

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMI
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-043501-00003-0000

Fecha: 2008-05-14 17:26:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

Ref: Expediente No. 04-043.501

Solicitud de patente de invención titulada: "METODOS DE TRATAMIENTO Y
FORMULACIONES DE CEFALOSPORINA."

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2004/000040

RESPUESTA AL OFICIO No. 2371, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 41,

DE FECHA 15 DE FEBRERO DE 2007.

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. i) En primer lugar, y con el fin de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza por completo el presentado al momento de radicar la solicitud. En el Capítulo Reivindicatorio Modificado, la nueva Reivindicación 1 se limita a: Composiciones en donde la sal del compuesto activo es la sal sódica, que comprenden además un preservativo, que exhiben un pH de 6,0 a 7,5 previa liofilización y cuyo contenido de agua residual es menor al 1%.

Valga anotar que en cumplimiento del Artículo 34 de la Decisión 486, la anterior modificación de ninguna manera corresponde a una ampliación de la materia inicialmente divulgada. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado limita el alcance inicialmente pretendido en la presente solicitud.

2. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 11-15 no son patentables, porque reclaman métodos de tratamiento.

11 2882

b- Las Reivindicaciones 11-15 han sido retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, por lo que considero superada la anterior objeción.

3. a- El Examinador establece que las patentes US6.020.329 (D1) y WO92/01695 (D2) afectan el nivel inventivo de la Invención.

El Examinador argumenta que la única diferencia entre D1 y la presente invención es el rango específico de pH usado. En conclusión, el Examinador anota que a la luz de D1, que revela composiciones farmacéuticas, la persona medianamente versada en el arte derivaría evidentemente el desarrollo de formulaciones acuosas con un pH específico. Adicionalmente, D2 revela los excipientes adecuados para la formulación de cefalosporinas. De esta forma, la presente invención resultaría obvia a partir de la combinación de los documentos de D1 y D2.

b- i) En relación con el arte previo citado por el Examinador, me permito resaltar el hecho que D1 y/o D2 se refieren principalmente a compuestos β -lactámicos y solamente de manera genérica revelan composiciones que contienen estos compuestos; es decir, D1 y/o D2 no proveen composiciones específicas ni indican las condiciones exactas bajo las cuales se alcanza una mayor estabilidad de los compuestos activos de interés.

Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora reclama composiciones específicas que comprenden la sal sódica del compuesto de Formula I y un preservativo, que exhiben un pH entre 6.0 a 7.5 previa liofilización y cuyo contenido de agua residual después de la liofilización es menor al 1%.

D1 revela composiciones de cefalosporina que pueden ser liofilizadas, más no indica el pH que debe presentar la composición previa liofilización. A partir de dicho documento, no es posible predecir que ajustando el pH entre 6 y 7,5, se incrementa la estabilidad a largo plazo del compuesto de Formula I. Por su parte, D2 divulga los excipientes conocidos para formulaciones de β -lactámicos, pero no provee indicaciones directas que pudieran llevar a una persona medianamente versada en la materia, a establecer las condiciones específicas que conllevan a mejoras sorprendentes en la estabilidad de formulaciones de cefalosporinas, como las alcanzadas con la presente invención.

Así, el concepto inventivo de la presente invención, además de constituir formulaciones determinadas, tal como se reclaman en la nueva Reivindicación 1, corresponde al concepto de combinar preservativos en un estrecho rango de pH que permite alcanzar resultados

sorprendentes. Estas formulaciones liofilizadas exhiben una estabilidad conveniente a largo plazo luego de su reconstitución.

Para aclarar aún más el aporte de la presente invención al estado de la técnica, me permito citar el documento Connors et.al., Chemical Stability of Pharmaceuticals, (p.305 New York, NY. John Wiley and Sons, 1986). Este documento presenta una tabla y una gráfica que muestran la velocidad de hidrólisis de cefotaxime a diferentes valores de pH. La velocidad de hidrólisis de cefotaxime se incrementa a pHs por debajo de 2 y por encima de 8, por el contrario, la mayor estabilidad es alcanzada en el rango de pH de 3 a 7. Allí se establece que el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de cefotaxime a 25°C es típicamente 8.6×10^5 segundos (aproximadamente 10 días). Es decir en una composición neutra de cefotaxime, la mitad se degrada en 10 días. En contraste, el Compuesto I de la presente invención fue evaluado a una temperatura de 40°C, para la que se esperaría una mayor degradación que a 25°C. La tabla a continuación, que contiene datos de las tablas 3, 4 y 5 de la Descripción de la presente solicitud, muestra que a un pH cercano al neutro, el Compuesto I, en las formulaciones de la presente invención presenta una degradación de aproximadamente 0.8% en 12 semanas a 40°C.

