las composiciones se desintegran en la boca";

- (ii) "US 6106861 enseña una tableta multiparticulada que se desintegra en la boca en donde el principio activo se cubre con una capa de metacrilatos o derivados de celulosa; la tableta contiene también un diluyente como manitol, solbitol o maltitol; un agente desintegrante como polivinilpirrolidona y saborizantes, endulzantes y lubricantes"; y
- (iii) "Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar composiciones multiparticuladas que se desintegran en la boca que contienen un inhibidor de la bomba de protones y un antiácido, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D1, y adaptarlas a las enseñadas en D2, sin hacer un esfuerzo intelectual adicional, puesto que dicho documentos ya enseñaban a cubrir los microgránulos del principio activo con el fin de protegerlo de las condiciones del tracto digestivo superior. Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de las composiciones que se reivindican en comparación con las del estado de la técnica" (resaltado fuera de texto).

Antes de presentar los argumentos técnicos que permiten demostrar la falta de validez de las enseñanzas de los documentos citados para desvirtuar la Altura Inventiva de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador inicialmente a los antecedentes técnicos sobre los cuales se fundamenta el objeto revelado por el solicitante, junto con el problema técnico que ha sido efectivamente solucionado gracias a las tabletas de multipartícula descritas en la invención.

En primer lugar, es necesario señalar que la presente solicitud se relaciona con una tableta de multipartículas que se desintegra en la boca que contiene un PPI (inhibidor de la bomba de protones susceptible a ácido) en la forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico y al menos un antiácido en la forma de gránulos y una mezcla de excipientes que comprende al menos un agente desintegrante, un agente diluyente y un lubricante.

En este sentido, en la descripción se ha mencionado en forma suficiente que es bien sabido que los inhibidores de bomba de protones del tipo benzamidazol deben ser protegidos con un polímetro gastro-resistente (capa de recubrimiento entérico). Sin embargo, también se ha determinado que las películas entéricas no muestran flexibilidad, de forma que el esfuerzo de compresión puede hacer ceder y romper la película. Por lo tanto, es necesario usar una técnica de tableteado que soporte el esfuerzo de compresión y mantenga la resistencia al ácido de la formulación después de la compresión de los pellets, tecnología de formulación que ya ha sido descrita en publicaciones tales como el documento WO 96/01623.

127
237

Ahora bien, en el caso de las tabletas orales de multipartículas desintegrables, se ha encontrado que también es necesario evitar la degradación de la película de recubrimiento entérico por penetración de la saliva en la película, ya que esto provoca altos problemas estabilidad. Así mismo, se ha encontrado que después de la desintegración de la tableta en la boca y su tragado, los agentes antiácidos hacen que el pH del contenido gástrico se eleve a un valor suficiente como para provocar la solubilización del recubrimiento de la capa entérica.

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, la presente invención provee una capa de barrera para cubrir la película de recubrimiento entérico.

En este sentido, y de acuerdo con las enseñanzas contenidas en la memoria descriptiva de la invención, la tableta de acuerdo con la presente solicitud presenta un recubrimiento de barrera, el cual protege al recubrimiento entérico de la posible disolución y desintegración durante el transporte de los microgránulos hacia el intestino delgado. **Por lo tanto, la presente invención soluciona el problema de la posible disolución de la capa de recubrimiento entérico, el cual surge si el recubrimiento entérico está en contacto, durante un periodo largo de tiempo, con un fluido que tenga un pH elevado.**

Tal como se señaló en la descripción, dicho problema se presenta cuando una tableta que comprende gránulos con PPI en capa de recubrimiento entérico se disuelve en la boca junto con al menos un antiácido, ya que éste antiácido eleva el pH de la saliva. Este pH elevado podría, tal como se mencionó anteriormente, afectar el recubrimiento entérico de tal forma que la capa comenzara a disolverse y desintegrarse, lo que significaría que el PPI no llegaría en forma intacta desde la boca hasta el intestino delgado, dado que el PPI comprendido en las partículas sería destruido por el penetrante jugo gástrico del ambiente estomacal.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es solucionar el problema de la disolución de la cubierta entérica que protege un inhibidor de bomba de protones susceptible a ácido, que ocurre cuando dicha cubierta entérica es rodeada de un fluido que contiene antiácidos, los cuales pueden elevar el pH de los fluidos del tracto digestivo superior, como por ejemplo la saliva, protegiendo la cubierta entérica con una capa barrera. Esta capa barrera asegurará que el PPI recubierto entericamente llegará al intestino delgado de manera intacta.

