

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038134- -00007-0000

Fecha: 2011-05-10 17:12:04 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"FORMULACIONES DE MULTIPARTICULADOS DE PANTOPRAZOL".-
Clase A61K 9/16.-Expediente número 06-038.134-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 11 de Febrero de 2011.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **302**, con respecto al Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones:

3. **MODIFICACION DEL CAPITULO REIVINDICATORIO**

Antes de entrar a discutir las mencionadas objeciones presentadas por el señor Examinador con respecto al nivel inventivo de la solicitud en estudio, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio el cual delimita más claramente el objeto de la invención.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están restringiendo de modo significativo las composiciones de los multiparticulados de pantoprazol reclamados acorde con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

Reivindicación 1: Se refiere a la materia contenida en las reivindicaciones 1, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 22, 23 y 24 actualmente presentadas, en donde se han especificado claramente los compuestos que hacen parte de los multiparticulados de pantoprazol así como las proporciones de dichos compuestos en los multiparticulados.

Adicionalmente, esta reivindicación encuentra sustento entre la línea 23 de la página 6 y la línea 6 de la página 7, y en las líneas 20 a 30 de la página 8 del texto de la descripción.

En consecuencia con las anteriores modificaciones, la reivindicación 1 modifica se lee como sigue:

"Multiparticulados de pantoprazol, en donde cada uno de los multiparticulados comprende:

un núcleo esferoide que comprende de 20% p/p a 45% p/p de una sal de pantoprazol o hidrato del mismo y 25% a 30% p/p de celulosa microcristalina, 4% a 6% p/p de polisorbato 80, 14% a 16% p/p de crospovidona, 0.5% a 2% p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y un ajustador de pH;

un revestimiento de sello inicial sobre el núcleo esferoide que comprende hidroxipropilmetilcelulosa; y

un revestimiento entérico el cual comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos sobre el revestimiento de sello inicial,

en donde los multiparticulados revestidos tienen un diámetro en el rango de 0.7 a 1.25 mm."

De conformidad con la anterior modificación, se han introducido cambios menores en las reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, tanto en la numeración como en las dependencias de las mismas, así como también en la mención de ciertos elementos que anteriormente no se señalaban porque no hacían parte de la reivindicación 1 actualmente presentada. En este sentido, me permito señalar que estos cambios menores se han realizado con el fin de mantener la coherencia y la claridad del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 2: Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada.

Reivindicación 3: Corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para referirse únicamente a las sales de pantoprazol.

Adicionalmente, se ha agregado el pantoprazol magnésico al grupo de posibles sales de pantoprazol mencionadas en esta reivindicación.

El sustento para esta reivindicación se encuentra en las líneas 17 a 19 de la página 6 del texto de la descripción.

Reivindicaciones 4 y 5: Estas nuevas reivindicaciones encuentran su sustento en la reivindicación 16 actualmente presentada y en las líneas 20 a 23 de la página 8 del texto de la descripción.

Reivindicaciones 6 a 10: Corresponden a las reivindicaciones 11, 13, 14, 15 y 17 actualmente presentadas, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Reivindicación 11: Se refiere a la materia contenida en la reivindicación 27 actualmente presentada, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración ahora dada.

Adicionalmente, esta reivindicación encuentra su sustento en las líneas 7 a 18 de la página 11 del texto de la descripción.

Reivindicaciones 12 a 15: Corresponden a las reivindicaciones 18 a 21 actualmente presentadas, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Reivindicación 16: Esta reivindicación encuentra su sustento entre la línea 20 de la página 8 y la línea 5 de la página 11 del texto de la descripción.

Reivindicación 17: Corresponde a la reivindicación 25 actualmente presentada, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Reivindicaciones 18 a 21: Estas reivindicaciones tiene su sustento en las líneas 13 a 18 de la página 17 y las líneas 4 a 20 de la página 18 del texto de la descripción y en las reivindicaciones 28 y 29 actualmente presentadas.

