

Doctora

Edna Marcela Ramirez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente Núm. **NC2021/0017397**

Solicitud de Patente de Invención titulada: “*Composición de polvo inhalable de dosis fijas que comprende glicopirronio, formoterol, propionato de fluticasona y lactosa*”

Solicitante: Glenmark Pharmaceutical Limited

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 1059. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho:

1. Título

Su Despacho menciona que la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.

Con el objeto de atender a la anterior observación y siguiendo la sugerencia del examinador el título se modifica a: “COMPOSICIÓN DE POLVO INHALABLE DE DOSIS FIJAS QUE COMPRENDE GLICOPIRRONIO, FORMOTEROL, PROPIONATO DE FLUTICASONA Y LACTOSA”.

De esta forma se da por superada la anterior observación.

2. Claridad de las reivindicaciones

- Reivindicación 5:

Su Despacho menciona que, en la reivindicación 5, la expresión: “*preferentemente*”, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

Con el objeto de atender a la anterior observación y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 se presenta modificación a la reivindicación 5 de la siguiente forma:

"El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en donde el bromuro de glicopirronio, el dihidrato de fumarato de formoterol y el propionato de fluticasona están en forma micronizada con un valor D50 de cada fármaco no superior a 5 μ m, o preferible entre 1 μ m a 4 μ m y/o D90 de cada fármaco no superior a 10 μ m, o preferible entre 1 μ m a 6 μ m".

De esta forma se le da claridad a la reivindicación 5.

- Reivindicación 8:

Su Despacho informa que, la reivindicación 8 no es clara porque el preámbulo de la reivindicación hace referencia a “*La dosis de composición (...)*”, pero la composición de la que depende hace referencia a “*Una composición de polvo seco (...)*”. Se sugiere dar continuidad a las reivindicaciones dependientes con referencia a la principal.

Con el propósito de atender a la anterior observación se presenta modificación al preámbulo de la reivindicación 8 de la siguiente manera:

"La composición de polvo seco de acuerdo con la reivindicación 1:...(...)..."

De esta forma se da por superada la anterior observación.

- Reivindicaciones 9 y 13:

Su Despacho afirma que, las reivindicaciones 9 y 13 se refieren a las siguientes frases:

“(...) cuando se prueba para determinar la distribución aerodinámica del tamaño de partículas, da como resultado una masa de partículas finas (...)” (reiv. 9), y “(...) en donde el inhalador es capaz de administrar 12.5 mcg o 25 mcg de glicopirronio, 12 mcg de dihidrato de fumarato de formoterol y 250 mcg de propionato de fluticasona en cada activación” (reiv. 13), las cuales son un resultado a alcanzar y no definen la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

Con el objeto de atender a la anterior observación y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 se presenta modificación a las reivindicaciones 9 y 13 de la siguiente forma:

"9. La composición de polvo seco de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición está encapsulada en una cápsula, en donde (i) la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa y (ii) la composición, tiene una masa de partículas finas para (a) bromuro de glicopirronio de 2 µg a 5 µg, (b) fumarato de formoterol de 2 µg a 5 µg, y (c) propionato de fluticasona de 45 µg a 70 µg.

13. La composición de polvo seco de conformidad con la reivindicación 1, en donde el inhalador administra 12.5 mcg o 25 mcg de glicopirronio, 12 mcg de dihidrato de fumarato de formoterol y 250 mcg de propionato de fluticasona en cada activación".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

3. Nivel Inventivo

Su Despacho afirma que las reivindicaciones 1 a 14 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas de los documentos US2015/0150802 (**D1**): *“Dry powder inhaler compositions comprising long acting muscarinic antagonists”* and US2015/0224197 (**D2**): *“Inhalation compositions”*.

En forma resumida el examinador argumenta:

" (...)....D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica para inhalación que comprende antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) (glicopirronio) además uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre beta agonistas de acción prolongada (formoterol) y corticosteroides (fluticasona) en forma de polvo seco en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (lactosa) que comprende una mezcla de partículas finas que tienen un tamaño de partícula medio (D90) de 7,0-15,0 μm y partículas gruesas que tienen un tamaño de partícula medio (D90) de 75,0 y 200,0 μm , en las que la cantidad de partículas finas es al menos 20% en peso de la cantidad total del portador (Reivindicaciones 1, 14, 21, 23), para mejorar el flujo y facilitar la dosis de las sustancias activas en los pulmones (Descripción, pág. 1, párr. [0004]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en definir la concentración de partículas finas del portador, particularmente las partículas finas de lactosa en la solicitud son de <10% y en D1 es al menos 20%.