Por su parte, el propósito de las capas de recubrimiento descritas en D1 "es prevenir la potencial aglomeración, para proteger adicionalmente la capa de recubrimiento entérico, respecto del agrietamiento durante el proceso de compresión y mejorar el proceso de tableteado" (ver página 18, línea 12 a página 19 línea 2, especialmente en las líneas 26 a 28 de la página 18). De lo anterior, es completamente claro que el propósito de la capa de recubrimiento de D1 es totalmente diferente al propósito del recubrimiento de barrera de la presente invención, siendo éste un hecho de la mayor importancia a la hora de evaluar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, toda vez que esta diferencia en los objetivos a alcanzar se ve reflejada en la absoluta falta de información técnica en D1 que permita, a una persona versada en la materia, llegar en forma obvia al resultado expuesto en la invención.

En efecto, tal como se ha señalado en la descripción de la solicitud bajo estudio, el documento "WO 97/25066 revela una forma de dosis en tableta múltiple, oral que comprende un inhibidor de bomba de protón susceptible al ácido y uno o más agentes antiácidos o un alginato en una formulación combinada fija, en donde el inhibidor de bomba de protón está en forma de unidades en capas individuales con recubrimiento entérico. Las unidades también pueden comprender una capa separadora opcional entre el inhibidor de bomba de protón y el recubrimiento entérico. El agente antiácido es por ejemplo una mezcla de hidróxido de magnesio y carbonato de calcio o una mezcla de hidróxido de aluminio y carbonato de calcio. La capa de recubrimiento entérico que cubre las unidades individuales de dicho inhibidor de bomba de protón susceptible, tiene propiedades tales que la compresión de las unidades a tabletas no afecta significativamente la resistencia al ácido de las unidades en capas individuales de recubrimiento entérico" en otras palabras, D1 soluciona el problema de la preparación de formas de dosificación tableteadas de unidades múltiples que comprenden un PPI recubierto entéricamente y uno o más agentes antiácidos o alginatos sin destruir la capa de recubrimiento entérico durante la compresión en el proceso de obtención de una tableta.

De acuerdo con lo anterior, es claro que tanto el propósito como los requerimientos técnicos de las capas de D1 y de la barrera de recubrimiento de la presente invención son diferentes tanto en su naturaleza como en su finalidad, y por esta razón, es evidente que no exista dentro de las enseñanzas del documento D1 ninguna mención que pudiera dirigir la atención de una persona versada en la materia al problema solucionado en la solicitud bajo estudio y mucho menos, que pudiera proporcionar alguna pista o sugerencia acerca de cómo solucionar dicho problema.

Adicionalmente, es importante resaltar que los polímeros sugeridos en la referencia citada como D1 utilizados para la capa de sobre-recubrimiento son polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (ver página 18, líneas 20 a 23 de D1), es decir, son materiales completamente diferentes al copolímero metacrílico que comprende un copolímero de metacrilato de butilo/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1) que conforma la barrera de recubrimiento tal como ha sido enseñado por el solicitante.

En consecuencia, el hecho de que los polímeros sugeridos en D1 sean diferentes a los copolímeros sugeridos en la presente invención demuestra que en los dos casos la determinación y selección de tales materiales obedece a propósitos técnicos diferentes, es decir, a la necesidad de encontrar una solución satisfactoria para problemas técnicos diferentes.

De conformidad con lo anterior, es claro que a la persona versada en la materia no se le ha proporcionado ningún tipo de incentivo en las enseñanzas de D1 para reemplazar las capas de sobre-recubrimiento de dicha referencia por una barrera de recubrimiento como la revelada en la presente solicitud, toda vez que la finalidad del recubrimiento es completamente diferente. Del mismo modo, no existe ningún incentivo para seleccionar precisamente un copolímero de metacrilato de butilo/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1), tal como ha sido enseñado en la invención bajo estudio, a partir de los diferentes materiales revelados en D1 como *adecuados para las capas de sobre-recubrimiento allí descritas.*

