

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-099364- -00004-0000

Fecha: 2009-06-10 16:42:31 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Re: Expediente No. 05-099.364

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES".

Solicitante: SCHERING CORPORATION

N/Ref.: P2005/0000137

RESPUESTA AL OFICIO No.1120 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 17,

DE FECHA 30 DE ENERO DE 2009

(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza por completo el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así, el Capítulo Reivindicatorio Modificado presenta los siguientes cambios:

Reivindicación Original	Modificación
1	Se limitó exclusivamente a formulaciones que comprenden Florfenicol, Ivermectina y un vehículo solvente (2-pirrolidona)
2-5	Eliminadas.
6	Nueva Reivindicación 2.

2

7	Nueva Reivindicación 3. Se limitó exclusivamente a Ivermectina.
8, 9	Eliminadas.
10	Nueva Reivindicación 4. Se limitó exclusivamente a 2-pirrolidona.
11, 12	Eliminadas.
13	Nueva Reivindicación 5.
14	Nueva Reivindicación 6.
15	Nueva Reivindicación 7.
16-32	Eliminadas.
Todas	Se elimina el término aproximadamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las patentes US5,733,566 (D1) y US5,082,863 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela composiciones inyectables que contienen uno o más agentes antiparasitarios, o agentes antiparasitarios combinados con antibióticos, en un vehículo líquido aceptable. Adicionalmente, el Examinador anota que D1 específicamente menciona avermectinas, como ivermectina, abamectina y doramectina, y antibióticos tales como oxitetraciclina, ampicilina y tetraciclina.

El Examinador señala igualmente que la única diferencia entre la presente invención y D1 es que las composiciones reivindicadas incluyen antibióticos no indicados en D1. Sin embargo, D2 sí revela dichos antibióticos, y específicamente divulga composiciones inyectables de florfenicol. Adicionalmente, el Examinador argumenta que el efecto técnico logrado con la presente invención, que es evitar la inflamación debida a múltiples inyecciones en el ganado durante el tratamiento de enfermedades infecciosas (respiratorias y parasitarias), ya había sido logrado con las formulaciones de D1.

El Examinador también argumenta que la presente invención solo proporciona soporte adecuado para las composiciones que comprenden florfenicol combinado con ivermectina, pero ésta composición específica puede derivarse de las formulaciones de D1 en combinación con las formulaciones de D2.

b- i) En primer lugar, deseo anotar que la presente invención, según el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, se dirige exclusivamente a composiciones inyectables para el tratamiento microbiano y parasitario en un animal, que comprenden:

- a) Florfenicol;
- b) Ivermectina; y
- c) Como mínimo un vehículo.

ii) En cuanto al arte previo citado, debo mencionar que D1, aún cuando revela composiciones que comprenden avermectinas, no revela o sugiere composiciones con Florfenicol, o por lo menos estructuralmente cercanos. Contrariamente, D1 revela antibióticos completamente diferentes al Florfenicol, como son la penicilina, la tetraciclina y los aminoglucosidos, los cuales presentan propiedades fisicoquímicas distintas a las de Florfenicol.

D2 por su parte, solamente revela composiciones inyectables de florfenicol, pero no contempla la necesidad de efectuar formulaciones que combinen el florfenicol con agentes endectocidas, de igual manera que no se enfrenta a los problemas de estabilidad asociados a la combinación de agentes activos con propiedades fisicoquímicas diferentes.

iii) El problema a solucionar con la presente invención es proporcionar una única inyección que comprenda Florfenicol e Ivermectina.

Sin embargo, una persona medianamente versada en la técnica está al tanto que al combinar más de un ingrediente activo en una única formulación, éstos pueden reaccionar entre sí, tanto física como químicamente, haciendo que alguno de los compuestos sea menos biodisponible o peor aún, que la combinación resulte tóxica.

Superior
no problema
de estabilidad
en
disolución?

