

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-LABORATORIOS BAGÓ S.A. Y EASTBRAND HOLDING GMBH-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE PELLETS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN". Clase A61K 9/50.-Expediente número NC2017/0010900.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 5 de julio de 2019 y a mi solicitud de plazo del 27 de agosto de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **5796** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

La examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

"PROCEDIMIENTO DE ELABORACIÓN DE PELLETS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio**

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la examinadora en el concepto técnico. Dichas modificaciones se resumen a continuación:

- En **las reivindicaciones 2 a 8 y 12** se eliminaron todas aquellas frases precedidas por la expresión "*preferentemente*", con el fin de otorgarle claridad a la materia reclamada. Así mismo, en la **reivindicación 7** se eliminó la expresión "*exclusivamente*" con el mismo fin.
- Las **reivindicaciones 4, 6, 7, 8** fueron modificadas de manera que se eliminaron expresiones como "*superior al*", "*inferior o igual al*" y se establecieron rangos precisos de valores.
- La **reivindicación 14** actualmente presentada fue eliminada del capítulo reivindicatorio.
- Las **nuevas reivindicaciones 13 a 16** constituyen una reformulación de las reivindicaciones 13, 15 y 16 actualmente presentadas y se enfocan en composiciones farmacéuticas multiparticuladas y sus características técnicas esenciales.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **21 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a un procedimiento de elaboración de pellets con recubrimiento entérico que contiene un inhibidor de bomba de protones y composiciones que los contienen y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la examinadora afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara porque la etapa II) se define mediante la expresión "aislar los núcleos", la cual es muy general y es imprecisa ya que no se establece la técnica empleada (separación por tamaños de partícula o por filtración) y las condiciones a las cuales se lleva a cabo dicha etapa. Se sugiere definir adecuadamente el paso mencionando cual es la técnica empleada y las condiciones para que sea realizado este paso II)."*

En relación con esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo respecto a lo expuesto por la examinadora. En este sentido me permito resaltar que la etapa II (aislar los núcleos) no es una de las características que confieren el nivel inventivo a la invención de la presente solicitud. En este sentido, la reivindicación precisa que se aislen los núcleos para poder proseguir con el procedimiento de acuerdo a lo reclamado.

Considerando lo anterior, cualquier procedimiento de aislado convencional y, por lo tanto, conocido por un experto en la materia, es adecuado.

En este sentido, por favor también note que las reivindicaciones son una generalización razonable del contenido divulgado en la descripción. Así, el solicitante no está en la obligación de limitarse injustificadamente a un único procedimiento de aislado, toda vez que esto podría derivar en perjuicio material para el solicitante.

Finalmente, me permito mencionar que el procedimiento reclamado de la invención no requiere un procedimiento de aislado de núcleos específicos, por lo que no es necesario especificar el procedimiento específico para la etapa II del procedimiento reclamado en la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente sea retirada esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 2, 3, 4, 7, 8, 12 a 16 no son claras, porque contienen las expresiones "preferentemente", "exclusivamente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes, modificar y definir las características técnicas esenciales."*

En relación con esta objeción, por favor que dichos términos fueron eliminados de las reivindicaciones mencionadas, de manera que dichas reivindicaciones ahora delimitan de manera apropiada el alcance de la materia reclamada.

Considerando lo anterior, solicito amablemente sean retiradas las objeciones a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 3, 4, 5, 8, 15 no son claras porque los términos "menor", "inferior al", "superior al", "por lo menos", los cuales son imprecisos y no permite distinguir inequívocamente los componentes del procedimiento o la composición reclamada. Se sugiere sustituirlos por términos o valores precisos."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que dichas expresiones fueron eliminadas en las reivindicaciones mencionadas. En consecuencia, se delimitaron rangos de valores con el fin de otorgarle claridad a la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se den superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 4 no es clara porque define a etapa iii) como: "comprende la inhibición de la recristalización" lo cual es una función del agente polivinilpirrolidona. Lo anterior no es una adecuada caracterización de una etapa. Se sugiere al solicitante eliminar dicha expresión."*

Con respecto a esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo respecto a lo expuesto por la señora Examinadora.