El efecto que se logra al definir específicamente una concentración baja de partículas finas del portador es proporcionar una composición con una estabilidad y un desempeño mejorado de los principios activos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de mejorar la estabilidad y el desempeño de los principios activos?

Sin embargo, el definir una baja concentración de partículas finas de lactosa para garantizar una estabilidad y desempeño de los principios activos aceptable, ya está divulgado en D2 que se refiere a una composición para inhalación de polvo seco que comprende, al menos un corticosteroide en combinación con un antagonista muscarínico de acción prolongada, un beta agonista de acción prolongada y lactosa en partículas finas en una proporción de 1-20 % en peso de dicha composición (Reivindicaciones 1 y 21). Además, D2 menciona la importancia de emplear las partículas finas (pequeñas) y gruesas (grandes) del vehículo seleccionado en las formulaciones en una proporción precisa, ya que la mezcla de partículas de fármaco adheridas al soporte debe ser homogénea. Esto se

garantiza incorporando partículas finas que se puedan unir a los sitios de alta energía de las partículas gruesas, dejando que los principios activos se unan a los sitios de baja energía de estas partículas, lo que facilita su desprendimiento al llegar al sitio de acción. Sin embargo, la proporción de partículas finas no debe ser muy alta, para no disminuir la capacidad de carga (Descripción, pág. 14, párr. [0183]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir una concentración de partículas finas baja como en el documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que la composición se puede preparar mediante un proceso de mezcla que termina con la inclusión de partículas gruesas de lactosa y poner la mezcla final en una cápsula o un blíster (Descripción, pág. 5, párr. [0056]), como en la reivindicación 3; el D90 de los principios activos no es mayor a 5 μm (Descripción, pág. 7, Tabla 12), como en la reivindicación 5; las partículas gruesas de la composición tienen un D90 de entre 75-200 μm (Descripción, pág. 7, Tabla 12), igual que en la reivindicación 6; los principios activos están en una proporción de 0,01% - 10,0% p/p, que abarca la proporción 0,8:2,5:1:15-25 (Descripción, pág. 7, Tabla 12), tal como en la reivindicación 8; y las partículas finas que tienen un tamaño de partícula medio (D50) de 1,0 a 10,0 μm y partículas gruesas que tienen un tamaño de partícula medio (D50) de 10,0 a 100,0 μm (Descripción, pág. 2, párr. [0023]), rangos comprendidos en las reivindicaciones 10 y 11

Por lo tanto, las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo".

4. Argumentos en favor del Nivel Inventivo de la presente invención con respecto a los documentos D1 y D2

El nivel inventivo de una solicitud de patente está definido en el artículo 18 de la Decisión 486 y establece: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

Contrario a lo que afirma su Despacho, los documentos citados como arte previo US2015/0150802 (**D1**): “*Dry powder inhaler compositions comprising long acting muscarinic antagonists*” and US2015/0224197 (**D2**): “*Inhalation compositions*” no afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 14 modificadas de la presente invención ya que no es posible llegar de manera obvia a partir de dichos documentos a la presente invención. Tal como se demuestra a continuación.

El solicitante sostiene en primer lugar que, a los efectos de determinar el nivel inventivo (obviedad) de una invención reivindicada posteriormente en vista del estado de la técnica, es necesario que se considere la invención del estado de la técnica en su conjunto. Es incorrecto identificar una característica aislada de un arte previo como enseñanza de una invención reivindicada posteriormente.

El solicitante sostiene en primer lugar que las partículas portadoras (monohidrato de lactosa) desempeñan un papel importante y crítico en la administración y fabricación de medicamentos, particularmente en el caso de los polvos para inhalación.

La formulación reivindicada de la presente invención que comprende los activos (glicopirronio, formoterol y fluticasona) es novedosa en su tipo y la combinación no está disponible en el mercado. Por lo tanto, la formulación actualmente reivindicada es la primera de su tipo en el mercado y, por lo tanto, no existe una técnica anterior comparable que sugiera la idoneidad o eficacia de la formulación reivindicada.