Por otra parte, el solvente empleado en la formulación resulta crítico para el perfil farmacocinético de ésta. De hecho, en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, se indica que el solvente apropiado para las formulaciones reivindicadas debe ser un solvente polar aprótico (tal como pirrolidinona). En el presente caso, puede llegar a emplearse un solvente adicional (triacetina) que reduzca la viscosidad de la composición para que ésta pueda ser inyectada sin problema. De hecho, la triacetina constituye un solvente opcional (en el que el florfenicol no se disuelve).

D1 o D2 no proporcionan información suficiente, que hubiese llevado a la persona medianamente versada en la técnica a tener la seguridad de que el florfenicol y la ivermectina no presentarían ningún tipo de interacción, ni mucho menos sugieren cuáles serían los solventes apropiados para obtener una formulación con las propiedades reológicas y farmacocinéticas adecuadas.

Aún cuando el Examinador argumente que el desarrollo de formulaciones que comprendan ivermectina y florfenicol resultan derivadas del estado del arte, debe recordarse que el Examinador precisamente tiene la carga de la prueba para demostrar por qué la materia reivindicada, que en este caso supera problemas persistentes en el estado de la técnica, no presenta altura inventiva. Según la aproximación del Examinador, es claro que después de desarrollar una formulación con las propiedades deseadas, la misma resulta obvia después de preparada. Sin embargo, el análisis en retrospectiva como el anterior, o tipo "hindsight", debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención, ya que, en el presente caso, antes que la invención fuera desarrollada, el arte previo existente no se enfocaba en la solución de los problemas asociados a la obtención de una única inyección que comprenda un antibiótico con las características estructurales del florfenicol y un antiparasitario tipo ivermectina. Es decir, no habría nada que sugiriera llevar a cabo la composición reclamada, más allá de la posibilidad que cualquier persona tiene de mezclar ingredientes activos para ver que pasa. Obviamente, esto no puede ser el estándar del nivel inventivo.

Con el fin de ilustrar el alcance e interpretación que ha debido aplicar el Examinador al criterio de nivel inventivo, vale la pena observar las disposiciones relacionadas que se encuentran en el Manual Andino de Patentes¹:

"El Examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica"(mi subrayado).

"Para juzgar si la invención definida por las Reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica"(mi subrayado).

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1

“La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos no es válido argumentar que cada elemento por separado es obvio, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos....”²

“En resumen el Examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- ¿de resolverlo en la forma que se reivindica?;
- ¿de prever el resultado?

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo”³(mi subrayado).

El análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que las formulaciones reivindicadas existen. Esta aproximación conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes.

iv) Así las cosas, llamo respetuosamente la atención del Examinador a los ensayos comparativos adjuntos al presente memorial, los cuales muestran las propiedades superiores de la formulación reivindicada.

- la ivermectina presenta una mejor biodisponibilidad en formulaciones que comprenden la combinación de florfenicol con ivermectina en comparación con formulaciones que comprenden ivermectina sola (FIG.1);
- la mejora en la biodisponibilidad de la ivermectina se alcanza sin afectar de ninguna manera la biodisponibilidad del florfenicol, la cual es idéntica a aquella presentada por una formulación que contiene únicamente florfenicol.

Nuevamente, ninguna de las referencias citadas sugiere la combinación específica de florfenicol-ivermectina. Igualmente, D1 o D2 no proporcionan información que hubiese permitido prever los resultados anteriormente descritos.

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.2.1

³ Ibídem 4.

Así las cosas, de mantener su posición, solicito respetuosamente al Examinador indicar los apartes específicos de D1 o D2 que sugieren directamente: (i) el desarrollo de formulaciones inyectables que comprendan Florfenicol e Ivermectina, (ii) la no existencia de interacciones entre este tipo de compuestos y (iii) la mejor biodisponibilidad del agente antiparasitario (ivermectina) *no resuelto* al ser combinado con florfenicol.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 247 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Datos comparativos de perfil farmacocinético.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

1.- Una composición para el tratamiento de infección microbiana y parasitaria en un animal, que comprende:

- a) Florfenicol;
- b) Ivermectina;
- c) un vehículo solvente el cual es 2-pirrolidona.