En este sentido, me permito señalar que la expresión *"comprende la inhibición de la recristalización"* debe ser interpretada en conjunto con el resto de la reivindicación 4. De hecho, la inhibición de la recristalización es una función de la polivinilpirrolidona, pero, para conseguir dicha recristalización no es suficiente añadir una cantidad cualquiera de polivinilpirrolidona.

En consecuencia, en la reivindicación 4 se especifica que se debe añadir una cantidad de polivinilpirrolidona que sea suficiente para conseguir esta inhibición. Así, una persona experta en la materia sabe cómo determinar esta cantidad (que en cualquier caso se define que debe ser menor al 4%).

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que dicha expresión es esencial para definir la materia que se reclama en la reivindicación 4. Su eliminación conllevaría a una interpretación errada, donde se establecería que es necesario únicamente adicionar cualquier cantidad de polivinilpirrolidona (por debajo del 4%) y ésta no es la intención de la reivindicación 4.

Por ello, me permito asegurar que dicha expresión debe ser incluida en la reivindicación 4, ya que esta expresión define apropiadamente el objeto de la reivindicación y así, especifica la cantidad de polivinilpirrolidona de una manera clara para la persona versada en la materia.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 13 a 16 no son claras ni concisas, puesto que reclaman diferentes composiciones multiparticuladas que difieren de la forma farmacéutica o de presentación. Sin embargo, su parte caracterizante reclama una misma materia, se sugiere restringir a una única reivindicación que incluya las formas farmacéuticas preferidas de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo."*

En relación con esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 14 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, y que las reivindicaciones 13, 15 y 16 actualmente presentadas fueron reformuladas y constituyen las reivindicaciones 13 a 16 del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto a este memorial.

Así, la nueva reivindicación 13 hace referencia a una composición farmacéutica multiparticulada con aquellas características técnicas esenciales comunes a todas y, en consecuencia, las reivindicaciones 14, 15 y 16 son dependientes de la reivindicación 13 y reclaman elementos específicos a ellas.

Teniendo en cuenta lo anterior, solicito amablemente se den por superadas las objeciones a este respecto.

- *"La reivindicación 14 no es clara porque define la composición en términos del tiempo de desintegración en la cavidad bucal. Lo anterior corresponde a un resultado o función a alcanzar y no define adecuadamente la composición puesto que dicho resultado incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar dicho tiempo de desintegración por las características esenciales de la composición que contribuyen a la obtención de ese efecto."*

En relación a esta objeción, por favor note que la reivindicación 14 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. Así, solicito se dé por superada esta objeción.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito enfatizar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y supera por completo las objeciones de la señora Examinadora y, por ende cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO**5.1. Argumentos de la examinadora**

La examinadora objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3, 11 a 13, 16 a 19 a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Pharmaceutical pellet*" (WO2010/022944) y **D2** "*Pharmaceutical formulations comprising substituted benzimidazole derivatives*" (US2012/0058194).

La examinadora afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano al procedimiento definido en la reivindicación 1 porque divulga un proceso para la elaboración de pellets que contienen un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica y composiciones farmacéuticas.

En la opinión de la examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el procedimiento de elaboración de pellets divulgado en D1 consiste en que D1 divulga la aplicación de una primera capa que contiene una sustancia de carácter básico para aumentar la estabilidad del agente activo benzimidazólico que se aplica en la segunda etapa.

Sin embargo, la examinadora afirma que no hay efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Adicionalmente, la examinadora afirma que D2 divulga formulaciones farmacéuticas para administración oral que comprenden derivados de benzimidazol y los procesos para su fabricación, donde dicho proceso de fabricación incluye las etapas de generación de un núcleo recubierto mediante la aplicación de un inhibidor de bomba protónica junto con excipientes que incluyen un agente básico y posteriormente aplicar un recubrimiento pH sensible que sirve como protección entérica.

En consecuencia, la examinadora concluye que una persona versada en la materia estaría motivada a combinar los componentes de la primera y segunda solución del documento D1 en una única solución, y que dicha solución sea usada como primera capa y luego colocar una segunda capa con recubrimiento entérico como se divulga en D2, con el fin de llegar al objeto de la reivindicación 1, entonces, ella concluye que sería obvia.

