

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

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 del 7 de julio de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **8046** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a los siguientes 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. **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 puesto que menciona en el paso II del procedimiento de elaboración de pellets "aislar los núcleos de celulosa pura recubiertos obtenidos en la Etapa I", y pues en este momento del proceso los núcleos de celulosa se encuentran inmersos en la suspensión hidroalcohólica que contiene el principio activo. Se sugiere hacer la respectiva revisión y ajuste."*

En este sentido, me permito manifestar mi desacuerdo con lo afirmado por la Examinadora.

En primer lugar, la etapa de "aislar" está claramente definida en la descripción, por ejemplo, en la página 17, en la página 22 (etapa II del ejemplo 1) y en las páginas 27-28 (etapa II del ejemplo 3).

Ahora bien, por favor note que en la reivindicación 1 no se indica que *"los núcleos de celulosa están inmersos en la suspensión hidroalcohólica"*, únicamente se indica que tiene lugar un recubrimiento, sin que se especifique cómo tiene lugar.

De manera preferente, en el proceso propuesto en la presente invención la etapa i se realiza mediante un "spray", muy preferentemente mediante la técnica conocida como "bottom spray". Por lo tanto, los núcleos de celulosa no están inmersos en una suspensión.

De hecho, de manera preferente, en el procedimiento de acuerdo con la invención se parte de núcleos de celulosa sobre los cuales se aplican diferentes recubrimientos en un equipo de lecho fluido, por procesos de bottom spray. Se colocan los núcleos inertes y a través de unas pistolas que se ubican en la parte inferior del equipo, se aplican las diferentes capas de recubrimiento, en primer lugar, el que contiene el activo, luego un recubrimiento seal Coat, luego el recubrimiento entérico y por último el top coat.

Así, es evidente que en ningún momento los pellets se sumergen en la suspensión, de hecho, se realizan recubrimientos sucesivos, todos ellos mediante un spray, concretamente mediante bottom spray.

Finalmente me permito recordar a esa Oficina que la *"Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad"* en su sección 2.6.5.4 establece que las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención y que de contenerlas la examinadora no deberá requerir que se mencionen también otras características.

Por lo tanto, en una reivindicación no es necesario incluir etapas que son totalmente triviales. De hecho, el procedimiento real puede incluir más pasos que no tienen importancia ni afectan a la invención y que, por lo tanto, no se detallan en la reivindicación.

Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 es totalmente clara en la materia que reclama, solicito amablemente se den por superadas las objeciones en este aspecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado 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.

#### 4. **NIVEL INVENTIVO.**

La Examinadora afirma que la materia reclamada no cumple con los requisitos de patentabilidad, en particular el requisito de nivel inventivo, basándose en lo siguiente:

##### 4.1. **Argumentos de la Examinadora**

La Examinadora objeta el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas de los documentos **D3** "*Lansoprazole orally disintegrating tablets*" (US20070141151) y **D4** "*Oral Pharmaceutical Dosage Forms Comprising a Proton Pump Inhibitor and a NSAID*" (US2009297594).

La examinadora afirma que el documento **D3** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones orales que se desintegran fácilmente en la boca, son de fácil deglución, liberando sub-tabletas de medicamentos con recubrimiento entérico, así como sus métodos de preparación.

En la opinión de la examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el procedimiento divulgado en **D3** consiste en que el agente alcalino está en suspensión, mezclado con el principio activo.

La examinadora afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Adicionalmente, la examinadora considera que la inclusión del agente alcalino en suspensión y mezclado con el fármaco para llevar a cabo el procedimiento ya está divulgada en el documento **D4**. Según la examinadora en el documento **D4** se menciona que las capas de separación alcalinas no son esenciales.

En consecuencia, la examinadora concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa II del documento **D4** en el procedimiento de **D3**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo tanto, ella la considera obvia.

Además, la examinadora señala que los documentos **D3** menciona que el procedimiento cuenta con diferentes tamaños de partícula, así como especifica que la celulosa para el recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa, talco, también menciona que para el recubrimiento entérico de la etapa III se pueden emplear copolímeros de ácido metacrílico, trietilcitrato, dióxido de titanio (Tablas).

Igualmente, la Examinadora señala que el documento **D4** también hace mención de los tamaños de los pellets, componentes utilizados en las diferentes etapas del proceso.