Reivindicación 22: Corresponde a la reivindicación 30 actualmente presentada, en donde se han especificado los compuestos que hacen parte de los multiparticulados de pantoprazol, así como las proporciones de dichos compuestos en la formulación de multiparticulados.

El sustento para esta modificación es el mismo presentado anteriormente para la modificación de la reivindicación 1.

Reivindicaciones 23 a 29: Corresponden a las reivindicaciones 31 a 37 actualmente presentadas, en donde se han ajustado sus dependencias de conformidad con la nueva numeración.

Por último, la reivindicación 9 actualmente presentada ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

Consecuentemente, el nuevo capítulo reivindicatorio queda constituido por **29** reivindicaciones las cuales definen de manera clara los compuestos objeto de la invención, de acuerdo con los ejemplos específicos proporcionados en la descripción, y por lo tanto, dicho capítulo reivindicatorio modificado cumple a cabalidad con lo exigido por el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000.

En vista de lo anterior, el nuevo capítulo reivindicatorio es aún más distinguible del arte previo, toda vez que se centra únicamente en productos y procesos específicos que no han sido revelados y no son obvios a partir del estado del arte más próximo.

4. **NIVEL INVENTIVO**

Ahora bien, en el mencionado Concepto Técnico No. **302** el señor Examinador afirma que el capítulo reivindicatorio en estudio carecería de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO96/01624 (D1)**, **US6159499 (D2)**, **US5997903 (D3)** y **US5945124 (D4)**.

En relación con estos documentos el señor Examinador asegura que tanto D1 como D2 *"presentan núcleos para microgranulados fabricados a partir de la combinación de pantoprazol y agentes de tensión superficial, tal es el caso de lauril sulfato de sodio o su combinación con estearil-fumarato de sodio. Los mencionados núcleos incluyen un recubrimiento primario o inicial fabricado a partir del polímero HPMC y presentan una segunda capa de recubrimiento fabricada a partir de copolímeros de ácido metacrílico, denominada de recubrimiento entérico porque protegen la formulación del efecto corrosivo causado por los jugos gástricos"*.

Por otra parte, el señor Examinador asegura que tanto D3 como D4 *"divulgan núcleos de pantoprazol que permiten la liberación modificada del agente activo y que además incluyen excipientes tipo: celulosa microcristalina, sucrosa o carbonato de sodio dentro del núcleo y cuya función desintegrante aseguran la liberación del agente activo. Asimismo, divulgan microgranulados protegidos por una primera capa de recubrimiento entérico y fabricada a partir de ácido metacrílico. Los granulados divulgados en estos antecedentes presentan un tamaño comprendido entre [0,7 y 0,85 mm], es decir, en el mismo rango señalado por el señor solicitante para el caso de los microgránulos reivindicados."*

Por lo tanto, el señor Examinador afirma que *"una persona del oficio, normalmente versada en ciencias farmacéuticas y con la intención de diseñar formulaciones tipo microgranulados de pantoprazol y con un perfil bioequivalente y marcada estabilidad se encontraba en capacidad de derivar los elementos característicos de las composiciones con fundamento en las enseñanzas que divulgan los antecedentes [D1 y D3] o bien, [D2 y D4]"*.

En relación con lo anterior, me permito señalar que si bien es cierto que los multiparticulados de pantoprazol de la solicitud en estudio exhiben algunas características y compuestos similares a los presentados en los productos descritos en D1, D2, D3 y D4, en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado, tal como se

discute en el numeral 3 de este mismo memorial, los multiparticulados de pantoprazol objeto de la presente invención, como se reclaman en el ya mencionado nuevo capítulo reivindicatorio, no pueden ser de ninguna manera evidentes a partir de las enseñanzas de los documentos citados, tal como me permito discutir a continuación.

En primer lugar, el solicitante desea señalar que obtener una formulación multiparticulada **estable** había sido difícil. Como se reporta en el arte previo de la solicitud en estudio, varios intentos de desarrollar una formulación multiparticulada estable habían sido realizados en el pasado con resultados fallidos. Estos intentos fallidos incluyen los realizados por Byk Gulden (que fue vendida y ha cambiado su nombre a Altana) quienes se acercaron a Wyeth buscando ayuda en el desarrollo de un producto multiparticulado. En particular, Byk Gulden es el propietario de US5997903 (D3) y D4.