Adicionalmente, la examinadora afirma que el documento D1 divulga como paso inicial la obtención de una mezcla del agente básico en agua y posteriormente la adición del agente activo obtiene una mezcla hidroalcohólica. Asimismo, menciona que el documento D1 da a conocer composiciones farmacéuticas de tipo cápsula o tableta que contienen pellets multicapas con recubrimiento entérico que contienen un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica, y que dichas composiciones de pellets pueden estar asociadas en la misma forma farmacéutica con agentes como NSAID.

Así, ella asegura que las reivindicaciones dependientes 2, 3, 11 a 13, 16 a 19 no mencionan ninguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, proporcione nivel inventivo a la solicitud, entonces, ella considera que tampoco tendrían nivel inventivo.

5.2. Argumentos del solicitante

En relación con los argumentos presentados por la examinadora me permito exponer los siguientes argumentos que demuestran de manera inequívoca el nivel inventivo de la presente solicitud.

5.2.1. En relación al documento D1

En primera instancia, me permito resaltar que el documento D1 (WO2010/022944) es equivalente al documento DE 10 2008 045 339 A1. En este sentido, por favor note que el texto del documento WO 2010/022944 es exactamente igual al documento DE 10 2008 045 339 A1.

Así, para mejor referencia de la señora Examinadora la traducción al español del documento DE 10 2008 045 339 A1 se adjunta al presente memorial como Anexo A y, por lo tanto, el análisis realizado a continuación se realizará tomando como base este anexo.

En primer lugar, el problema técnico a resolver en D1 era proveer un pellet de uso farmacéutico para la preparación de una forma de presentación medicamentosa compuesta de varias unidades individuales que comprende un inhibidor de la bomba de protones lábil en medio ácido como principio activo que se caracterice por una estabilidad relativamente elevada respecto del principio activo (párrafo [009] de Anexo A).

Además, D1 señala que sorprendentemente los pellets en el que la capa de principio activo está cubierta tanto de un lado como también del otro con una capa que contiene una sustancia de reacción alcalina, se caracteriza respecto del inhibidor de la bomba de protones lábil por presentar una estabilidad relativamente alta del principio activo (párrafo [0011] de Anexo A).

Así, en el párrafo [0010] y la reivindicación 1 de dicho documento se evidencia que la solución al problema en D1 son pellets que comprenden:

- a) Un núcleo inerte (párrafos [0023], [0024], [0060] y [0072]; todos los ejemplos; reivindicaciones 1, 5 y 27);

- b) Una capa I, dispuesta sobre el núcleo (Reivindicaciones 2 y 27; párrafos [0015], [0025] y [0072], ejemplos 1 a 3) con una sustancia de reacción alcalina, específicamente arginina (párrafos [0027], [0060] y [0072], ejemplo 3 y reivindicación 6) y un agente ligante (hidroxipropilmetilcelulosa) para "asegurar una resistencia suficiente de la Capa I" (Reivindicación 7, párrafo [0030]);
- c) Una capa de principio activo que puede contener una sustancia de reacción alcalina; preferentemente arginina, lisina e histidina (reivindicación 13, párrafos [0039] y [0040], ejemplo 6) y un agente ligante, preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa (reivindicación 14 y párrafos [0041] y [0042]);
- d) Una capa II, que contiene una sustancia de reacción alcalina que es arginina, lisina e histidina (párrafo [0050] ejemplo 7, reivindicación 15); y un ligante para "asegurar una resistencia satisfactoria de la capa II" siendo de preferencia hidroxipropilmetilcelulosa (reivindicación 16 y párrafos [0051] y [0052]);
- e) Una capa resistente a los jugos gástricos dispuesta sobre la capa II (párrafo [0056], Reivindicación 3) que puede comprender un copolímero de ácido metacrílico - alquiléster de ácido metacrílico (EUDRAGIT™L o EUDRAGIT™S (reivindicación 17, párrafo [0057]) "puede contener plastificantes para que la capa presente propiedades mecánicas deseadas como flexibilidad y dureza" (párrafo [0058] y ejemplos 10, 11 y 12).

Por lo tanto, es claro que el proceso de elaboración de pellets de D1 consiste en aplicar la mezcla descrita en las reivindicaciones 18 a 25 sobre un soporte sólido (reivindicación 26) comprendiendo el soporte un núcleo (11) así como una capa I que contiene una sustancia de reacción alcalina (12). (los números hacen referencia al dibujo presente en el Anexo A).

