

Doctor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-050658- -00007-0000

Fecha: 2014-05-27 16:00:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Asunto: **Radicación No.:** **12-50658**
Trámite: **11**
Evento: **378**
Actuación: **519**
Oficio No.: **221**
Referencia: **Respuesta a Oficio de Fondo**

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y con la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderado de **APTALIS PHARMATECH, INC.**, doy respuesta al **Oficio No. 221**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y de acuerdo a los siguientes argumentos:

1. Reivindicaciones

Las Reivindicaciones 10 a 16, objetadas por referirse a un método de tratamiento, han sido eliminadas.

En cuanto a la actividad enzimática, objetada por ser un resultado esperado y no una característica de las microesferas, se disiente respetuosamente con el Examinador en consideración a que esta actividad es una medida característica de la enzima y no un mero resultado o comportamiento esperado. La actividad enzimática es una medida de la cantidad de enzima activa presente y del nivel de actividad de la misma. Las cantidades de enzima pueden ser expresadas en moles, como las de cualquier otro compuesto químico, o pueden ser cuantificadas en términos de actividad enzimática.

2. Novedad y Nivel Inventivo

Las Reivindicaciones 1 a 9 han sido rechazadas por falta de nivel inventivo en vista de los documentos US 2004/101562 ("D1"), US 2009/117180 ("D2") y 2001/054907 ("D3").

Del Oficio se deriva que D1 y D2 han sido citados por describir composiciones entéricas recubiertas, de enzimas pancreáticas. Por otra parte, D3 parece ser citada por describir una composición de partículas múltiples que comprende una combinación de partículas de liberación inmediata y partículas de liberación modificada. El Examinador también parece indicar que D3 provee una motivación para modificar la composición que comprende partículas entéricas recubiertas para incluir un segundo grupo de partículas de liberación inmediata.

La invención que ahora se reivindica comprende perlas o microesferas recubiertas que contienen enzimas digestivas para tratar, por ejemplo, la mala absorción de grasas, en combinación con perlas o microesferas NO-recubiertas que contienen enzimas digestivas para tratar el dolor pancreático. Ver la página 3 de la memoria descriptiva. Tal como se explica en la memoria descriptiva, en su sección referida al estado del arte, los pacientes con pancreatitis crónica sufren de una disfunción nutricional (por ejemplo, mala absorción de grasas) y dolor. La disfunción nutricional puede ser tratada mediante la administración de enzimas digestivas exógenas. Sin embargo, dado que las enzimas digestivas son inactivadas por el bajo pH del estómago, dichas preparaciones típicamente están recubiertas entéricamente para así proteger las enzimas digestivas durante su tránsito a través del estómago.

Se cree que el dolor sufrido por los pacientes con pancreatitis crónica se debe a su disfunción en la capacidad de romper los péptidos liberadores de CCK. En una persona normal (es decir aquella que no sufre de una deficiencia de enzimas digestivas), las proteasas pancreáticas facilitan la ruptura de los péptidos liberadores de CCK. Sin embargo, en una persona que adolece de deficiencia de enzimas digestivas (por ejemplo un paciente con pancreatitis crónica) los péptidos liberadores de CCK no rompen, lo cual se cree que da como resultado una hiper-estimulación pancreática que causa dolor. Dado que los péptidos liberadores de CCK son secretados arriba en el tracto gastrointestinal, las preparaciones convencionales recubiertas entéricamente, utilizadas para tratar deficiencias en las enzimas digestivas, no liberarían la proteasa en forma suficientemente rápida, o en el área apropiada, para degradar suficientemente los péptidos liberadores de CCK de manera de reducir o eliminar el dolor.