En segundo lugar, el solicitante sostiene que se han llevado a cabo experimentos exhaustivos para establecer la eficacia y la idoneidad de la formulación. En particular, como se describe en la descripción, la masa de partículas finas (FPM) lograda mediante la formulación de la presente invención es superior a cualquier cosa conocida en la técnica anterior y satisface los requisitos clínicos.

Las características de FPM de un inhalador de polvo seco son un determinante importante de la eficacia de un inhalador de polvo seco. La composición, cuando se prueba para determinar la distribución aerodinámica del tamaño de partículas, da como resultado una masa de partículas finas para (a) bromuro de glicopirronio de 2 µg a 5 µg, preferiblemente de 2,5 µg a 4 µg, (b) fumarato de formoterol de 2 µg a 5 µg, preferiblemente de 2,5 µg a 4

µg, y (c) propionato de fluticasona de 45 µg a 70 µg, preferiblemente de 45 µg a 65 µg. La composición de la presente invención logra el FPM deseable para la triple combinación de activos, lo que facilita la respiración del paciente, reduce el riesgo de ataques graves y elimina la dependencia de múltiples inhaladores. Estos resultados superiores han sido validados para la combinación novedosa e inventiva de activos y combinación de partículas portadoras, nada de lo cual se anticipa ni se insinúa en la técnica anterior.

Además, también es de importancia clínica crítica que la característica FPM sea estable en el tiempo para permitir la administración adecuada de la cantidad deseada de fármaco de manera consistente a los pulmones de un usuario. Como se extrae de las Tablas 1 y 2 de la descripción presentada, y se representa a continuación en las Tablas 1 y 2, la composición reivindicada de la presente invención muestra la menor variabilidad en FPM a lo largo del tiempo en comparación con otras composiciones con proporciones variables de partículas de monohidrato de lactosa fina a gruesa (en comparación con las Tablas 4 y 5).

Tabla 1 (Datos de estabilidad de la composición finalizada (Ejemplo 2) almacenada a 30°C / 75% HR)

Fármaco Activo	Inicial	3m	% variación a 3m	6m	12m
Bromuro de glicopirronio	3.99	3.61	9.52%	4.42	3.15
Dihidrato de fumarato de Formoterol	2.93	3.15	7.5%	3.61	3.57
Propionato de Fluticasona	60.65	60.39	0.42%	66.88	49.15

Tabla 2 (Datos de estabilidad de la composición finalizada (Ejemplo 2) almacenada a 40°C / 75% HR)

Fármaco Activo	Inicial	3m	% variación a 3m	6m
Bromuro de glicopirronio	3.99	4.06	1.75%	3.84
Dihidrato de fumarato de Formoterol	2.93	3.37	15.01%	3.09
Propionato de Fluticasona	60.65	60	1.07%	51.59

Aún más, la combinación de dosis fija (FDC) de glicopirronio 12,5 µg/fumarato de formoterol 12 µg/propionato de fluticasona 250 µg de la presente invención aumentó el FEV1 mínimo a las 12 semanas y demostró comparabilidad con glicopirronio 50 µg con FDC de fumarato de formoterol 12 µg/ propionato de fluticasona 250 µg se encontró que la FDC de glicopirronio 12,5 µg/fumarato de formoterol 12 µg/propionato de fluticasona 250 µg no era inferior a la FDC de glicopirronio 50 µg, con significado estadística en sujetos con EPOC. Por lo tanto, **esto es evidente de una eficacia sorprendente e inesperada de la formulación actualmente reivindicada en una dosis que comprende cantidades mayores de activos.**

Para establecer aún más el nivel inventivo de la formulación reivindicada y la naturaleza inesperada y no rutinaria de la invención, el solicitante proporciona datos negativos que fueron llevados a cabo por el Solicitante para resaltar aún más el mérito intelectual que se ha invertido para llegar a la invención actualmente reivindicada.

Los inventores de la presente invención, durante el desarrollo, habían intentado desarrollar una formulación utilizando diferentes estrategias de formulación con diferentes proporciones o porcentajes de lactosa fina y gruesa para la formulación de una composición para inhalación de polvo seco. Las estrategias de formulación probadas se describen en los Ejemplos de referencia (I-VI) (ver la Tabla 3 a continuación).