Por lo tanto, es claro que la tableta multiparticulada de la presente solicitud, tal como ha sido definida en la nueva reivindicación 1, presenta diferencias técnicas fundamentales frente a la materia enseñada en D1 que no podrían resultar obvias para una persona versada en la materia que tomara como base la información descrita en dicho documento, por lo cual es posible afirmar el objeto de la presente invención si posee el Nivel Inventivo requerido frente a las enseñanzas de D1, cumpliendo así con el requisito exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

Por su parte, el documento US 6106861 (D2) enseña una tableta multipartícula que se desintegra rápidamente, que comprende excipientes y un principio activo en forma de microcristales cubiertos con un agente de recubrimiento, cuyo objetivo es superar el problema de tener tabletas microparticuladas con una textura que produce una sensación arenosa y pastosa (ver líneas 16 a 23 de la columna 1 de D2).

En este sentido, el problema arriba mencionado es solucionado en D2 utilizando un excipiente que comprende 3 - 5 % en peso de por lo menos un agente de desintegración y 40 - 90 % en peso de al menos un diluyente soluble con propiedades de unión que consista en un poliol. De acuerdo con D2, una "tableta definitiva", se caracteriza porque "...por una parte, en medio ácido, cuyo pH es menor a 5, la cantidad de principio activo que se disuelve, después de la disgregación del comprimido, en 5 a 20 minutos a partir de los microcristales recubiertos es igual a por lo menos 80% y preferentemente a por lo menos 100% de la cantidad de principio activo que se disuelve en el mismo plazo después de disgregación a partir de un comprimido que permite la liberación inmediata del principio activo constituido por unos microcristales pero en el cual dichos microcristales no están recubiertos...".

Finalmente, vale la pena mencionar que en D2 se menciona claramente un grupo de sustancias activas dentro de las cuales no se encuentra un inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido, de forma tal que D2 revela tabletas que comprenden solamente una sustancia activa, que no es un PPI susceptible a ácido, recubierto con una capa de recubrimiento, en donde las tabletas están adaptadas para un ambiente que tiene un pH inferior al que están adaptadas las tabletas de la presente invención, donde el recubrimiento asegura que la sustancia activa se disuelve en un medio ácido con un pH menor que 5, es decir, que el recubrimiento enseñado en D2 no es un recubrimiento entérico, lo que resulta fundamental a la hora de evaluar la validez de las enseñanzas de D2 a la luz de la información proporcionada en la presente solicitud, dado que precisamente lo que se quiere solucionar en la invención bajo estudio es el problema asociado con el recubrimiento entérico de microgránulos de un PPI susceptible al ácido, cuando dicho recubrimiento entérico puede entrar en contacto con fluidos de pH elevado que lo pueden atacar.

Por lo tanto, es claro que las enseñanzas reveladas en el documento D2 tampoco podrían afectar la Altura Inventiva de la presente solicitud, toda vez que carecen de la información técnica necesaria para poder conducir a una persona versada en la materia al resultado descrito por el solicitante, sobre todo en la forma obvia o evidente exigida en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En vista de lo anterior, resulta importante mencionar también que una persona versada en la materia no podría llegar a las tabletas multiparticuladas de la presente solicitud al combinar las enseñanzas de D1 con D2, toda vez que las tabletas reveladas en D1 no son tabletas desintegrables en la boca, sus sobrecapas de recubrimiento han sido pensadas y diseñadas con el fin de evitar problemas de agrietamiento en el proceso de tableteo y por ende tienen características diferentes, como por ejemplo, el material del cual están hechas y, por su parte, las tabletas mostradas en D2 no contienen un PPI, se adaptan para ser utilizadas en un medio ácido y **buscan superar el problema de tener tabletas microparticuladas con una textura que produce una sensación arenosa y pastosa, diferenciándose completamente de la materia objeto de la presente invención.**

En consecuencia, es claro que los documentos citados no enseñan la misma materia objeto de la presente solicitud, y por lo tanto, de ninguna manera puede ser considerada como obvia o evidente a la luz de las enseñanzas de los documentos citados, una tableta multiparticulada cuyo principio activo es un PPI susceptible al ácido, diseñada para desintegrarse en la boca, **pero que tiene que comprender una barrera de recubrimiento para los microgránulos de PPI entéricamente recubiertos, de forma tal que dicho recubrimiento entérico no se vea estropeado por valores altos de pH debidos a la presencia de los antiácidos que acompañan al PPI, evitando así a su vez que el PPI se vea estropeado por la falta de protección entérica que evita su contacto con los jugos estomacales de forma tal que pueda llegar intacto intestino delgado, tal como ha sido enseñado en la presente invención.**