Asimismo, la estabilidad a largo plazo de las composiciones de la presente invención también se ve incrementada puesto que después de 18 meses a 25°C la degradación del compuesto activo es inferior al 10%. Por el contrario, formulaciones que exhiben un pH de 4 presentan porcentajes de degradación del activo superiores al 10%, lo que resulta inaceptable en la industria farmacéutica. Otro de los aportes de la presente invención constituye la determinación de la relación entre sacarosa/sal sódica de compuesto I (3:1), que conlleva a una estabilidad mejorada (nueva Reivindicación 5).

TABLA No 1				
Porcentaje del Compuesto I después de 12 semanas de almacenamiento a 40°C y tiempo de anaquel controlado a temperatura ambiente a 25°C				
Formulación #	pH	12 semanas (40°C)	% de degradación después de 12 semanas (40°C)	% de degradación después de 12 semanas (25°C)*
1	3.5	91.3	8.7	19
2	3.9	94.3	5.7	15
3	4.1	95.9	4.1	11
4	5.1	96.9	3.1	8
5	6.0	97.2	2.8	7
6	5	97.5	2.5	7
7	5.5	98.0	2.0	5

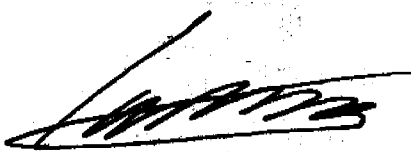
8	5.7	98.6	1.4	4
9	6.0	98.7	1.3	3
10	6.2	98.9	1.1	3
11	6.5	99.1	0.9	2
12	6.0	99.2	0.8	2
13	7.8	99.1	0.9	2
14	6.1	99.2	0.8	2

*calculado como se describe en la Descripción

Este grado de estabilización alcanzado representa evidentemente un resultado inesperado. Lo ideal en este tipo de composiciones farmacéuticas es que se pueda disponer de una composición liofilizada que al ser reconstituida, pueda emplearse por un periodo de una semana o más. Sin embargo, composiciones con un tiempo de vida media como las conocidas en el estado del arte, no cumplen este objetivo. Desde este punto de vista, Connors et al. enseña que no es conocido un rango de pH en el que cefotaxime presente una estabilidad deseada. Así pues, que la presente invención no solo ha perfeccionado condiciones conocidas, sino que ha determinado aquellas que no solo eran desconocidas, sino que no se podían derivar de las enseñanzas del estado de la técnica.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión de la única reivindicación pendiente en la presente solicitud de patente.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

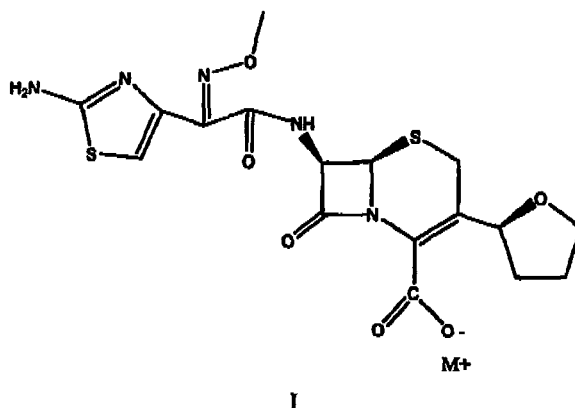
Anexos:

Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una composición farmacéutica liofilizada que comprende un compuesto de Formula I



En donde M es Na⁺,

un buffer farmacéuticamente aceptable opcional, y

un preservativo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre metil parabeno, propil parabeno, o una combinación de metil y propilparabeno;

donde la composición acuosa, previa liofilización tiene un pH de 6.0 a 7.5, y la composición después de liofilización tiene un contenido de agua residual menor al 1% en peso de liofilizado.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un diluyente acuoso.

3. La Composición de conformidad con la Reivindicación 2, donde la relación vehículo/compuesto Formula I es mayor a 1, pero menor de 100.

4. La Composición de conformidad con las reivindicaciones 2 y 3, donde la relación vehículo/compuesto de Formula I es mayor a 1, pero menor de 10.

5. La composición de conformidad con la Reivindicación 5 en la que el vehículo es sacarosa y la composición tiene una relación vehículo/Compuesto de Formula I de 3.

1166
JF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-043501- -00003-0000

Fecha: 2008-05-14 17:26:04 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,702
FECHA : ABRIL 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106978	29/04/2008	5,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

117
[Handwritten signature]

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Carlos R. Olarte

ASUNTO	Radicación	04-043501
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	10748
	Folios	004

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/IB02/04743</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>Noviembre 13 de 2002</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

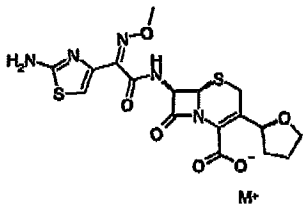
- | | | | |
|------|--------------------------|--|-------------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 53 a 80 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 115 | (como se radicó 14.05.2008) |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | US 60/338.536 de Noviembre 30 de 2001
US 60/398.932 de Julio 26 de 2002 | |

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: METODOS DE TRATAMIENTO Y FORMULACIONES DE CEFALOSPORINA, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en formulaciones farmacéuticas liofilizadas estables y acuosas, que contienen compuestos de la fórmula (I), y métodos para tratamiento de infecciones bacterianas en gatos y perros para lo que se presentan 5 reivindicaciones así:

118
00
78
77

Reivindicaciones 1 a 5: Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos derivados de fórmula (I).