Tabla 3

#	Ingredientes	mg/unit			mg/unit		
		Mezcla seca			Co-micronización		
		I	II	III	IV	V	VI
1	Bromuro de glicopirronio equivalente a 12.5 mcg de glicopirronio	0.016	0.016	0.016	1.000*	2.000*	2.000*
2	Dihidrato de Fumarato de Formoterol	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
3	Propionato de Fluticasona	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250	0.250
4	Monohidrato de Lactosa (Grado Fino)	9.722	5.972	4.722	6.238	7.738	3.999

#	Ingredientes	mg/unit			mg/unit		
		Mezcla seca			Co-micronización		
		I	II	III	IV	V	VI
5	Monohidrato de Lactosa (Grado grueso)	15.000	18.750	20.000	17.500	15.000	18.750
	Peso neto	25.000	25.000	25.000	25.000	25.000	25.000

*Mezcla co-micronizada de Glicopirronio Br. (0,016 mcg) y la cantidad restante de lactosa gruesa. (G: Bromuro de glicopirronio; FF: Fumarato de formoterol deshidratado; FP: Propionato de fluticasona)

Las estrategias de formulación anteriores se evaluaron para FPM, DD, MMAD y ensayo. El principal parámetro considerado durante la optimización de la presente composición para inhalación incluye la masa de partículas finas (FPM) de los ingredientes activos en la composición. En el caso de la estrategia de co-micronización (IV-VI), se encontró que el FPM, particularmente para el propionato de fluticasona, era aproximadamente dos veces mayor en comparación con la combinación doble de referencia DPI (Lugano fabricado por Eurofarma Laboratories SA), lo cual es inevitable ya que un FPM más alto el propionato de fluticasona puede provocar el depósito de una cantidad excesiva de fármaco en los pulmones, lo que puede provocar un mayor riesgo de efectos adversos, específicamente neumonía en el paciente, lo que lleva a la hospitalización y, en casos graves, a la mortalidad. Por lo tanto, afecta en general la seguridad de la formulación. Por lo tanto, la estrategia de co-micronización se consideró inadecuada y se seleccionó la estrategia de mezcla seca para estudios posteriores.

De las tres formulaciones diferentes preparadas mediante mezcla seca (Tabla 3), se evaluó la estabilidad de las mismas en términos de FPM (µg) en dos condiciones de almacenamiento diferentes. Los resultados se proporcionan en las Tablas 4 y 5 a continuación.

Tabla 4 (Datos de estabilidad de almacenamiento a 30°C / 75% HR)

Formulación I de la Tabla 3			
Profármaco Activo	Inicial	3m	% variación a

			3m
Bromuro de glicopirronio	3.33	3.16	5.1%
Dihidrato de Fumarato de Formoterol	3.32	3.3	0.6%
Propionato de Fluticasona	65.7	57.39	12.64%
Formulación II de Tabla 3			
Profármaco Activo	Inicial	3m	% variación a 3m
Bromuro de Glicopirronio	4.2	3.81	9.28%
Dihidrato de fumarato de Formoterol	4.23	3.71	12.29%
Propionato de Fluticasona	80.49	58.43	27.4%
Formulación III de la Tabla 3			
Profármaco Activo	Inicial	3m	% variación a 3m
Bromuro de Glicopirronio	4.28	3.65	14.71%
Dihidrato de fumarato de Formoterol	3.25	3.57	9.84%
Propionato de Fluticasona	67.44	62.8	6.88%

Tabla 5 (Datos de estabilidad de almacenamiento a 40°C/75% HR)

Formulación I de la Tabla 3			
Profármaco activo	Inicial	3m	% variación a 3m
Bromuro de Glicopirronio	3.33	2.59	22.22%
Dihidrato de fumarato de Formoterol	3.32	3.13	5.72%
Propionato de Fluticasona	65.7	53.1	19.17%
Formulación II de la Table 3			
Profármaco Activo	Inicial	3m	% variación a 3m
Bromuro de Glicopirronio	4.2	3.28	21.9%
Dihidrato de fumarato de Formoterol	4.23	3.42	19.14%
Propionato de Fluticasona	80.49	50.86	36.81%
Formulación III de la Tabla 3			
Profármaco activo	Inicial	3m	% variación a 3m
Bromuro de Glicopirronio	4.28	3.92	8.4%
Dihidrato de fumarato de Formoterol	3.25	3.52	8.3%
Propionato de Fluticasona	67.44	54.24	19.57%