Asimismo, D1 enseña que la capa I que contiene una sustancia de reacción alcalina se dispone sobre el núcleo inerte (párrafos [0015], [0025], [0072], referencia (12) en dibujo, ejemplos 1 a 3).

Acorde a D1, una sustancia de reacción alcalina es una sustancia que provee un valor de pH mayor que 7, cuando se la suspende en agua o se la disuelve. Por lo tanto, la capa I que contiene una sustancia de reacción alcalina no es una capa inerte.

Y, en consecuencia, el soporte que comprende el núcleo inerte recubierto con la capa I mencionado en la reivindicación 26 y 27, no constituye un soporte inerte. Así pues, la mezcla divulgada en reivindicaciones 18 a 25 no se aplica sobre un núcleo inerte directamente como en la presente solicitud.

Asimismo, por favor note que para mejorar la estabilización del inhibidor de bomba de protones en la capa de principio activo, la cantidad de sustancia de reacción alcalina en la capa I es entre 10% a 80% en peso (preferentemente entre 30% a 60% en peso), pues como se mencionó anteriormente, los autores de D1 encontraron que se obtienen los pellets con la estabilidad deseada recubriendo el principio activo tanto de un lado como del otro con una capa que contiene una sustancia de reacción alcalina (párrafo [0011]).

En este sentido, la capa II dispuesta sobre el núcleo recubierto con una capa I y una capa de principio activo, también comprende una sustancia de reacción alcalina, preferentemente arginina (párrafos [0049] y [0050]), y el mismo porcentaje de sustancia de reacción alcalina se encuentra presente en la capa II.

D1 también enseña que la capa de principio activo contiene una sustancia de reacción alcalina (para mejorar la estabilidad; estando dicha sustancia presente en una cantidad desde 2% a 20% en peso (preferentemente de 5% a 15% en peso).

Por lo tanto, es evidente que las tres capas (capa I, capa de principio activo y capa II) contienen una sustancia de reacción alcalina.

Específicamente, me permito resaltar que el ejemplo con menor contenido de aminoácido en relación al inhibidor de bomba de protones en la capa de principio activo es el Ejemplo 5. Como se puede observar la cantidad de lisina (aminoácido) se encuentra en una relación del 20% con respecto al inhibidor de bomba de protones (168g a 840g). A ello hay que agregar la cantidad de aminoácido presente en la capa I y en la capa II.

En consecuencia, es claro que la cantidad de aminoácido presente en todo el pellet con respecto al inhibidor de bomba de protones es mucho mayor al 20%.

En efecto, los pellets del ejemplo 10 comprenden 812,50 g de núcleos (con capa I, capa de principio activo y capa II) obtenidos según ejemplo 7; compuestos de 65 g de lisina y 650 g de núcleos con capa I y capa de principio activo según ejemplos 4 conteniendo 125 g de aminoácido (arginina), 250 g de esomeprazol-Mg y 250 g de núcleos con capa I según ejemplos 1 a 3. Si se toma en cuenta los núcleos recubiertos con capa I que menor contenido de aminoácido contienen (ejemplo 1); tendríamos que, para 250 g de núcleos están presentes otros 9 g de aminoácido (lisina), lo que implica un total de 199 g de aminoácido por 250g de esomeprazol.

Esto implica que el aminoácido se encuentra presente en una relación del 79,6% en peso con respecto al inhibidor de bomba de protones.

Asimismo, me permito resaltar que en ninguna parte del documento en D1, se menciona que la cantidad de aminoácido básico se encuentra presente en una cantidad del 10% en relación al agente activo.

También me permito señalar que la reivindicación 22 de D1 se refiere a la cantidad del inhibidor de la bomba de protones lábil en medio ácido y no se refiere a la cantidad de aminoácido básico como afirma la señora Examinadora.

Considerando todo lo anterior, es evidente que el documento D1 difiere totalmente de la presente solicitud por cuanto ésta no solamente posee tres capas de recubrimiento sobre los núcleos inertes de celulosa pura (100%), sino que posee un porcentaje inferior al 10% en peso de aminoácido básico en relación al principio activo para estabilizar al inhibidor de la bomba de protones, porcentaje mucho menor que el divulgado específicamente en D1.