El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formulaciones que incrementen la estabilidad de la cefalosporina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formulaciones descritas como objeto de la invención.

- La invención se catalogó en la categoría A61K47/00, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 30 de Noviembre de 2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

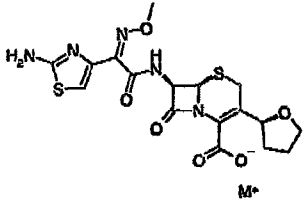
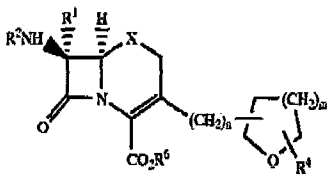
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US6020329	Cephaloporins and homologues, preparations and pharmaceutical compositions	2000-02-01
D2	WO9201695	Cephalosporins and homologues, preparations and pharmaceutical compositions	1992-02-06

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan formulaciones farmacéuticas acuosas, que contienen compuestos de la fórmula (I) a un pH entre 5 y 8.
- Se considera D1 como el documento representativo del estado de la técnica más cercano a la presente solicitud. En el se presentan derivados de cefalosporina y formulaciones farmacéuticas, como puede observarse en la tabla a continuación.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES		
SOLICITUD	D1 (Reivindicación 10 y 2)	D2 (pg. 27, líneas 25 y 32)
Formulaciones farmacéuticas acuosas	Composición farmacéutica	Composición farmacéutica
conteniendo compuesto (I)	conteniendo compuesto (Ia)	

	 Donde: n es 0, m es 1, X es S R1 es un H, R2 es un acilo, R4 es un hidrógeno y COR6 es un ..anión carboxilato..	
Diluyente acuoso		..Vehículo estéril, preferiblemente agua
pH en el intervalo entre 6 y 7.5		Ventajosamente, agentes preservantes y bufferizantes..

- La única diferencia con D1 es que la solicitud menciona formulaciones acuosas con un rango de pH específico entre 6 y 7.5.
- El problema técnico ya había sido resuelto por D1, ya que se menciona formulaciones generales e inespecíficas, por lo que se considera que para una persona versada en la materia sería evidente el desarrollar formulaciones acuosas a un a pH determinado.
- Además puesto que en D2, un documento mas antiguo, se divulgaron diferentes opciones de excipientes para formulaciones de cefalosporina, para una persona conocedora de la materia sería obvio combinar los dos documentos y obtener formulaciones como las descritas en la presenta solicitud.
- Por lo anterior no puede reconocerse nivel inventivo.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US6020329	1 y dependientes (2 a 10)	Nivel Inventivo
D2	WO9201695	1 y dependientes (2 a 10)	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Según el solicitante D1 y/o D2 se refieren principalmente a compuestos β-lactámicos y no proveen composiciones específicas ni condiciones exactas para mayor estabilidad de los compuestos activos de interés. El concepto inventivo de la presente invención presenta, en fórmulas determinadas, la combinación de preservativos en un estrecho rango de pH que alcanzaría un grado de estabilización sorprendente.
- La solicitud presenta composiciones tan específicas y exactas como las de las anterioridades, dando una serie de opciones de excipientes en cantidades variables, que acompañarían un compuesto activo ya conocido en el estado de la técnica.

120 220

- D1 presenta en su columna 14, líneas 57-64 y 66, composiciones de cefalosporinas con **vehículos farmacéuticamente aceptables** adaptadas para uso oral, tópico o parenteral para tratamiento de mamíferos incluido el hombre (medicina veterinaria o humana). En la columna 15, líneas 51 a 55, recomienda para mejorar la estabilidad, incluir para las soluciones parenterales acuosas agentes tales como preservativos y **amortiguadores de pH (buffers)**, así como también congelar la composición y retirar el agua con vacío (liofilización).
- D2 también presenta composiciones de cefalosporinas y recomendaciones similares (página 27, líneas 24 a 35).
- Con respecto a los resultados que pretenden demostrar la estabilización de la composición el pH de 6 - 7,5. Este estrecho rango de pH corresponde con el pH fisiológico que debería tener cualquier formulación para uso inyectable. Formulaciones con pH extremo, por debajo de 2 y por encima de 8, claramente no deberían ser usados parenteralmente.
- El efecto estabilizante no se debe solamente al ajuste a un pH específico, sino al sistema preservativo logrado por un conjunto de excipientes no completamente declarado; Su efecto no es sorprendente, ya que se observa la misma tendencia (a pH 7 la degradación es el 25% de aquella a 3.5) en la anterioridad referida por el mismo solicitante (Connors et all.).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

22 AGO. 2008	
CONCEPTO TÉCNICO No. 2228	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074