En este mismo sentido, me permito manifestar que **ninguno de los documentos citados reconoce los problemas técnicos asociados con proporcionar una formulación multiparticulada estable de pantoprazol, y mucho menos proporcionan soluciones a dichos problemas.** Estos problemas técnicos solo son reconocidos y solucionados por la presente invención, tal como se expondrá a continuación:

(i) Para entender claramente las diferencias técnicas entre la presente invención y la materia contenida en los documentos D1, D2, D3 y D4, es necesario explicar primero algunos de los efectos farmacocinéticos sorprendentes e inesperados obtenidos por medio de las características técnicas de los multiparticulados de pantoprazol de la presente invención, frente a los resultados obtenidos por la tableta comercial de Protonix.

Primero, la formulación de multiparticulados reivindicada provee una formulación de pantoprazol útil para los pacientes que tienen dificultades para tragar la tableta comercial de Protonix.

Además, **la formulación multiparticulada proporcionada por la presente invención es estable y bioequivalente a la tableta comercial, y a la vez proporciona un lapso de tiempo reducido para el inicio de la acción farmacéutica y un intervalo más largo de liberación del ingrediente activo en comparación con la tableta.**

Para alcanzar estos beneficios, los multiparticulados de pantoprazol del solicitante tienen un **rango de tamaño específico** y contienen una **cantidad alta de surfactante en su núcleo**. Ninguna de estas características es enseñada o

sugerida (de manera exacta a como se encuentran en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud) por los documentos citados por el señor Examinador.

En este sentido, la composición y la forma de la tableta de Protonix esta disponible en la patente US5997903 (D3) (como se referencia en las líneas 19 y 20 de la página 1 del texto de la descripción de la presente solicitud). De la patente mencionada se puede ver como una única tableta monolítica con recubrimiento entérico, a diferencia de los multiparticulados reivindicados en la presente solicitud, no tiene un surfactante en el núcleo de la tableta.

Ahora bien, el Ejemplo 1 de la presente solicitud (Ver ejemplo 1 contenido en las páginas 18 a 22 del texto de la descripción actualmente presentado) claramente proporciona un estudio comparativo de los perfiles de liberación de los multiparticulados de pantoprazol de la presente invención y la tableta comercial de Protonix. Los resultados en el Ejemplo 1 muestran que **los multiparticulados de la presente invención liberan el fármaco a una velocidad mucho más rápida que la tableta de Protonix**.

En vista de lo anterior, una persona versada en la materia **no podría anticipar que una capsula (dentro de la cual se ponen los multiparticulados) incrementaría la velocidad de liberación del fármaco, pero si en cualquier caso, podría esperar que retardara o fuera neutral con respecto a la velocidad de liberación**.

Por lo tanto, si algún impacto podría haber sido esperado por el hecho que el multiparticulado fuera primero cargado dentro de los caparazones de las capsulas, habría sido que, en todo caso, esto retardaría o sería neutral con respecto a la liberación del fármaco.

Sumado a lo anterior, el ejemplo 4 de la presente solicitud (ver ejemplo 4 contenido en las páginas 26 a 28 del texto de la descripción actualmente presentado) muestra que, incluso con una velocidad de liberación más rápida, la formulación multiparticulada de la presente invención proporciona, en otros aspectos, un perfil farmacocinético similar al de la tableta de Protonix.

Luego, **habiendo demostrado que los multiparticulados de la presente invención tienen una liberación más rápida del compuesto activo que la tableta de Protonix, sería inesperado alcanzar de otro modo un perfil farmacocinético similar al de la tableta de Protonix como lo consiguen los multiparticulados de pantoprazol de la presente solicitud**.