Tal como también se resalta en la referencia con el estado del arte, el conocimiento al momento de presentarse esta solicitud era que las enzimas recubiertas no eran recomendadas para el tratamiento del dolor porque las mismas no serían capaces de liberar enzimas de proteasa en forma suficientemente rápida, y las enzimas no recubiertas resultarían inactivadas en el estómago, y por lo tanto no proveerían suficiente actividad enzimática para tratar una disfunción nutricional. De esta manera, hasta la presente invención, no hubo una formulación adecuada tanto para la disfunción nutricional (por ejemplo debida a insuficiencia de enzima pancreática) como para el dolor pancreático asociado. La presente composición, según está reivindicada, contiene tanto microesferas que contienen enzimas digestivas, entéricamente recubiertas (para tratar insuficiencia de enzima digestiva pancreática), como microesferas que contienen enzimas digestivas, no recubiertas (para tratar dolor pancreático).

El Examinador ha manifestado que D1 y D2 no divulgan la presencia de microesferas que contienen enzimas digestivas, no-recubiertas, sin embargo, el Examinador afirma que esta deficiencia es cubierta por D3. Respetuosamente, disentimos con el Examinador.

En primera instancia, hemos notado que D1 y D2 no solamente no divulgan microesferas que contienen enzimas digestivas, no-recubiertas, sino que, por el contrario, describen el recubrimiento de enzimas digestivas con una cobertura entérica para prevenir la inactivación en altos valores de pH ácido en el estómago (ver párrafo [0005] de D1 y párrafos [0004] y [0005] de D2).

En segundo término se puede afirmar que D3 tiene como objetivo proveer composiciones multiparticuladas para suministrar metilfenidato en una manera bimodal o pulsante a los fines de reducir la frecuencia de dosificación e incrementar la conformidad del paciente (ver resumen y párrafos [0026] y [0028]). El Examinador parece afirmar que el párrafo [0036] de D3 describe péptidos o proteínas como posibles ingredientes activos y de este modo cubren composiciones que comprenden enzimas digestivas. Esto no es así.

Tal como se ha indicado arriba, D3 está referido principalmente al metilfenidato. Además, D3 no trata los problemas asociados con las enzimas no recubiertas, es decir dichas enzimas no recubiertas son inactivadas en el estómago bajo las condiciones de pH de alta acidez. D3 tampoco se refiere a

pacientes que sufren de pancreatitis crónica y que requieren del tratamiento de dos condiciones diferentes, la disfunción nutricional (mala absorción de grasas) y el dolor pancreático, siendo las soluciones para tratar ambas condiciones contradictorias entre sí. Específicamente, el tratamiento de dolor pancreático requiere de la degradación de péptidos que liberan CCK en el tracto gastrointestinal superior, mientras que el tratamiento de disfunción nutricional requiere de la liberación de enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal inferior, principalmente, en el intestino. Las opciones de tratamiento para estas dos condiciones son contradictorias entre sí. En efecto, el recubrimiento de enzimas digestivas para evitar su desactivación en el estómago y para facilitar su liberación en el intestino, para el tratamiento de disfunción nutricional, no es efectivo en el tratamiento del dolor pancreático porque dichas enzimas recubiertas no pueden degradar el péptido que libera CCK en el tracto gastrointestinal superior. (ver páginas 2 y 3 de la presente solicitud). Por otra parte, la administración de enzimas digestivas no-recubiertas para degradar el péptido que libera CCK de manera de tratar el dolor pancreático no es efectiva para tratar la disfunción nutricional porque la mayoría de las enzimas no recubiertas son degradadas antes de llegar al intestino. D3 claramente no trata estos requerimientos contradictorios en el tratamiento de pancreatitis crónica. Debido a la ausencia de divulgación relacionada con el tratamiento de pancreatitis crónica, un experto en la materia no se vería inducido al estudio de D3 y no combinaría la divulgación de D3 con los Documentos D1 y D2.