La persona versada en la materia que partiera de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, tendría que reemplazar la sobrecapa de recubrimiento por una barrera de recubrimiento, seleccionar el polímero específico tal como ha sido definido en la reivindicación 1 ahora modificada, y seleccionar gránulos que tengan entre 100 y 800 micrómetros para poder llegar a la presente invención. Sin embargo, se ha demostrado en forma contundente que ni D1 ni D2, tomados bien sea solos o en combinación, podrían proporcionar a la persona versada en la materia al menos un incentivo que la motivara a realizar tales reemplazos y modificaciones a la materia enseñada en dichas referencias para poder llegar en forma obvia o evidente al objeto de la invención tal como ha sido definido en la nueva reivindicación 1.

Finalmente, vale la pena llamar la atención del señor Examinador, al hecho de que la presente invención, no solo no puede ser derivada de las enseñanzas de los documentos citados como se demostró anteriormente, sino que además, la presente invención brinda una solución efectiva a un problema técnico en particular que ni siquiera es reconocido por las enseñanzas de los documentos WO 97/25066 (D1) y US 6106861 (D2), citados en el Concepto Técnico No. 3321, corroborando así el Nivel Inventivo que efectivamente posee el objeto reclamado por el solicitante en el nuevo capítulo reivindicatorio ahora presentado.

5. Anexo me permito presentar:

Copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 33 reivindicaciones que reemplaza al actualmente presentado, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

LLOREDA & CIA. S. A.

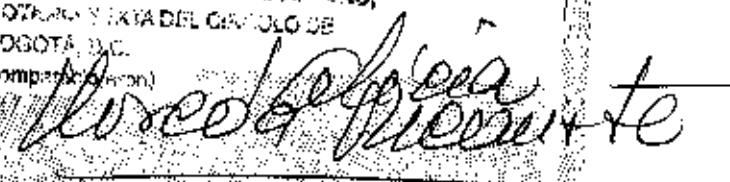
6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA D^o BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 11 FEB 2009
A MI SEÑOR DON ANTONIO ARTURO,
NOTARIO Y Jefe DEL CÍRCULO DE
BOGOTA, D.C.
Comparece (veron)

Quien (en calidad de) Representante C.C.
39.690.713
Y declaro (a) que lo(s) firmante(s) son (a) (s)
en el presente documento es (son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma ante diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Tableta de multipartícula que se desintegra en la boca y que contiene:

- i) Un agente inhibidor de bomba de protón, en particular del tipo benzimidazole, en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que son recubiertos con al menos un recubrimiento de barrera que proteja el recubrimiento entérico de la disolución y/o desintegración durante el transporte de los microgránulos al intestino delgado;
- ii) Al menos un antiácido en forma de gránulos, y;
- iii) Una mezcla de excipientes que comprenden al menos un agente desintegrador, un agente diluyente y un lubricante;

en donde el recubrimiento de barrera es una película protectora de base copolímero metacrílico que comprende un copolímero de metacrilato de butilo/(2-dimetilaminoetil)metacrilato/metil metacrilato (1:2:1); y el tamaño de partícula de los microgránulos con recubrimiento entérico está en un rango entre 100 y 800 micrones.

2. La tableta de acuerdo a cualquiera las reivindicaciones 1, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es omeprazol o una sal alcalina de este.

3. La tableta según la reivindicación 2, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es el isómero (S) de omeprazol o sal alcalina de este.

4. La tableta según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón es una sal de magnesio de, ya sea omeprazol o el isómero S de omeprazol.

243

5. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el inhibidor de bomba de protón es lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol o leminoprazol o una sal alcalina de cualquiera de estos compuestos o un enantiómero simple de estos.

6. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el agente inhibidor de bomba de protón está presente en forma de microgránulos en capas de recubrimiento entérico que consiste en un núcleo que incluye dicho agente o una sal alcalina de este, opcionalmente combinada con un compuesto de reacción alcalina. El núcleo está cubierto por una capa separadora y una capa de recubrimiento entérico; y que los microgránulos con recubrimiento entérico son sobrecubiertos con una capa de barrera.

7. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el tamaño de partícula de los microgránulos con recubrimiento entérico está en un rango entre 200 y 500 micrones.

8. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la capa de barrera se prepara a partir de un copolímero metacrílico con un tamaño de partícula de los copolímeros en el cual al menos el 90% es de 315 μm .

9. La tableta según la reivindicación 8, caracterizada porque la capa de barrera se prepara a partir de un copolímero metacrílico en una dispersión en base agua.

10. La tableta según una de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizada porque la cantidad de recubrimiento de barrera representa de 5 a 60% en peso de los microgránulos con recubrimiento entérico.

Zul
24

11. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada porque la capa de barrera basada en un copolímero metacrílico se obtiene de una composición que contiene los siguientes constituyentes:

- Eudragit® E-PO (copolímero metacrílico),
- Dibutil sebacato,
- Lauril Sulfato de Sodio
- Estearato de magnesio
- Dióxido de titanio
- Agua purificada.

12. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el antiácido está basado en CaCO_3 y/o Mg(OH)_2 y/o Al(OH)_3 .

13. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque los gránulos antiácidos incluyen un agente de desintegración y/o un agente permeabilizante.

14. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque al menos el 50%, y preferiblemente el 70% de los gránulos antiácidos tienen un tamaño de partícula en el rango de 150 y 170 μm , y menos del 20% de los gránulos tienen un tamaño de partícula menor de 150 μm .

15. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque el diluyente es un poliol de menos de 13 átomos de carbono o un derivado celulósico.

16. La tableta según la reivindicación 15 caracterizada porque el poliol de menos de 13 átomos de carbono es manitol, xilitol, sorbitol y/o maltitol.

ZAF
AS

17. La tableta según la reivindicación 15 caracterizada porque el derivado celulósico es celulosa microcristalina.

18. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada porque el agente de desintegración es seleccionado de un grupo consistente en carboximetilcelulosa reticulada, crospovidona y sus mezclas.

19. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada porque contiene estearato de magnesio como lubricante.

20. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada porque incluye adicionalmente uno o más excipientes seleccionados de un grupo de un agente de "tragado", un agente permeabilizante, endulzantes, saborizantes, agentes refrescantes y colores.

21. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizada porque incluye de 10 a 80 mg de omeprazol o una sal alcalina de este, y 200 – 1500 mg de agentes antiácidos.

22. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene magnesio omeprazole en una cantidad correspondiente a 20 mg de omeprazol, agentes antiácidos en una cantidad de 450 mg, preferiblemente 350 mg de CaCO_3 y 100 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

23. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene magnesio omeprazol en una cantidad de 20 mg de omeprazol, agentes antiácidos en una cantidad de 990 mg, preferiblemente 770 mg de CaCO_3 y 220 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

26
246

24. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene magnesio omeprazol en una cantidad de 10 mg de omeprazol, agentes antiácidos en una cantidad de 495 mg, preferiblemente 385 mg de CaCO_3 y 110 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

25. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque tiene una dureza de no menos de 15 N, preferiblemente entre 20 y 70 N.

26. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque es dispersable oralmente y se desintegra al contacto con la saliva en la boca, sin masticarla, en menos de 60 segundos.

27. La tableta dispersable oralmente según la reivindicación 26, caracterizada porque tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
- Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)
- Dibutil sebacato
- Lauril Sulfato de Sodio
- Estearato de Magnesio
- Agua purificada

Y opcionalmente

- Dióxido de Titanio
- Hipromelosa
- Talco

ii) Gránulos de antiácido

- CaCO_3

247
277

- Sorbitol
- Agua purificada

Y opcionalmente,

- Crospovidona
- Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- Celulosa microcristalina
- Crospovidona
- Aspartame
- Saborizantes
- Sílice
- Estearato de Magnesio

Y opcionalmente,

- Agentes refrescantes

28. La tableta multipartícula dispersable oralmente según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27 caracterizada porque se desintegra en menos de 40 segundos.