Tras una comparación de la estabilidad en términos de FPM (un factor clínico clave) de la invención reivindicada (Tabla 1-2 frente a la Tabla 4-5), se puede apreciar fácilmente que en la composición ejemplar del Ejemplo 2 en la descripción de la presente invención, existe la menor variabilidad de FPM de las 3 sustancias activas, particularmente para el propionato de fluticasona. En otras palabras, las 3 formulaciones de la Tabla 3, que tienen una proporción de partículas de monohidrato de lactosa finas a gruesas fuera del intervalo reivindicado, son inestables después de 3 meses y, por lo tanto, no son adecuadas para la aplicación clínica.

Arte Previo citado por su Despacho

Documento **D1**:

El solicitante sostiene que el concepto/solución inventiva del documento **D1** se relaciona con la optimización de la relación en peso de partículas portadoras finas a partículas portadoras gruesas (Por favor ver párrafo [0016]). El párrafo [0022] enseña que lo más preferiblemente, la relación en peso de partículas portadoras finas a partículas portadoras gruesas es 0,25-0,35. La optimización de la relación de peso de las partículas portadoras finas con respecto a las partículas portadoras gruesas tiene como objetivo ayudar a que el activo llegue a los pulmones de una manera más segura y en dosis más altas.

El párrafo [0023] enseña que la cantidad de partículas finas es al menos el 20 %, preferiblemente el 23 %. La reivindicación 1 del documento **D1** establece que la cantidad de partículas finas es como mínimo el 20 % en peso de la cantidad total del vehículo. De hecho, todos los ejemplos de **D1** (Ejemplo 1-13) tienen al menos un 20% en peso de partículas finas de vehículo de lactosa.

Por el contrario, en la presente invención, la reivindicación 1 menciona claramente que la limitación de que la concentración en peso de partículas finas de portador de lactosa esté en el rango de 1-10%, que está muy por debajo de la concentración mínima definida en **D1**. Por lo tanto, el alcance de la reivindicación 1 de la presente invención claramente no se superpone y está fuera del alcance de **D1**.

Por lo tanto, una persona versada en la materia técnica correspondiente, basándose en las enseñanzas de **D1**, no encontrará ninguna motivación ni enseñanza para reducir la concentración en peso de partículas finas de lactosa del al menos 20 % recomendado en **D1**

a no más del 10 % como se enseña en la presente invención. De hecho, un experto en la técnica, basándose en las enseñanzas de **D1**, se alejará de la presente invención. Cualquier desviación de la concentración mínima de partículas finas de portador de lactosa basada en **D1** se consideraría arbitraria y carecería de enseñanza alguna de **D1**. Por lo tanto, no se puede confiar en **D1** cuando se considera como un todo, especialmente con respecto al concepto innovador de **D1** (es decir, concentración en peso de partículas portadoras finas) para llegar a la presente invención.

En segundo lugar, el documento **D1** no proporciona ninguna enseñanza o dirección particular para combinar particularmente bromuro de glicopirronio, dihidrato de fumarato de formoterol y propionato de fluticasona. El documento **D1** solo proporciona una lista genérica de activos sin enseñanza alguna sobre cuáles de los activos se pueden combinar, y mucho menos sus concentraciones de peso o caracterización de los mismos.

Por lo tanto, al menos por las razones anteriores, las enseñanzas de **D1** no hacen obvia la invención actualmente reivindicada.

Documento **D2**:

D2: El Solicitante sostiene que el documento **D2** se relaciona con la mejora en la selección de portadores/vehículos para superar los problemas relacionados con la interacción entre el ingrediente activo y el portador, y además, problemas relacionados con la aplicación pulmonar de los medicamentos (Por favor ver párr. [0030]).

El documento **D2** enseña que el vehículo puede comprender manitol y lactosa, por lo que la cantidad de lactosa está en el rango de 1-15 %, preferiblemente 1-10 % en peso, mientras que la cantidad de manitol está en el rango preferiblemente 85-99 %, más preferiblemente 90 %.-99% en peso (Por favor ver párrafo [0052-0053]).