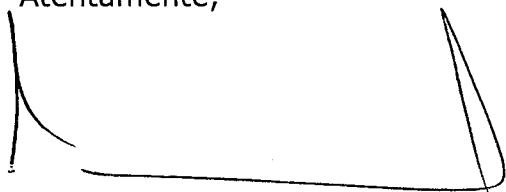
Además, tal como también se ha descrito en la sección del estado del arte de la presente solicitud, siempre se ha elegido recubrir las enzimas digestivas (como lo proponen D1 y D2), administrar enzimas no recubiertas con inhibidores de bomba protónica o administrar muy altas cantidades de enzimas digestivas sin recubrir para asegurar que una cantidad suficiente de enzimas activas sea suministrada al duodeno (ver página 2 de esta solicitud). De esta manera, no ha habido divulgaciones o sugerencias en el arte que pudieran haber inducido al artesano a combinar enzimas digestivas no-recubiertas con enzimas digestivas recubiertas.

Por todo lo explicado arriba se entiende que la presente invención no es obvia, y no carece de nivel inventivo, frente a D1, D2 y D3 por lo cual respetuosamente solicitamos al Examinador examinar las nuevas reivindicaciones adjuntas al presente memorial y darles el privilegio de patente de invención solicitado.

Notificaciones

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

Atentamente,



MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

jbs

Adjunto: Nuevo capítulo reivindicatorio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de enzimas digestivas en multi-partículado que comprende:

5 microesferas entéricamente recubiertas que
contienen enzimas digestivas, en donde las microesferas comprenden un núcleo y un recubrimiento entérico dispuesto sobre el núcleo, en donde el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, y el
10 recubrimiento entérico comprende un polímero entérico; y

microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas, en donde las microesferas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de enzimas digestivas, y se encuentran sustancialmente libres de un recubrimiento
15 entérico de polímero;

en donde las enzimas digestivas comprenden lipasa y proteasa, y la relación entre la actividad de la lipasa y la proteasa de las microesferas recubiertas y la actividad de la lipasa y la proteasa en las microesferas no recubiertas varía
20 entre 5:95 y 50:50.

2. La composición de enzimas digestivas en multi-partículado de la reivindicación 1, en donde la relación entre la actividad de la lipasa y la proteasa de las
25 microesferas recubiertas y la actividad de la lipasa y la

X

proteasa en las microesferas no recubiertas varía entre 5:95 y 25:75.

3. La composición de enzimas digestivas en multi-partículado de la reivindicación 1, en donde cada una de las microesferas entéricamente recubiertas y no recubiertas tienen la misma actividad de proteasa y lipasa.

4. Una forma de dosis que comprende la composición de enzimas digestivas en multi-partículado de la reivindicación 1.

5. La forma de dosis de la reivindicación 4, en donde las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad total de lipasa entre 2000 unidades USP de lipasa y 10000 unidades USP de lipasa.

6. La forma de dosis de la reivindicación 4 ó 5, en donde las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad total de proteasa entre 6800 unidades USP de proteasa y 34000 unidades USP de proteasa.

7. La forma de dosis de la reivindicación 4, en

donde las microesferas no-recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad total de lipasa entre 10000 unidades USP de lipasa y 18000 unidades USP de lipasa.

5

8. La forma de dosis de la reivindicación 4 ó 7, en donde las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad de proteasa total entre 34000 unidades USP de proteasa y 62000 unidades USP de proteasa.

10

9. La forma de dosis de la reivindicación 4, en donde las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad total de lipasa entre 2000 unidades USP de lipasa y 4000 unidades USP de lipasa.

15

10. La forma de dosis de la reivindicación 4 ó 9, en donde las microesferas entéricamente recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad total de proteasa entre 6800 unidades USP de proteasa y 13600 unidades USP de proteasa.

20

11. La forma de dosis de la reivindicación 4, en donde las microesferas no-recubiertas que contienen enzimas

25

digestivas tienen una actividad total de lipasa entre 14000 unidades USP de lipasa y 18000 unidades USP de lipasa.

12. La forma de dosis de la reivindicación 4 ó 11, en donde las microesferas no recubiertas que contienen enzimas digestivas tienen una actividad de proteasa total entre 47000 unidades USP de proteasa y 62000 unidades USP de proteasa.

13. La forma de dosis de la reivindicación 4, en forma de una cápsula rellena con la composición de enzimas digestivas en multi-particulado.