2.- La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la cual el Florfenicol se encuentra presente en una cantidad de 10% peso/volumen a 50% peso/volumen.

3.- La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la cual la Ivermectina se encuentra presente en una cantidad de 0,03% peso/volumen a 20% peso/volumen.

4.- La composición de acuerdo con la Reivindicación 1, en la cual la 2-pirrolidona se encuentra presente en una cantidad de 15% peso/volumen a 80% peso/volumen.

5.- La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, que además comprende un segundo solvente.

6.- La composición de acuerdo con la Reivindicación 5, en la cual el segundo solvente está seleccionado del grupo consistente en agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, dimetil-isosorbida, etanol, isopropanol, glicerina, 1,2-propanodiol, glicol éteres, alcohol bencílico, y combinaciones de los mismos.

7.- La composición que comprende :

Florfenicol, en una cantidad de 300 mg/mL;

Ivermectina, en una cantidad de 1.5 mg/mL;

2-pirrolidona, en una cantidad de 300 mg/mL;

BHT, en una cantidad de 1 mg/mL y Triacetina csp.

8

Florfenicol concentration in cattle plasma following subcutaneous administration of a formulation combining florfenicol (300 mg/ml) and ivermectin (1.5 mg/ml)

Florfenicol Concentrations (ng/ml)

Time Hours	Subject 2832	Subject 2834	Subject 2835	Subject 2836	Subject 2889	Subject 2891	Mean	S.D.	%CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	
1	1317.66	1535.33	2767.85	3130.03	1833.19	3591.88	1995.10	999.443	50.1
4	2472.32	2185.31	4008.50	2339.24	3278.97	3437.97	4071.31	2993.13	73.5
10	2639.65	2092.28	3825.24	2977.26	4417.66	2760.61	3151.98	946.019	30.3
24	1542.45	849.451	2033.44	1876.92	1712.05	1648.69	1612.54	815.822	25.8
32	1745.86	797.389	2031.42	BLQ	1843.68	1173.89	1388.48	341.131	39.2
48	610.323	503.079	425.665	721.852	521.369	255.339	521.485	440.529	26.8
72	310.674	310.184	194.091	412.726	64.5684	153.153	232.810	334.943	57.9
96	197.296	334.358	BLQ	237.532	BLQ	104.000	193.597	52.7009	32.2
168	61.4426	125.686	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	61.763	NA	NA
240	BLQ	16.7763	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA
336	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA
504	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA

NA - Not Applicable
 BLQ - Below Limit of Quantitation: Florfenicol 50 ng/ml, Ivermectin 1 ng/ml
 Note that Mean concentrations were calculated with only non BLQ concentrations.

Florfenicol concentration in cattle plasma following subcutaneous administration of 2-pyrrolidone formulation of florfenicol @ 40 mg/kg BW

Sample ID	FFC Plasma Concentration (ppm) from Male and Female Cattle											
	D0-0H	D0-6H	D0-12H	D0-24H	D0-48H	D0-60H	D0-84H	D1-04H	D1-36H	D2-04H	D2-60H	D3-72H
516F	BLQ	1.927	2.850	5.851	4.712	2.718	3.342	2.087	1.108	0.911	0.580	0.442
517F	BLQ	0.806	1.584	3.788	3.618	3.429	2.851	1.448	0.886	0.784	0.515	0.486
519F	BLQ	1.481	2.008	3.228	2.888	2.801	2.886	1.714	1.360	0.875	0.631	0.548
523F	BLQ	1.519	1.811	3.288	2.812	2.484	2.085	0.871	0.751	0.490	0.388	0.274
548M	BLQ	0.878	1.471	3.678	3.698	3.256	2.988	1.784	1.171	0.881	0.627	0.472
549M	BLQ	2.188	3.042	3.882	4.748	3.691	3.085	1.484	1.188	0.878	0.546	0.485
549M	BLQ	1.830	3.184	4.377	3.477	2.878	2.387	1.582	1.008	0.804	0.581	0.471
Overall Mean =		1.534	2.292	4.429	3.717	3.080	2.683	1.581	1.081	0.798	0.507	0.452
Overall STDEV =		0.483	0.702	0.940	0.748	0.513	0.473	0.341	0.195	0.144	0.090	0.085