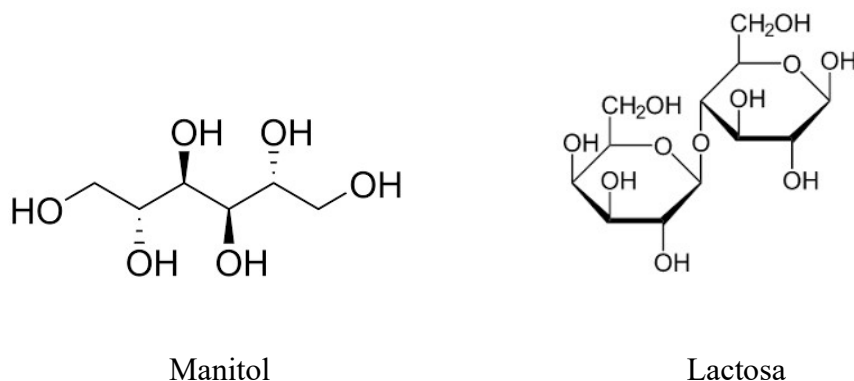
Por el contrario, el vehículo de la presente invención no comprende manitol. No hay ninguna enseñanza o indicación en el documento **D2** de que el manitol pueda sustituirse completamente por lactosa. Además, el documento **D2** enseña que la concentración en peso de lactosa está en el intervalo de 1-15 %, mientras que en la presente invención, la concentración de lactosa es significativamente mayor y está fuera del alcance de **D2**.

De hecho, la reivindicación 1 de **D2** establece claramente que el vehículo comprende lactosa en partículas finas y manitol en partículas gruesas. Por lo tanto, es evidente que el vehículo en **D1** comprende esencialmente lactosa como partícula fina y manitol como partícula gruesa.

Por el contrario, en la presente invención no hay manitol y la partícula gruesa también es lactosa.

Por lo tanto, basándose únicamente en esto, una persona versada en la materia técnica correspondiente, basándose en las enseñanzas del documento **D2**, no tendría ninguna razón razonable para sustituir el manitol por lactosa como partícula gruesa, y seleccionar además la lactosa como único vehículo y omitir el manitol.

Como se puede ver a continuación, la estructura del manitol y la lactosa son completamente diferentes y no hay razón para esperar que sean sustitutos entre sí.



Además, aunque el documento **D2** cubre genéricamente cada uno de glicopirronio, formoterol y fluticasona, no existe ninguna divulgación o enseñanza particular sobre la combinación de los mismos. De hecho, de las diversas combinaciones enseñadas (véanse los párrafos [0078-0157]), la combinación actualmente reivindicada no se enseña ni se indica.

Por lo tanto, un experto en la técnica no tendría ningún motivo basado en el documento **D2** para sentirse motivado a seleccionar particularmente glicopirronio, formoterol y fluticasona, cada uno de los cuales representan 3 selecciones independientes.

El Solicitante también sostiene que el párrafo [0180] del documento **D2** enseña claramente que “*sorprendentemente, dicho manitol en la invención aumenta la estabilidad...*”, lo que indica que el manitol es un vehículo esencial e irremplazable.

Por lo tanto, al menos por las razones anteriores, las enseñanzas de **D2** consideradas solas o en combinación con **D1** no hacen obvia la invención actualmente reivindicada.

En general, para resumir, el Solicitante reitera que ninguno del arte previo citado por su Despacho **D1-D2**, cuando se consideran solas o en una combinación particular, proporciona una estrategia cohesiva o modalidades viables para que una persona versada en la materia técnica correspondiente llegue a la invención actualmente reivindicada. De hecho, las enseñanzas del arte previo citado son contrarias a las características de la presente invención en la medida en que los documentos del arte previo citado se alejan de la presente invención y que una persona experta en la técnica no encontraría ninguna razón o enseñanzas para seleccionar en primer lugar los documentos **D1- D2**, y mucho menos estar motivado para llegar a la presente invención.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas y los argumentos arriba citados se puede concluir que la presente invención no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y, en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO
C.C. 80416654 de Bogotá
T.P. 80.677

Anexos: - Pliego reivindicatorio modificado conformado por 14 reivindicaciones
 - Recibo de pago por modificación voluntaria