Así, el documento D1 requiere para asegurar la estabilidad del inhibidor de la bomba protónica:

- a) mucho mayor contenido de agente de reacción alcalina incorporado en dos capas, y en la capa de ingrediente activo.
- b) mayor número de capas; y, por lo tanto
- c) mayor número de operaciones industriales

Adicionalmente, me permito señalar que D1 describe en los párrafos [006] y [007] que, frente a las composiciones del arte que comprenden pellets que contienen un núcleo y una capa activa dispuesta sobre el núcleo, existe una necesidad de disponer de pellets de uso farmacéutico de inhibidor de bomba de protones que presenten una estabilidad relativamente alta del principio activo. Por lo tanto un experto en la materia no estaría motivado en forma obvia a eliminar la capa I con sustancia de reacción alcalina dispuesta sobre los núcleos inertes, dado que los autores de D1 describen que sorprendentemente los pellets en el que la capa de principio activo está cubierta tanto de un lado como también del otro con una capa que contiene una sustancia de reacción alcalina, se caracteriza respecto del inhibidor de la bomba de protones lábil por presentar una estabilidad relativamente alta del principio activo (párrafo [0011]).

Teniendo en cuenta estos argumentos, y contrariamente a lo manifestado por la señora Examinadora, la persona normalmente versada en la materia no estaría motivada de ninguna manera a combinar los componentes de la primera y segunda solución divulgada en D1 en una única solución, siendo ésta última utilizada como primera capa y luego colocar una segunda capa con recubrimiento entérica como se divulga en D2 porque D1 enseña todo lo contrario (párrafo [0011]); y D2 enseña que es necesario realizar un sellado previo de los núcleos con una capa de recubrimiento como se explicará en el siguiente apartado.

Finalmente, me permito resaltar que en ninguna parte del documento D1 se menciona el tamaño final de los pellets obtenidos.

En referencia a esto, me permito señalar que se encuentra una contradicción en lo afirmado por la señora Examinadora cuando en el cuadro de la página 7 del concepto técnico se menciona que en página 6 de D1 se detalla que los pellets obtenidos poseen un tamaño entre 0,4 y 0,8mm, mientras que líneas más abajo se afirma que en la misma página 6 de D1 se describe que el tamaño de los pellets obtenidos es no mayor a 200µm.

De igual forma, en lo que respecta a que el contenido de agente activo con respecto a los pellets es mayor al 15% en el ejemplo 13; me permito afirmar que tampoco se comparte dicha afirmación por lo que se muestra a continuación.

Las cápsulas del Ejemplo 13 se preparan a partir de partículas del ejemplo 10; éstos a partir del ejemplo 7 y éstos últimos a partir los núcleos recubiertos según el ejemplo 4. Así, se podría inferir que estos 1500 g de pellets contienen 190,33 g de esomeprazol, es decir 12,66%; lo que es un contenido menor al 15%.

Por todo lo manifestado anteriormente, es evidente que las enseñanzas del documento D1 no afectan a la presentan solicitud y no motivan, sugieren o anticipan la materia reclamada en la presente solicitud, por lo que ésta tiene nivel inventivo.

5.2.2. En relación al documento D2

En relación al documento D2 me permito señalar que éste se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de bencimidazol de liberación modificada y divulga varias realizaciones preferidas de forma general.

Específicamente D2 divulga en los ejemplos de realización una composición farmacéutica en cápsulas que comprende dos fracciones de pellets de distinta naturaleza (F1 y F2):

- a) La fracción 1: libera al benzimidazol sustituido en un ámbito de pH 4 a 8; preferentemente entre 5 y 6; ó entre 6 y 6,5 (según se indica en párrafos [0141]-[0142] y reivindicaciones 1 y 6 respectivamente); y
- b) La fracción 2: libera al benzimidazol sustituido a pH 3-7 (página 7 ítem [0144]); pH 5-6 (Reivindicación 2); pH 6.5-8 (reivindicaciones 6 y 24), y pH 4-6 (reivindicaciones 7 y 25).

en donde la liberación del principio activo de una fracción precede a la otra fracción (página 5; [0114]); y la liberación prolongada del principio activo tiene lugar tanto en la parte superior como en la parte inferior del intestino (página 5, [0117]).