Limit of quantitation (LOQ) = 0.05 ppm
 BLQ = Below limit of quantitation
 FFC = Florfenicol
 D = Day, H = Hour(s)
 NA = Not applicable
 M = Male
 F = Female
 STDEV = Standard Deviation
 ppm = parts per million (µg/ml)

Ivermectin concentration in cattle plasma following subcutaneous administration of Ivomec @ 0.2 microgram/kg BW

Ivermectin Concentrations (ng/ml)

Time Hours	Subject 2893	Subject 2897	Subject 2898	Subject 2892	Subject 2895	Subject 2894	Mean	S.D.	%CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA
1	BLQ	BLQ	3.23756	2.54178	3.75006	3.01041	3.18485	0.50389	16.0
4	4.30283	6.25345	24.0278	14.0988	7.81234	15.3150	11.9758	7.30498	61.4
10	11.2434	16.1827	84.4100	51.1989	21.8188	40.5866	32.5718	18.5908	57.1
24	15.5680	34.4810	80.8915	51.3487	82.8504	42.9212	38.8468	15.8332	38.9
32	23.4557	40.8712	51.2875	58.5900	28.5819	33.4885	36.7821	13.9821	34.8
48	22.4811	40.7820	24.4136	30.7833	34.7817	33.4831	30.5221	8.91833	28.8
72	14.2188	41.9502	15.2563	15.4883	27.8475	37.3003	24.5108	10.0084	40.8
96	9.47371	15.7389	13.4028	20.1129	19.7884	19.4125	14.6509	4.65794	30.5
168	4.48878	6.85758	21.3458	5.89754	13.2378	5.98236	9.82129	5.78078	70.5
240	3.19719	5.17384	14.1188	3.78835	5.18947	1.87823	3.85871	4.88505	188.8
336	3.80188	3.82485	7.48748	1.11961	1.58921	BLQ	4.58282	1.85167	38.0
504	1.17580	1.34045	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.25813	0.11643	8.3

NA - Not Applicable

BLQ - Below Limit of Quantitation: Florfenicol 50 ng/ml, Ivermectin 1 ng/ml

Note that Mean concentrations were calculated with only non BLQ concentrations

Ivermectin concentration in cattle plasma following subcutaneous administration of a formulation combining florfenicol (300 mg/ml) and Ivermectin (1.5 mg/ml)

Ivermectin Concentrations (ng/ml)

Time Hours	Subject 2892	Subject 2894	Subject 2895	Subject 2896	Subject 2899	Subject 2891	Mean	S.D.	%CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	1.02515	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA
1	BLQ	2.71288	5.18318	1.37818	5.88819	15.4483	6.13788	5.88470	90.0
4	12.5834	43.2138	28.5434	7.42065	11.2881	40.0728	23.8283	15.8875	65.4
10	52.8758	28.0289	37.5882	27.7178	48.7088	5.88288	33.8788	16.0888	47.4
24	104.788	38.2128	58.0531	84.4872	52.7282	23.8184	77.5187	84.5222	89.2
32	88.8888	30.2885	48.7888	1.88381	58.8788	28.2847	42.8853	24.2880	58.4
48	87.7113	47.8885	80.5819	78.4818	40.0085	85.4330	68.9748	12.8888	21.3
72	84.8282	23.8884	51.3428	48.2187	58.2583	24.5487	44.7819	17.2880	38.8
96	50.1088	35.4137	40.4181	38.3888	35.8782	18.2845	38.2128	11.0801	31.4
168	12.8878	7.33214	20.5730	6.25747	8.17443	5.23888	10.5735	5.50881	52.1
240	4.24188	10.3787	18.8530	2.58851	4.25878	1.86784	6.87882	5.73161	85.8
336	BLQ	4.18439	1.05281	1.44480	2.28143	1.16743	2.04819	1.28818	63.0
504	BLQ	BLQ	BLQ	1.87220	BLQ	BLQ	0.178700	0.437724	244.9