29. La tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 caracterizada porque es masticable.

30. La tableta masticable según la reivindicación 29 que tiene la siguiente composición:

i) Microgránulos de omeprazol con recubrimiento de barrera

- Microgránulos de magnesio omeprazol en capas de recubrimiento entérico
- Eudragit® E PO (copolímero metacrílico)

- Estearato de Magnesio

- Agua purificada

Y opcionalmente

- Dióxido de Titanio

- Hipromelosa

- Talco

ii) Gránulos de antiácido

- CaCO_3

- $\text{Mg}(\text{OH})_2$

- Manitol

- Sorbitol

- Agua purificada

Y opcionalmente,

- Crospovidona

- Sílice

iii) Excipientes para la formulación de la tableta

- Celulosa microcristalina

- Croscarmelosa

- Aspartame

- Saborizantes

- Sílice

- Estearato de Magnesio

Y opcionalmente

- Agentes refrescantes

31. El proceso para la fabricación de una tableta según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizadas porque el inhibidor de bomba de proton se prepara en forma de microgránulos con recubrimiento entérico que son recubiertos

249

32. El proceso según la reivindicación 31 caracterizado porque un lubricante es rociado sobre la superficie de la tableta.

33. El proceso según las reivindicaciones 31 a 32 caracterizado porque el antiácido se obtiene por granulación seca de CaCO_3 y/o $\text{Mg}(\text{OH})_2$ o $\text{Al}(\text{OH})_3$ con manitol, seguido por la granulación húmeda usando una solución de xilitol y/o sorbitol.

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K 9/46, 31/44	A1	(11) International Publication Number: WO 97/25030 (43) International Publication Date: 17 July 1997 (17.07.97)
(21) International Application Number: PCT/SE96/01738 (22) International Filing Date: 20 December 1996 (20.12.96) (30) Priority Data: 9600073-2 8 January 1996 (08.01.96) SE (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRA AKTIEBOLAG [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): LUNDBERG, Per, Johan [SE/SE]; Torsgatan 6, S-431 38 Mölndal (SE). (74) Agent: ASTRA AKTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85 Södertälje (SE).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: MULTIPLE UNIT EFFERVESCENT DOSAGE FORMS COMPRISING PROTONPUMP INHIBITOR (57) Abstract A new tableted multiple unit effervescent dosage form containing an acid susceptible proton pump inhibitor in the form of the racemate, an alkaline salt thereof or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof, and effervescent tablet constituents. The proton pump inhibitor is preferably omeprazole or an alkaline salt thereof, or S-omeprazole or an alkaline salt thereof. Further the invention refers to a method for the manufacture of such a formulation, and the use of such a formulation in medicine.		

Enteric coated pellets from above 128 g

Compression to tablets was done on a tableting machine equipped with punches giving 25 mm diameter flat tablets.

5

Tablet weight was 3120 mg. The compressed tablets had an average height of 4.6 mm (n=4) and an average hardness of 67 N (n= 10). The effervescence time of the tablets was measured by putting the tablet in a basket of metal wiring and then immersing the basket in 150 ml of water (20 degrees Celsius). The effervescence time was considered finished when there was no material left in the immersed basket. For this tablet composition the time was 55 seconds.

10

The pH of the obtained dispersion when testing the tablet in 150 ml purified water was 5.0. Gastric juice resistance (determined as % of the dose omeprazole remaining after exposure for 0.1 M HCL during 2 hours) was 94%.

15

Example 5

Effervescent tablets containing 60 mg omeprazole.

20 Manufacturing of pellets.

Core material

Suspension for layering

Magnesium omeprazole	5.5 kg
25 Hydroxypropyl methylcellulose	0.8 kg
Water purified	15.7 kg

Seeds for layering

Non-pareil cores	11.0 kg
------------------	---------

30

42
252

The active substance was suspended in a solution prepared of the hydroxypropyl methylcellulose in the water, and thereafter homogenized in a ball mill.

The suspension was sprayed onto the seeds in a Wurster equipped fluidized bed apparatus.

5 Separating layer

	Core material (acc. to above)	16 kg
	Hydroxypropyl cellulose	1.6 kg
	Talc	2.7 kg
	Magnesium Stearate	0.2 kg
10	Water purified	32 kg

The talc and magnesium stearate were suspended in a solution prepared by dissolving the hydroxypropyl cellulose in the water. The suspension was sprayed onto the core material in the same equipment as above.

15

Enteric coating layer

	Prepared pellets (acc. to above)	20 kg
	Methacrylic acid copolymer (30% dispersion)	33 kg
20	Triethyl citrate	3 kg
	Mono- and diglycerides (NF)	0.5 kg
	Polysorbate 80	0.05kg
	Water purified	20.5 kg

- 25 The methacrylic acid copolymer dispersion was mixed with 1.0 kg of water and the triethylcitrate during agitation. (= Dispersion A.)