Asimismo, la examinadora asegura que las reivindicaciones 2 a 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, la examinadora afirma que el documento **D3** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 13 porque divulga composiciones orales que se desintegran fácilmente en la boca, son de fácil deglución, liberando sub-tabletas de medicamentos con recubrimiento entérico, así como sus métodos de preparación.

En la opinión de la examinadora, la diferencia entre la reivindicación 13 de la solicitud y las composiciones de **D3** consiste en el porcentaje 20% a 35% en peso respecto del peso total de la composición de pellets entéricos.

La examinadora afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia.

Adicionalmente, la examinadora considera que la inclusión del porcentaje en peso respecto del peso total de la composición de pellets entéricos para llevar a cabo las composiciones ya está divulgada en el documento **D4** el cual menciona porcentajes de 24% a 30% pellets entéricos en peso respecto del peso total.

En consecuencia, la examinadora concluye que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el rango de porcentajes mencionados en el documento **D4** en las composiciones de **D3**, para así llegar al objeto de la reivindicación 13, por lo tanto, ella la considera obvia.

Además, la examinadora señala que el documento D3 menciona varias composiciones con diferentes tamaños de partícula, se especifica que la celulosa para el recubrimiento es hidroxipropilmetilcelulosa, talco, también menciona que para el recubrimiento entérico de la etapa III se pueden emplear copolímeros de ácido metacrílico, trietilcitrato, dióxido de titanio.

Igualmente, la Examinadora señala que el documento D4 también hace mención de los tamaños de los pellets, componentes utilizados en las diferentes etapas del proceso y que las composiciones pueden tener diclofenaco.

Finalmente, la examinadora asegura que las reivindicaciones 14 a 21 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por la Señora Examinadora no enseñan, sugieren o anticipan un procedimiento de elaboración de pellets con recubrimiento entérico que contiene un inhibidor de bomba de protones y composiciones que los contienen.

#### **4.2. Argumentos del solicitante**

En primer lugar, me permito señalar que la presente solicitud proporciona un procedimiento de elaboración de pellets entéricos que contienen un inhibidor de la bomba protónica de estructura benzimidazólica y composiciones farmacéuticas multiparticuladas de uso oral las cuales se encuentran definidas en las reivindicaciones 1 y 13 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

Tras realizar un análisis de los documentos citados por la Señora Examinadora, me permito presentar argumentos en relación a cada uno de ellos que evidencian que a partir de sus enseñanzas no es posible llegar a la materia tal como se reclama.

##### **4.2.1. En relación al documento D3**

El documento **D3** enseña una composición oral que contiene inhibidor de bomba de protones que comprende núcleos inertes, recubiertos con una capa de droga, una capa inerte sobre la capa de la droga, una capa alcalina estabilizadora y una capa de recubrimiento entérico.

**D3** enseña que al menos una de las capas, como puede ser la capa de la droga, puede incluir un agente formador de película y un excipiente, siendo el agente formador de película HPMC y el excipiente es talco.

Por lo tanto, un experto en la materia podría elegir PVP en lugar de HPMC como agente formador de película en cualquiera de las capas de las composiciones proporcionadas por **D3**.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que en la presente invención se enseña que de manera sorprendente la función del PVP, además de agente formador de película, es inhibir la recristalización del aminoácido dibásico y que de esta forma permanezca en estado amorfo distribuido homogéneamente en la suspensión hidroalcohólica del bencimidazol.

En este sentido, por favor note que dicho aspecto no se considera o enseña de ninguna manera en **D3** y por lo tanto es un aspecto totalmente creativo y novedoso a la fecha de presentación de la invención.

## 4.2.2. En relación al documento D4

El documento **D4** divulga formas de dosificación farmacéutica oral que comprenden un inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido y uno o más AINE, en donde el inhibidor de la bomba de protones está protegido por una capa de recubrimiento entérico.

Aunque **D4** proporciona varios ejemplos de composiciones, ninguna de ellas tiene una composición similar a la composición de la presente solicitud ni utiliza excipientes en las mismas proporciones ni con las mismas funcionalidades.