NA - Not Applicable

BLQ - Below Limit of Quantitation: Florfenicol 50 ng/ml, Ivermectin 1 ng/ml

Note that Mean concentrations were calculated with only non BLQ concentrations.

FIGURA No 1

Pharmacokinetic profile of Ivermectin when administered subcutaneously either alone (as Ivomec) or in combination with florfenicol

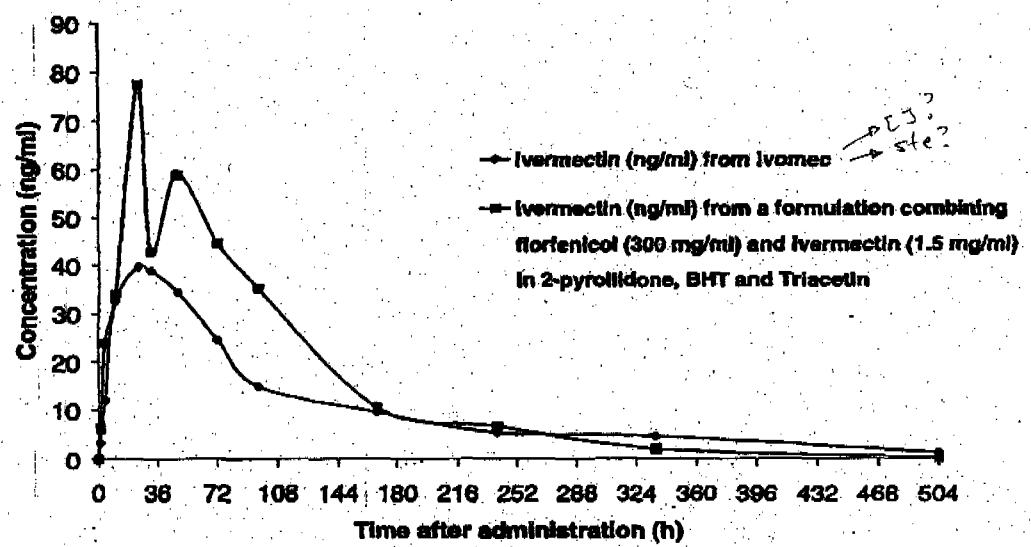
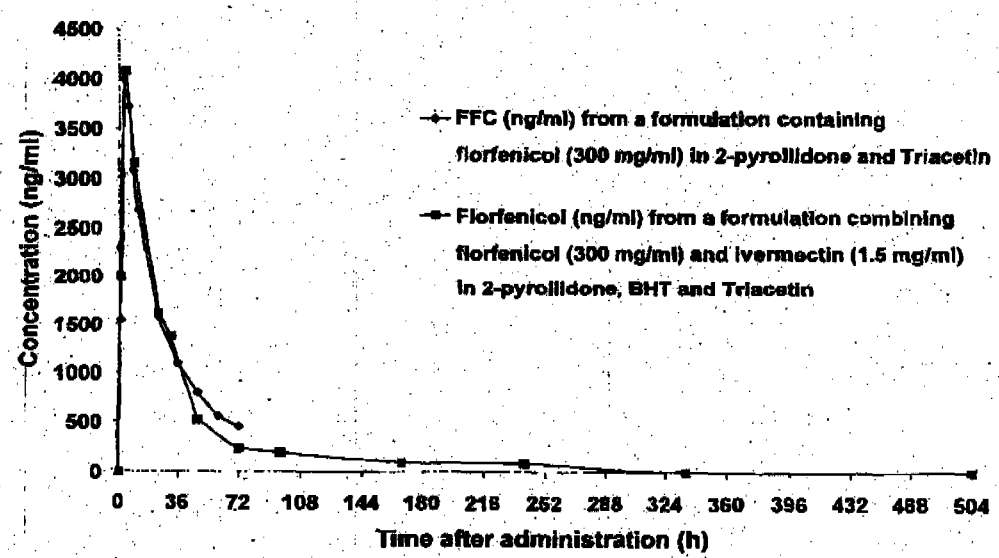