Así mismo, me permito señalar que:

- a) La relación en las cápsulas de las dos fracciones presentes (F1 y F2) está comprendida entre 10:90 a 90:10 (reivindicación 11)
- b) Las dos fracciones tienen distinto comportamiento de liberación del principio activo que contienen: la liberación in vitro del derivado de benzimidazol contenido en la primera fracción (F1) precede la liberación proveniente de la segunda fracción (F2) a pH 5 o mayor (según reivindicaciones 13 y 14).
- c) La elaboración de ambas fracciones F1 y F2 presentes en las cápsulas requiere en todos los casos sellar previamente los núcleos esféricos de azúcar y posteriormente sobre los núcleos sellados realizar varios recubrimientos según se menciona en ejemplos 1-2; 3-5; 6-9.

Estos recubrimientos consisten en (ejemplos 1 a 17):

- a) Sellar núcleos de azúcar con hidroxipropilmetilcelulosa (Capa I)
- b) Recubrir los núcleos sellados con una suspensión formada por el benzimidazol + polivinilpirrolidona + óxido de magnesio en metanol / cloro de metileno. (Capa II)
- c) Aplicar una suspensión de recubrimiento formada por hidroximetilpropilcelulosa + talco en alcohol isopropílico y cloruro de metileno). (Capa III)
- d) Aplicar un recubrimiento de liberación controlada, soluble dependiente del pH. A partir de los núcleos anteriores se preparan las dos fracciones distintas de pellets (F1 y F2). A saber:
 - i. FRACCIÓN 1 (F1) 25% de núcleos obtenidos en C) una capa de liberación controlada dependiente del pH soluble que disuelve a pH 6-6,5. (Capa IV)
 - ii. FRACCIÓN 2 (F2) 75% de núcleos obtenidos en C) una capa de liberación controlada dependiente al pH soluble que se disuelve a pH 6.5-8. (Capa IV)
- e) Recubrir la fracción F2 con otra capa de recubrimiento de liberación controlada (párrafo [0467]). (Capa V)

En conclusión, partiendo de los núcleos esféricos de azúcar, cada fracción (F1) y (F2) requiere por lo menos 4 recubrimientos. Si observamos los ejemplos 9-10; la fracción F1 también puede comprender más de 4 capas. Así pues, la fracción I puede comprender ocho capas de recubrimiento.

De igual forma, la fracción F2 puede comprender más de una capa de polímeros (párrafo [0167]). En los ejemplos 15 a 17 y 22 a 24; se aplica una segunda capa de recubrimiento de liberación controlada soluble dependiente del pH sobre la fracción F2 (etapa F, ejemplo 15 a 17 párrafo [0530] a [0536]).

En relación con lo manifestado por la señora Examinadora sobre el tamaño de los pellets obtenidos en D2, me permito manifestar mi desacuerdo. El párrafo [0344] señalado por la señora Examinadora se refiere al tamaño de partícula del agente activo, en este caso dexlansoprazol.

Al analizar el contexto de este párrafo, se puede observar que las propiedades físico-químicas de los ingredientes activos como de los excipientes deben ser consideradas, dado que estas propiedades afectan el proceso y las propiedades de las composiciones. Así, el tamaño de las partículas del ingrediente activo puede afectar en numerosas formas, de hecho, frecuentemente no se pueden manufacturar unidades de dosificación satisfactorias a partir de un fármaco que no reúna cierto tamaño de partícula y distribución específica. Así pues, el párrafo [0344] señalado por la señora Examinadora se refiere al tamaño de partícula del agente activo y de los excipientes.

Adicionalmente, me permito señalar que D2 divulga específicamente en todos los ejemplos de realización composiciones en donde el agente básico utilizado es óxido de magnesio en una cantidad superior al 66% para proteger al derivado de bencimidazol sustituido sensible al pH gástrico con respecto éste último.

Así, la presente solicitud difiere totalmente del documento D2 en los siguientes elementos:

- a) En relación a la liberación del principio activo, los pellets de la presente solicitud son útiles para elaborar composiciones farmacéuticas caracterizadas porque posteriormente a su administración, el benzimidazol sustituido que contienen no se degrada a pH 4,5 durante 45 minutos; tienen la capacidad de liberar el principio activo a pH 6.8 y porque cumplen con los ensayos de gastroresistencia y disolución descritos en los ejemplos. Así, la liberación del principio activo es totalmente distinta a la mencionada en el documento D2.
- b) No realiza el sellado previo de los núcleos mencionado cómo condición necesaria en D2 (capa I).
- c) D2 requiere para cada fracción (F1 y F2) de al menos cuatro capas de recubrimiento mientras que en la presente solicitud los únicos pellets que se elaboran contienen tres capas de recubrimiento.