Finalmente, el Ejemplo 6 (ver ejemplo 6 contenido en las páginas 31 a 33 del texto de la descripción actualmente presentado) es también una comparación directa ya que evalúa los parámetros farmacocinéticos en humanos de la tableta comercial con revestimiento entérico frente a los multiparticulados de la presente invención de fuerza equivalente (también con revestimiento entérico).

En este ejemplo, tanto la tableta como el multiparticulado son tomados oralmente, y la capsula no está presente. Sorprendentemente, el tiempo de retardo en la absorción fue mayor en la tableta que en el multiparticulado. Como lo explica el solicitante en las líneas 12 a 17 de la página 7 del texto de la descripción, se cree que **la presencia del surfactante en el núcleo de los multiparticulados resulta en una liberación rápida de las sales básicas de pantoprazol de la formulación multiparticulada.**

Por lo tanto, **estos estudios demuestran claramente las ventajas y resultados sorprendentes de la formulación de multiparticulados de pantoprazol de la presente invención sobre la tableta monolítica individual de D3. Ventajas que no podrían haber sido obtenidas si la formulación de multiparticulados de pantoprazol de la presente invención no tuviera exactamente el mismo rango de tamaño especificado para los multiparticulados y exactamente las mismas altas cantidades de surfactante en el núcleo de los multiparticulados, así como los demás componentes en las cantidades especificadas en el nuevo capítulo reivindicatorio.**

Dichas ventajas y resultados sorprendentes alcanzados sobre los resultados de la tableta de D3, tampoco podrían haber sido alcanzados por ninguno de los documentos D1, D2 y D4 (citados por el señor Examinador) ni por ninguna combinación de los documentos D1, D2, D3 y D4, primordialmente porque ninguna combinación de estos documentos sugiere las cantidades de surfactante en el núcleo de los multiparticulados ni el rango de tamaño especificado para los multiparticulados tal como se encuentran en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud.

Lo anterior se demostrará a continuación por medio de un análisis de la materia contenida en cada uno de los documentos citados.

(ii) Por su parte, D1 describe una formulación de un inhibidor de la ATPasa H^+K^+ o uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina del mismo, opcionalmente mezclada con compuestos alcalinos y además mezclados con componentes adecuados dentro de un material de núcleo, el cual puede ser producido por extrusión/esferonización.

Sin embargo, D1 se centra en una formulación de dosificación tableteada de unidades múltiples, y en la mayoría de sus ejemplos de trabajo describe el recubrimiento o el rociado del componente activo sobre una **semilla**.

A la luz de las enseñanzas de la presente invención, **queda claro que esta semilla, la cual es recubierta o rociada con el componente activo, no hace parte de los componentes del núcleo esferoide de los multiparticulados de la presente invención**, toda vez que los núcleos de los multiparticulados de la presente solicitud están compuestos únicamente de una sal de pantoprazol o hidrato de la misma, celulosa microcristalina, polisorbato 80, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa y un ajustador de pH, como ahora se muestra en la nueva reivindicación 1 del nuevo capítulo reivindicatorio expuesto anteriormente.

Adicionalmente, el documento D1 enseña la compresión de sus pellets dentro de una tableta junto con excipientes de tableta. **Dicha compresión de pellets para formar una tableta junto con excipientes de tableta no es un elemento de la invención reclamada en la presente solicitud, toda vez que los multiparticulados son en si mismos la formulación final.**

En vista de lo anterior, es claro que **el documento D1 no sugiere multiparticulados que sean en si mismos la formulación final, que tengan un núcleo esferoide extruido conformado únicamente por una sal de pantoprazol o hidrato de la misma, polisorbato 80 (surfactante), celulosa microcristalina, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa y un ajustador de pH, en las proporciones descritas en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud**. Todas estas características, como se demostró en el numeral (i) del presente memorial, son responsables de los efectos farmacocinéticos sorprendentes de la presente invención.

Adicionalmente, D1 se centra en proporcionar un material de recubrimiento que tiene propiedades mecánicas que soportan la compresión (la necesaria para formar con los pellets una tableta) con el fin de evitar el efecto de los excipientes de la tableta sobre la resistencia ácida de las distintas capas recubiertas individualmente.