FIGURA No 2

Pharmacokinetic profile of Florfenicol when administered subcutaneously either alone or in combination with ivermectin



http://www.calvetsupply.com/product/ivomec_1_Percent_Solution_50ml_Merial/Dog_Wormers

Quick Facts

Label Details/ Dosing Instructions

FAQs

PRODUCT DESCRIPTION

Ivermectin is derived from the avermectins, a family of potent, broad-spectrum antiparasitic agents isolated from fermentation of *Streptomyces avermitilis*.

IVOMEC Injection is a clear, ready-to-use, sterile solution containing 1% ivermectin, 40% glycerol formal, and propylene glycol, q.s. ad 100%. IVOMEC Injection is formulated to deliver the recommended dose level of 200 mcg ivermectin/kilogram of body weight in cattle when given subcutaneously at the rate of 1 mL/110 lb (50 kg). In Swine, IVOMEC Injection is formulated to deliver the recommended dose level of 300 mcg ivermectin/kilogram body weight when given subcutaneously in the neck at the rate of 1 mL per 75 lb (33 kg). → 10 mg/mL

INDICATIONS

Cattle: IVOMEC Injection is indicated for the effective treatment and control of the following harmful species of gastrointestinal roundworms, lungworms, grubs, sucking lice, and mange mites in cattle:

129/129

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

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO

Radicación 05-99364
Trámite 011
Evento 379
Actuación 430
Oficio
Folios 006

0 9 5 3 0

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2004/010143

Fecha de Presentación Internal.

01/04/2004

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

Descripción:	Folios	45-72 y 79	como se radicó inicialmente
Reivindicaciones:	Folios	73-78	como se radicó inicialmente
	Folios	124	como se radicó el 10-06-2009
Prioridad:	Folio	1	US, 60/460126, 03-04-2003
Respuesta del solicitante:	Folios	118-123	como se radicó el 10-06-2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: COMPOSICIONES Y MÉTODO PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICROBIANAS Y PARASITARIAS EN EL GANADO Y OTROS ANIMALES (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de evitar inflamación e irritaciones locales en un bovino por múltiples inyecciones, causadas por la administración separada de composiciones de antibióticos y de composiciones de antiparasitarios, durante el tratamiento de infecciones asociadas con enfermedad respiratoria e infecciones parasitarias de los bovinos (folio 47 y 50; pág. 2 y 5).

Exp 2005 99364

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona reducir el número de inyecciones mediante una composición que combina un antibiótico y un antiparasitario:

Reivindicaciones 1-7: una composición que comprende a) florfenicol, b) ivermectina y c) un vehículo solvente que es 2-pirrolidona.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/16, A61K31/165, A61K31/18.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 03-04-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US5733566	Controlled release of antiparasitic agents in animals.	31-03-1998
D2	US5082863	Pharmaceutical composition of florfenicol.	21-01-1992

Anterioridad D1 en folios 101-110, D2 en folios 11-112.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-7 una composición que comprende a) florfenicol, b) ivermectina y c) un vehículo solvente que es 2-pirrolidona. Adicionalmente, la composición puede contener un segundo solvente (como agua, propilenglicol, polietilenglicol, triacetina, etanol, entre otros señalados, o combinaciones de estos).