Así, en el ejemplo 1, este documento proporciona una forma de dosificación en tabletas de unidades múltiples de desintegración rápida que comprenden omeprazol de magnesio e ibuprofeno. La composición de los pellets de omeprazol es la siguiente:

- Material del núcleo: Magnesio omeprazol 12,00 kg; Núcleos sin pareil 12,00 kg; Hidroxipropilmetilcelulosa 1,8 kg; Agua purificada 35,4 kg
- Capa de separación: Hidroxipropilcelulosa 2,35 kg, Talco 4.03kg, Estearato de magnesio 0,34 kg, Agua purificada 48,00 kg
- Capa de recubrimiento entérico: Copolímero de ácido metacrílico (suspensión al 30%) 38,70 kg, Citrato de trietilo 3,48 kg, Mono y diglicéridos (NF) 0,58 kg, Polisorbato 800.06kg, Agua purificada 22,68 kg
- Capa de recubrimiento: Hidroxipropilmetilcelulosa 0,58 kg, Estearato de magnesio 0,017 kg, Agua purificada 11,6 kg

En este ejemplo no se utiliza sustancia alcalina ni PVP como inhibidor de cristalización en la capa del activo.

En el ejemplo 4 de **D4** se utiliza L-Arginina como parte de la granulación con el NSAID y los pellets de inhibidor de bomba de protones, es decir que el aminoácido dibásico no proporciona una íntima protección del mismo y además la proporción de aminoácido dibásico es mucho mayor al 10% respecto del inhibidor de bomba de protones.

En el ejemplo 5 de **D4** se utiliza PVP como parte del recubrimiento entérico final de la composición que contiene gránulos de omeprazol y gránulos de piroxicam y no junto con el inhibidor de bomba de protones.

Ahora bien, la presente invención proporciona una composición novedosa de pellets conteniendo inhibidor de la bomba de protones que pueden combinarse con diclofenaco. Al igual que en **D4**, se recomienda el uso combinado para mejorar la aceptación del paciente y la posología lo cual es plenamente conocido por un experto en el arte.

Sin embargo, la composición de los pellets de omeprazol que proporciona **D4** no tienen la misma composición que los proporcionados por la presente invención. Además, la utilización de PVP no tiene ninguna función especial además de ser plastificante y no se encuentra en la capa del activo.

Igualmente, me permito señalar que la sustancia alcalina no se encuentra presente en la capa del inhibidor de bomba de protones, por lo tanto, la protección que se proporciona en la presente invención no es anticipada por las enseñanzas del documento **D4**.

#### **4.2.3. Consideraciones finales**

Finalmente, me permito señalar que la presente invención enseña que la relación del aminoácido con respecto al inhibidor de la bomba de protones es menor al 10%. Así, no hubiera sido obvio para un experto en el arte utilizar una menor cantidad de aminoácido dibásico en relación con la droga, junto con el plastificante en una suspensión hidroalcohólica, para proveer suficiente estabilidad y prevenir la decoloración, utilizando las enseñanzas de **D3** y **D4**.

En la presente invención solamente se requiere un 10% de la sustancia alcalina en relación con la sustancia activa presente en la misma capa, junto con PVP, para alcanzar la estabilidad del principio activo. Así, se requiere actividad inventiva para usar tan poca cantidad de sustancia alcalina en una única capa para lograr la estabilidad del principio activo.

La presente invención posee en una única capa PVP junto con el aminoácido y la sustancia activa para recubrir los núcleos de celulosa y esta capa le confiere al principio activo la protección necesaria. Así, se requiere actividad inventiva para alcanzar la estabilidad de la droga utilizando una cantidad menor o igual al 10% de aminoácido dibásico respecto al total del peso de la droga en una misma capa de recubrimiento, en donde el aminoácido básico se encuentra en estado amorfo, gracias al PVP que inhibe su recristalización y está íntimamente relacionado con la sustancia activa y distribuido de forma homogénea alrededor de la sustancia activa, protegiéndola.

Por todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir que no es posible obtener los resultados de la presente invención a partir de la combinación de los documentos **D3** y **D4** mencionados por la señora Examinadora.

De hecho, se requiere actividad inventiva para lograr que el inhibidor de la bomba de protones quede íntimamente protegido por el aminoácido básico en estado amorfo gracias a PVP utilizando una cantidad menor o igual al 10% de aminoácido en relación al peso total del inhibidor de la bomba de protones en una suspensión hidroalcohólica, se obtenga alto

contenido de activo en pellets de pequeño tamaño y solamente se requieren 2 capas de recubrimiento (capa inerte protectora y capa de recubrimiento entérico).

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

## 5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado 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 cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **[notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)**