En consecuencia, **D1 enseña que la capa de recubrimiento entérico protege el principio activo de los otros excipientes de la formulación. En contraste, el núcleo esferoide de la presente invención proporciona una unidad estable la cual contiene tanto el compuesto activo de pantoprazol como los excipientes.**

Por último, **D1** enseña microgranulados (o pellets) de un diámetro máximo de 0.5mm y no sugiere de ninguna manera la existencia de algún efecto farmacocinético generado por el tamaño de los microgranulados.

En cambio, la presente invención proporciona multiparticulados de pantoprazol en un rango de diámetro específico de 0.7 a 1.25 mm y presenta ejemplos específicos, como los ejemplos 1, 4 y 6 del texto de la descripción, en donde dichos multiparticulados revelan resultados sorprendentes como un **lapso de tiempo reducido para el inicio de la acción farmacéutica y un intervalo más largo de liberación del ingrediente activo en comparación con la tableta comercial de Protonix**, al tiempo que mantiene un perfil farmacocinético similar al de dicha tableta. Resultados que son generados, en parte, por el rango de tamaño específico de tales multiparticulados de pantoprazol de la presente invención.

En conclusión, dadas las diferencias entre D1 y la presente solicitud en cuanto al enfoque y el abordaje dado para la solución de los problemas técnicos identificados en cada uno, no hay indicios para que D1 por si solo o en combinación con cualquiera de los demás documentos citados por el señor Examinador permita o sugiera la obtención de los multiparticulados de pantoprazol de la presente invención en donde sus componentes estén en las cantidades descritas en el nuevo capítulo reivindicatorio anteriormente expuesto, en donde los multiparticulados sean en si mismos la formulación final y en donde además los multiparticulados tengan el mismo rango específico de tamaño descrito en la presente invención, el cual proporciona resultados farmacocinéticos sorprendentes frente a la formulación de Protoxin comercial.

(iii) Por otro lado, D2 específicamente enseña en la columna 3 del texto de la descripción la exclusión de compuestos reactivos alcalinos y manitol del material del núcleo. Por lo tanto, **D2 motivaría a una persona versada en la materia a evitar combinar las enseñanzas de D2 con cualquiera de los demás documentos citados por el señor Examinador para producir la formulación de la presente invención, en la cual el principio activo se encuentra en forma de una sal alcalina.**

En relación con lo anterior, un ejemplo específico que demuestra que D2 va en contravía de las enseñanzas de los demás documentos citados se puede ver en las líneas 3 a 6 de la columna 4 del documento D4, dicho fragmento enuncia: "*En el caso del pantoprazol, que es muy lábil en medio ácido, es necesario procesarlo en el núcleo de la tableta o los pellets en forma de sales alcalinas, por ejemplo sales de sodio*". Quedando así demostrado que la materia contenida en D2 no puede ser

combinada de ninguna manera con la materia de los demás documentos citados con miras a obtener la formulación de multiparticulados de sales alcalinas de pantoprazol de la presente invención.

Adicional a excluir expresamente que el principio activo esté en forma de una sal alcalina, D2 también enseña que el núcleo se compone de una pluralidad de "núcleos" inertes, en donde el principio activo y los "núcleos" son mezclados y luego son comprimidos juntos.

Además, D2 es totalmente silencioso en la mención del tamaño de sus microtabletas, lo que demuestra que D2 ignora por completo la existencia de ventajas farmacocinéticas obtenidas de manipular el tamaño de los particulados que contienen el ingrediente activo.