- The polysorbate 80 was mixed with 19.5 kg of water, whereafter the mono- and diglycerides was added and this mixture was heated to above 70°C for 10 minutes and the
30 cooled during agitation to room temperature. (= Emulsion B.)

253

The emulsion B was added to suspension A and mixed to homogeneity.

The suspension (during agitation with a magnetic stirrer) was sprayed onto the core material
5 in a Wurster equipped fluidized bed apparatus.

Directly after the enteric coating dispersion was applied, the pellets in the fluidized bed were
sprayed with a hydroxypropyl methylcellulose solution containing magnesium stearate
dispersed therein to accomplish an overcoating layer.

10 The composition of the dispersion was:

Water purified	8 kg
Hydroxypropyl methylcellulose	0.4 kg
Magnesium stearate	0.01kg

15

The obtained (overcoated) enteric coated pellets were mixed with powders and effervescent
granules and thereafter compressed to effervescent tablets.

20 Effervescent granules:

Citric acid anhydrous	11.4 kg
Sodium bicarbonate	8.4 kg
Polyvinylpyrrolidone K-25 (PVP K-25)	0.3 kg
EtOH 99%(w/v)	0.8 kg
25 water purified	0.3 kg

The PVP K-25 was dissolved in the ethanol + water to give the granulating solution. This
solution was used to granulate the citric acid sodium bicarbonate mixture. The wet mass
was dried at 55°C and after cooling to room temperature the granulate was milled to pass
30 sieve 1.1 mm.

2

254
25A

A pre-mix (for 400 tablets) was prepared by dry mixing in a Kenwood mixer the following:

	Sodium carbonate anhydrous	38 g
5	Sorbitol	160 g
	Antifoam M	5.8 g

The premix was passed through a 0.5 mm sieve.

- 10 Final mixing (for 400 tablets) was performed in the same Kenwood mixer where the following ingredients were dry mixed:

	Effervescent granules from above	910 g
	Premix from above	204 g
15	Sodium steryl fumarate (passing sieve 0.5 mm)	7 g
	Enteric coated pellets from above	191 g

Compression to tablets was done on a tableting machine equipped with punches giving 25 mm diameter flat tablets.

20

- Tablet weight was 3230 mg. The compressed tablets had an average height of 4.9 mm (n=4) and an average hardness of 51 N (n= 10). The effervescence time of the tablets was measured by putting the tablet in a basket of metal wiring and then immersing the basket in 150 ml of water (20 degrees Celsius). The effervescence time was considered finished when there was no material left in the immersed basket. For this tablet composition the time was 58 seconds.

25

- The pH of the obtained dispersion when testing a tablet in 150 ml purified water was 5.0. Gastric juice resistance (determined as % of the dose omeprazole remaining after exposure for 0.1 M HCl during 2 hours) was 94%...

30

255

258

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Alicia Lloreda
Apoderada

ASUNTO	Radicación	04 02774
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3469
	Folios	009

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional ☐

Via PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐	Cap. II	☒
-------------------------	-------------------------------------	--------	--------------------------	---------	-------------------------------------

No. Sol. Internacional PCT/SE02/01370

Fecha de Presentación Internal. 10/07/2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 39 - 67

1.2. Reivindicaciones: Folios 222- 229

1.3. Oposiciones presentadas: por Procaps: folios 98-174; por Tecnoquímicas: folios: 178-191, 196-207

1.4. Respuesta a las oposiciones presentadas: Folios 210-219

1.5. Prioridad: Presentada en Europa, el 16.07.01, bajo el número 01401896.4

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de bomba de protón y antiácidos".