- d) La presente solicitud describe la elaboración de pellets con alto contenido de principio activo, pequeño tamaño y novedosas composiciones farmacéuticas no descritas previamente solamente factibles por el pequeño tamaño y alto contenido mencionado.
- e) El procedimiento de la presente invención es simple, rápido, condición importante y necesaria para la manipulación de principios activos fácilmente degradables, y también es económico.
- f) En adición la presente invención describe una sola clase de pellets que contienen omeprazol o esomeprazol.
- g) La elaboración de las composiciones que describe se realiza con una sola clase de pellets a diferencia de D2 que exige la elaboración de dos fracciones (FI y FII) para incorporar a las cápsulas.
- h) No usa núcleos de azúcar; específicamente utiliza núcleos de celulosa pura (100%).

Por todo lo manifestado, es evidente que un experto en la materia no podría llegar a la materia reclamada a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 pues tendrían que:

- a) Eliminar el recubrimiento con la Capa I que comprende una sustancia de reacción alcalina que se aplica sobre los núcleos inertes;
- b) Eliminar el recubrimiento con la Capa II que comprende una sustancia de reacción alcalina que separa la capa de principio activo del recubrimiento entérico;
- c) Eliminar el sellado de los núcleos con recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa;
- d) Eliminar el empleo de óxido de magnesio y;
- e) Disminuir sustancialmente la cantidad de sustancia básica que se utiliza para proteger al principio activo lábil al pH gástrico.

Así entonces, obtener los pellets de la presente solicitud de tamaño pequeño, alto contenido de inhibidor de la bomba de protones, que resistan la etapa de compresión durante la preparación de las composiciones farmacéuticas multiparticuladas en forma de comprimidos de desintegración oral con las ventajas biofarmacéuticas ampliamente descritas para estas composiciones y con capacidad de facilitar su ingestión por el paciente y también de fraccionar la posología, no es posible, a partir de los documentos referenciados por la señora Examinadora.

Con base en lo anterior, y a pesar de que la examinadora considere que los documentos D1 y D2 proporcionan enseñanzas suficientes para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud, me permito afirmar que dichos documentos, solos o en combinación, no enseñan, sugieren o anticipan un procedimiento de elaboración de pellets con recubrimiento entérico que contenga un inhibidor de bomba de protones con todas las características técnicas esenciales de acuerdo con lo reclamado en la reivindicación 1. Asimismo, D1 y D2, solos o en combinación, tampoco enseñan, sugieren o anticipan el objeto de las reivindicaciones dependientes.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5.3. Consideraciones finales

Amablemente, me permito señalar ante esta Oficina que en el informe internacional preliminar de patentabilidad se reconoció el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de los documentos D1 y D2 también referenciados por la señora Examinadora.

Adicionalmente, me permito señalar que si bien la Oficina Europea de Patentes no ha finalizado el trámite de la presente solicitud (solicitud No. 15 741 872.4), en su último concepto del 31 de enero de 2019 reconoció el nivel inventivo de la presente solicitud.

En relación a lo anterior, es necesario señalar que, con la información mencionada anteriormente, no pretendo ignorar la independencia de la que goza este despacho al analizar los méritos de la patentabilidad de una solicitud. Sin embargo, considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud en estudio corresponde a la materia que ha sido catalogada como inventiva por diferentes examinadores. Así, me permito afirmar que este hecho evidencia que la materia revelada en la solicitud de patente en estudio cumple plenamente con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 del 2000.

6. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un procedimiento de elaboración de pellets con recubrimiento entérico que contiene un inhibidor de bomba de protones y composiciones que los contienen, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el procedimiento de elaboración de pellets con recubrimiento entérico que contiene un inhibidor de bomba de protones y composiciones que los contienen, que son objeto de la solicitud en estudio, cumplen con el requisito de nivel inventivo partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y el capítulo reivindicatorio modificado presentado en respuesta al Oficio N° **5796**.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **45 a 49** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **21 reivindicaciones**.
- Anexo A, que consiste en la traducción al español del documento DE 10 2008 045 339 A1.

9. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de 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

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com