En consecuencia, **D2 está lejos de enseñar un núcleo multiparticulado extruido/esferonizado compuesto de pantoprazol y los excipientes mencionados en el nuevo capítulo reivindicatorio, recubiertos con una revestimiento inerte, y adicionalmente recubiertos con un revestimiento entérico, en el cual cada multiparticulado tiene el promedio de tamaño descrito en las nuevas reivindicaciones.**

Aún así, en gracia de discusión, si las enseñanzas de D2 fueran combinadas con los otros documentos citados, la presente invención no resultaría obvia, toda vez que **los documentos citados no sugieren la cantidad de polisorbato 80, la cantidad de carbonato de sodio, la cantidad de agua, o los otros componentes provistos en el núcleo de la presente invención, mucho menos los otros elementos de los multiparticulados como son presentados en el nuevo capítulo reivindicatorio de esta solicitud.**

Lo anterior es evidente al comparar, por ejemplo, las proporciones de pantoprazol:surfactante de D2 con las de la presente invención. En los ejemplos 6, 7 y 8 de D2 (citados por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **302**) la proporción pantoprazol:surfactante es de 40:1 para el ejemplo 6 y de 20:1 para los ejemplos 7 y 8 (si se toma como surfactante total el contenido de lauril sulfato de sodio, estearil-fumarato de sodio y polisorbato 80 presentes en las formulaciones), en cambio, en la presente invención la proporción pantoprazol:surfactante más pequeña es de 11,25:1 (como se desprende del análisis cuantitativo de la nueva reivindicación 1 de la presente invención) o utilizando la composición de la reivindicación 25 anteriormente presentada (nueva reivindicación 17; citada por el señor Examinador en el mencionado Concepto Técnico) la proporción pantoprazol:surfactante es de 9:1. **Estas diferencias en el contenido de surfactante en el núcleo afectan sorprendentemente los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones como ya se explicó en el numeral (i) de este mismo memorial.**

Finalmente, la presente invención no se proporciona para tableteo o compresión de los multiparticulados, porque tienen la intención de que sean entregados en forma de partículas para permitir su distribución a individuos que tengan dificultades para tragar.

(iv) Adicional a la comparación realizada en el numeral (i) entre D3 y la presente invención, es pertinente resaltar que D3 describe una tableta comprimida la cual puede contener pantoprazol como compuesto activo en su núcleo. **Pero este documento no sugiere la presencia de ningún surfactante en el núcleo.**

(v) De manera similar, D4 se centra en una tableta de liberación lenta de múltiples capas, en la que se contiene el pantoprazol en un núcleo y por lo menos una capa de control de liberación. De nuevo, **este documento tampoco enseña la presencia de un surfactante en el núcleo.**

Como consecuencia de lo anterior, **queda claramente establecido que ni los documentos D1, D2, D3 o D4 por si solos, ni cualquiera de sus combinaciones posibles sugeriría una formulación de multiparticulados cuyos núcleos se compongan de una sal de pantoprazol o hidrato de la misma, polisorbato 80, celulosa microcristalina, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa y un ajustador de pH en las proporciones descritas en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud y los otros componentes de los multiparticulados tal como se describen en el nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, en donde los multiparticulados sean en si mismos la formulación final y en donde además los multiparticulados tengan el mismo rango específico de tamaño descrito en la presente solicitud. Características que le dan a la presente invención sus resultados farmacocinéticos sorprendentes frente a la formulación de Protonix comercial y su inesperada bioequivalencia a dicha formulación de Protonix.**

En concordancia con lo anterior, el solicitante pide que el nivel inventivo sea concedido para la materia de la presente solicitud toda vez que la combinación de las enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador no podrían sugerir la presente invención tal como se expuso anteriormente.

(vi) Finalmente, el señor Examinador asegura que *"el método para la fabricación de las composiciones señalado en la cláusula 30 que comprende la aplicación de las técnicas de extrusión y esferonización se encuentra anticipado por los documentos D1, o bien D4, por lo que esta Superintendencia concluye que la secuencia lógica de etapas descrita en el método también carece de altura inventiva"*.

Con relación a esta objeción, en primer lugar me permito señalar que dicha reivindicación 30 ahora corresponde a la nueva reivindicación 22, en donde se han realizado las modificaciones ya mencionadas en el numeral 3 del presente memorial.