Según las reivindicaciones 1-33 se refiere a una tableta multiparticulada que se desintegra en la boca que contiene: un agente inhibidor de bomba de protón, un antiácido en forma de gránulos y excipientes; también se incluye su procedimiento de fabricación.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones alternativas para administrar agentes inhibidores de bomba de protón y un antiácido.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las composiciones presente solicitud que contienen una capa de barrera para cubrir la película de recubrimiento entérico.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 9/26

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Procaps y Tecnoquímicas, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

La oposición presentada por Procaps se fundamenta en que las anterioridades WO 9725066 (D1), US 6106861 (D2) y US 6024981 (D3) (se adjuntan copias de los mismos) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, debido a que D1 enseña composiciones iguales, D2 enseña tabletas multiparticuladas de características similares y D3 enseña a usar cubiertas para esparcir compuestos activos como el omeprazol en tabletas. De otra parte, Tecnoquímicas fundamenta su oposición en el documento WO 9725066 (se adjunta copia) argumentando que afecta el nivel inventivo de la presente solicitud, debido a que las composiciones son muy similares y que una persona del oficio estaría en capacidad de efectuar las modificaciones propuestas en la presente solicitud.

El solicitante argumenta en su respuesta a las oposiciones que se presentó un nuevo capítulo reivindicatorio modificado en donde se enseña una tableta que se deshace en la boca que contiene una cubierta de barrera que protege la cubierta entérica de una posible disolución y desintegración durante el recorrido desde la boca hasta el intestino delgado, y que esto no es sugerido por D1. De igual forma, asegura que D2 soluciona un problema diferente al de la presente solicitud, el cual es superar la sensación arenosa de tabletas multipartículas. A continuación afirma que D3 enseña tabletas con alto contenido de rellenos y alta proporción de lubricante, objeto que aleja al objeto de la presente solicitud. Finalmente asegura que la combinación de los documentos no es suficiente para llegar de manera obvia a las composiciones que se reivindican, puesto que D2 y D3 no menciona el PPI como ingrediente activo de las tabletas.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra que anterior a la fecha de prioridad estaban disponibles composiciones orales que contienen compuestos inhibidores de la bomba de protones y un antiácido (D1). En cuanto a la respuesta del solicitante, si bien se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, queda claro que el documento D1 citado afecta los requisitos de patentabilidad de la presente

solicitud.

En conclusión, las oposiciones presentadas son fundadas en cuanto al documento D1 citado por la oposición, y éste se tendrá en cuenta para la evaluación de los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 16.07.01, se hizo la búsqueda de documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 9725066	"Formas farmacéuticas de dosificación oral que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y un agente antiácido o alginato"	17.07.97
D3	WO 9725030	"Formas de dosificación efervescentes de múltiples unidades que comprenden inhibidor de la bomba de protones"	17.07.97

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La solicitud WO 9725066 (citado en la oposición) enseña composiciones farmacéuticas orales en forma de multiparticulados que comprenden un inhibidor de la bomba de protones y uno o más agentes antiácidos. El compuesto inhibidor de la bomba de protones es protegido por una cubierta entérica y una sobrecapa, y el antiácido es formado en gránulos. La sobrecapa es hecha de derivados de celulosa o acetato de polivinilo y se usa para proteger la cubierta entérica. La única diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que no se dice de manera expresa que las composiciones se desintegran en la boca.
- El documento WO 9725030 enseña una tableta multiparticulada efervescente en donde el principio activo (inhibidor de la bomba de protones) se cubre con una capa de metacrilatos. El principio activo es resistente a la disolución efervescente y a los jugos gástricos.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar composiciones multiparticuladas que se desintegran en la boca que contienen un inhibidor de la bomba de protones y un antiácido en donde el inhibidor de la bomba de protones se protege, es una derivación evidente del estado de la técnica, ya que una persona versada en la materia estaría en capacidad de tomar las formulaciones de D2, y adaptarlas a las enseñadas en D1, sin hacer un esfuerzo intelectual adicional, puesto que dichos documentos ya enseñan a cubrir los microgránulos del principio activo con el fin de

258
protegerlo de las condiciones de disolución y del tracto digestivo superior.

Finalmente no se demuestran propiedades mejoradas o sorprendentes de las composiciones que se reivindican en comparación con las del estado de la técnica.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

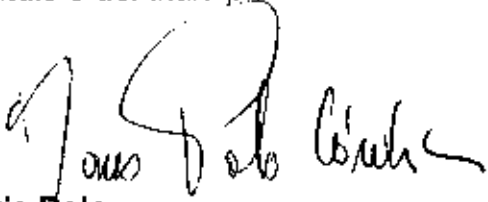
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO 9725066	1-33	Nivel Inventivo
D3	WO 9725030	1-33	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


Doris Polo

Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 MAR, 2019

CONCEPTO TECNICO No. 0776	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---