D1 divulga composiciones inyectables usadas en ganado y otros animales que comprenden dos o más agentes activos: que pueden contener más de un agente antiparasitario o un agente antiparasitario combinado con un antibiótico (folio 104, 108; col. 5, lín. 58-63; col. 6, lín. 12-14, lín. 20; col. 13, lín. 20-42) en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable (folio 108; col. 14, lín. 23), permitiendo así la liberación de varios agentes activos mediante una sola administración y eliminando la necesidad de múltiples inyecciones (folio 108, col. 14, lín. 35).

Asimismo, D1 enseña que adecuados agentes antiparasitarios son las avermectinas como ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina y milbemicina entre otros (folio 109; col. 15, lín. 12-38) y ejemplifica antibióticos como la oxitetraciclina, tetraciclina, ampicilina, penicilina, tylson, eritromicina y espectinomina (folio 108; col. 13, lín. 39-42).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala florfenicol como el antibiótico y 2-pirrolidona como el solvente en la composición.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener una composición de ivermectina (antiparasitario) y florfenicol (antibiótico) que permite eliminar la necesidad de

131

inyecciones repetitivas para administración de ivermectina (antiparasitario) y florfenicol (antibiótico) por separado (folio 64; pág. 19).

Entonces, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud esta relacionado con la necesidad de evitar inflamación e irritaciones locales en un bovino por múltiples inyecciones, causadas por la administración separada de composiciones de florfenicol (antibiótico) y de composiciones de ivermectina (antiparasitario), durante el tratamiento de infecciones asociadas con enfermedad respiratoria e infecciones parasitarias de los bovinos (folio 47 y 50; pág. 2 y 5).

No obstante, D2 divulga composiciones inyectables de florfenicol (antibiótico) en un solvente polar aprótico como 2-pirrolidona, usadas tales composiciones para propósitos veterinarios (folio 112; col. 1); además, indica que la composición puede tener otros solventes como, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, entre otros (folio 112; col.2).

En consecuencia, dado que D1 ya establece que es posible diseñar una formulación inyectable que combina ivermectina (antiparasitario) y un antibiótico para permitir la liberación de tales agentes activos mediante una sola administración y eliminar la necesidad de múltiples inyecciones en el ganado, y teniendo en cuenta que D2 enseña composiciones inyectables de florfenicol (antibiótico) usadas para propósitos veterinarios en un solvente aprótico como 2-pirrolidona, se encuentra que para un experto en la materia la composición reivindicada es obvia a tales enseñanzas para solucionar el problema planteado, por lo que la materia solicitada no tienen nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

➤ El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folio 124) en el que ha restringido la materia a una composición que comprende como antiparasitario ivermectina, como antibiótico florfenicol y como solvente 2-pirrolidona; capítulo que es aceptado por esta oficina.

➤ En relación con el nivel inventivo, el solicitante plantea:

a. Que aun cuando D1 revela composiciones que comprenden avermectinas, no revela o sugiere composiciones con florfenicol, o por lo menos estructuralmente cercanos, ya que los antibióticos que revela D1 son diferentes al florfenicol y tienen propiedades diferentes a éste (folio 120; pág. 3 de respuesta).

Y que D2 revela composiciones inyectables de florfenicol pero no contempla la necesidad de formulaciones que lo combinen con agentes endectocidas, ni se enfrenta a los problemas de estabilidad asociados a la combinación de agentes activos con propiedades fisicoquímicas diferentes (folio 120; pág. 3 de respuesta).

Ante tales observaciones, se aclara que si D1 revelara florfenicol como antibiótico la objeción sería por novedad; pero dado que la objeción es por nivel inventivo, es necesario tener en cuenta lo que divulga D1 (estado de la técnica mas cercano) y las sugerencias de D2 para lograr solucionar el problema planteado, tal como se explica en al análisis de nivel inventivo.

132 132

Asimismo, se aclara que el problema planteado esta relacionado con la necesidad de evitar inflamación e irritaciones locales en un bovino por múltiples inyecciones, causadas por la administración separada de composiciones de antibióticos y de composiciones de antiparasitarios, durante el tratamiento de infecciones asociadas con enfermedad respiratoria e infecciones parasitarias de los bovinos (folio 47 y 50; pág. 2 y 5), no con un problema específico y conocido de estabilidad de florfenicol e ivermectina.