Ahora bien, con respecto a la posible falta de nivel inventivo de la secuencia lógica de etapas que conforman el método para la fabricación de las formulaciones de multiparticulados de pantoprazol de la presente invención, me permito referirme a la afirmación que hace el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, preparado por la Oficina Internacional de la OMPI, con respecto al nivel inventivo de reivindicaciones de proceso*:

"Si una reivindicación independiente es nueva e inventiva, también lo son sus reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo también lo serán las reivindicaciones de proceso que necesariamente llevan a ese producto y a las reivindicaciones del producto"

En concordancia con esta afirmación queda claro que **dichas etapas del método reivindicado si gozan de altura inventiva, toda vez que los productos obtenidos a través de este método son inventivos como ya se demostró anteriormente.**

5. CONCLUSION

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado es totalmente claro y conciso al reclamar los multiparticulados de pantoprazol de la presente invención y el método para su fabricación, en concordancia con las enseñanzas de los ejemplos específicos proporcionados en la descripción de la solicitud.

Finalmente, en virtud de la presentación de este nuevo capítulo reivindicatorio se supera completamente las objeciones de nivel inventivo presentadas por ese Despacho con respecto a las reivindicaciones 1 a 37 anteriormente presentadas.

Por otro lado, los argumentos discutidos establecieron que la materia contenida en el nuevo capítulo reivindicatorio no podría de ninguna manera ser obtenida a partir de las revelaciones de D1, D2, D3 o D4 o combinaciones de la materia contenida en los mismos, y por lo tanto, la solicitud en estudio conlleva nivel inventivo frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar Copia de las páginas **34 a 38** que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **29** reivindicaciones.

* Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina. Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. Segunda Edición. 2004. pag. 80. Numeral 10.3.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDIAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció
por escrito Alicia Lloreda Ricaurte
Identificación (a) con 39690713 y tarjeta
profesional de abogada No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(c) mismo en este escrito.
(Art. 61 C. P. C. Decreto 2282/03 mod. 33)

26 ABR. 2011
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

1. Multiparticulados de pantoprazol, en donde cada uno de los multiparticulados comprende:
un núcleo esferoide que comprende de 20% a 45% en peso de una sal de pantoprazol o hidrato del mismo y 25% a 30% en peso de celulosa microcristalina, 4% a 6% en peso de polisorbato 80, 14% a 16% en peso de crospovidona, 0.5% a 2% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, y un ajustador de pH;
un revestimiento de sello inicial sobre el núcleo esferoide que comprende hidroxipropilmetilcelulosa; y
un revestimiento entérico el cual comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos sobre el revestimiento de sello inicial,
en donde los multiparticulados revestidos tienen un diámetro en el rango de 0.7 a 1.25 mm.
2. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho núcleo esferoide comprende un compuesto de pantoprazol presente en una cantidad de aproximadamente 40 mg de pantoprazol por 100 mg de multiparticulado no revestido, en donde la cantidad de pantoprazol es medida en la forma de base libre.
3. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde la sal de pantoprazol es seleccionada de pantoprazol sódico y pantoprazol magnésico.
4. Los multiparticulados de conformidad con la reivindicación 3, en donde el hidrato es un sesquihidratado.
5. Los multiparticulados de conformidad con la reivindicación 1, en donde el pantoprazol sódico sesquihidratado está presente en una cantidad de aproximadamente 45% en peso.

6. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde los multiparticulados tienen un diametro promedio de 1 mm.
7. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde dicho ajustador de pH comprende carbonato de sodio.
8. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 7 en donde el carbonato de sodio está presente en 3% a 7% en peso del multiparticulado.
9. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde dicho núcleo comprende además de 1% a 2% de agua.
10. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde dicho revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos en un intervalo de 15% a 45% en peso del núcleo.
11. Los multiparticulados de conformidad con la reivindicación 10, en donde el revestimiento entérico comprende aproximadamente 30% en peso de un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato, aproximadamente 15% en peso de talco, aproximadamente 3% de citrato de trietilo y un ajustador de pH, estando dichas cantidades en peso de los multiparticulados.
12. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además un revestimiento de sello final sobre el revestimiento entérico.
13. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 12, en donde el revestimiento de sello final comprende 0.1 a 10% en peso de los multiparticulados.

14. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el revestimiento de sello final comprende hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa).
15. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde dicho revestimiento de sello inicial está en el intervalo de 2% a 4% en peso del peso del núcleo sin revestimiento.
16. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el núcleo esferoide comprende:
- | | |
|------------------------------------|---------------|
| Pantoprazol sódico sesquihidratado | 45% (p/p) |
| Celulosa microcristalina | 27% (p/p) |
| Polisorbato 80 | 5% (p/p) |
| Crospovidona | 15% (p/p) |
| Hipromelosa 2208 | 1% (p/p) y |
| Carbonato de sodio | 6.5% (p/p); y |
| Agua | |
17. Multiparticulados de pantoprazol de conformidad con la reivindicación 1, en donde el núcleo esferoide consiste esencialmente de:
- | | |
|------------------------------------|-------------|
| Pantoprazol sodico sesquihidratado | 45% (p/p) |
| Celulosa microcristalina | 27% (p/p) |
| Polisorbato 80 | 5% (p/p) |
| Crospovidona | 15% (p/p) |
| Hipromelosa 2208 | 1% (p/p); y |
| Carbonato de sodio | 7% (p/p). |
18. Un producto que comprende una pluralidad de multiparticulados de pantoprazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, el cual comprende de 10 mg a 100 mg de pantoprazol, con base en el peso de la base libre de pantoprazol.

19. El producto de conformidad con la reivindicación 18, que comprende aproximadamente 40 mg de pantoprazol, con base en el peso de la base libre de pantoprazol.
20. El producto de conformidad con la reivindicación 19, en donde dicha pluralidad de multiparticulados están en una suspensión acuosa.
21. El producto de conformidad con la reivindicación 19, en donde dicha pluralidad de multiparticulados están en una capsula.
22. Un método para producir una formulación de multiparticulados de pantoprazol, que comprende los pasos de:

producir un núcleo esferoide que comprende de 20% a 45% en peso de una sal de pantoprazol o hidrato del mismo y 25% a 30% en peso de celulosa microcristalina, 4% a 6% en peso de polisorbato 80, 14% a 16% en peso de crospovidona, 0.5% a 2% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, y un ajustador de pH, mediante extrusión y esferonización;

aplicar un revestimiento de sello inicial que comprende hidroxipropilmetilcelulosa al núcleo esferoide;

aplicar un revestimiento entérico que comprende un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos sobre el revestimiento de sello inicial; y

opcionalmente aplicar un revestimiento de sello final al núcleo esferoide con revestimiento entérico,

en donde dichos multiparticulados tienen un diámetro en el intervalo de 0.7 a 1.25 mm.

23. El método de conformidad con la reivindicación 22, en donde el núcleo esferoide se prepara mediante la mezcla de los ingredientes en un mezclador de bajo esfuerzo cortante en condiciones de bajo esfuerzo cortante en un intervalo de 25 rpm a 35 rpm.
24. El método de conformidad con la reivindicación 23, en donde las condiciones de bajo esfuerzo cortante son de 32 rpm.
25. El método de las reivindicaciones 22 a 24, en donde los núcleos esferoides se secan a baja temperatura que no excede 40°C durante un periodo de 8 a 72 horas hasta obtener un porcentaje de perdidas por secado (LOD) de 3.4% a 4.3%.
26. El método de las reivindicaciones 22 a 25, en donde dicho revestimiento de sello inicial es de 2 a 4% en peso del multiparticulado sin revestimiento.
27. El método de las reivindicaciones 22 a 26, en donde dicho revestimiento de sello final es aproximadamente 1% en peso del multiparticulado.
28. El método de conformidad con la reivindicación 22, que comprende además el paso de aplicar una capa de talco en una cantidad de 0.05% a 0.1% en peso del multiparticulado.
29. El método de conformidad con la reivindicación 28, en donde el revestimiento entérico se rocía como una suspensión sobre el núcleo esferoide.