Aquí es necesario aclarar que aunque la materia reclamada se restringió a una composición que contienen florfenicol e ivermectina en el solvente 2-pirrolidona, la descripción señala que la invención se puede alcanzar con una composición que comprenda un antibiótico -que puede ser seleccionado de diversos compuestos incluyendo el florfenicol, pero de diferente estructura química a éste- y un compuesto endectocida de actividad antiparasitaria -que puede ser seleccionado de diversas avermectinas y milbemicinas- (folios 51-52, 62; pág. 6-7, 17); no existiendo entonces información de un problema específico y conocido de estabilidad a resolver entre activos concretos de los señalados en la solicitud.

b. Que el problema a solucionar con la presente invención es proporcionar una única inyección que comprenda florfenicol e ivermectina. Y que una persona versada en la materia está al tanto que al combinar mas de un ingrediente activo en una única formulación, éstos pueden reaccionar entre si, tanto física como químicamente, haciendo que los compuestos sean menos biodisponibles o peor aun, que la combinación resulte toxica (folio 120; pág. 3).

Al respecto, se reitera que el problema planteado en la solicitud no es el de resolver un problema de estabilidad específico y conocido entre activos concretos ya que la solicitud plantea otro problema a resolver, como se explica en el anterior punto. Adicionalmente, y tal como lo señala el solicitante "al combinar mas de un ingrediente activo en una única formulación, éstos pueden reaccionar entre si", pero esto es una mera suposición de un problema potencial (no real) que puede o no puede presentarse entre dos activos, y del cual no existe información relacionada para la materia de la solicitud; por tal razón no es correcto que se cambie el problema técnico planteado sin que exista información técnica que así lo justifique.

c. Que el solvente empleado resulta crítico para el perfil farmacocinético de ésta (*la combinación de activos*) y que en la descripción se indica que el solvente apropiado para las formulaciones reivindicadas debe ser un solvente polar aprótico (como la pirrolidona), donde se puede llegar a emplear un solvente adicional (triacetina) para reducir la viscosidad de la composición (folio 120; pág. 3).

En referencia, se aclara que aunque en la composición reclamada se restringió el solvente a 2-pirrolidona, la solicitud indica que el vehículo de la composición puede ser por lo menos un solvente (folio 65; pág. 20), que puede ser seleccionado de un solvente pirrolidona (N-metil-2-pirrolidona y la 2-pirrolidona), N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, DMSO, acetona, glicerol formal y combinaciones de los mismos (folios 65 y 75; pág. 20 y 30); lo que significa que con cualquiera de estos solventes o combinación de los mismos la invención se puede llevar a cabo, sin que resulte critica la selección del solvente pirrolidona.

Adicionalmente, es necesario señalar que D2 ya indica que solventes pirrolidona (N-metil-2-pirrolidona y la 2-pirrolidona) son apropiados para composiciones inyectables de florfenicol, donde adicionalmente pueden ir otros solventes como agentes

Exp 2005 99364

133

reductores de viscosidad -tal como polietilenglicol, propilenglicol, etanol, entre otros- (folio 112; col.2), los cuales son solventes adicionales opcionales mencionados también en la solicitud junto con la triacetina (folio 65 y 75; pág. 20 y 30).

Por otra parte, aunque la solicitud no menciona entre los antecedentes tecnológicos de la invención, ya es reconocido por un experto en la materia que solventes pirrolidona, como N-metil-2-pirrolidona y 2-pirrolidona, son usados en composiciones de ivermectina (WO0160380, WO9726895).

Por tanto, según estos antecedentes tecnológicos de la invención, la elección del solvente pirrolidona no resulta ser crítica para obtener una composición de florfenicol e ivermectina, ya que tal solvente es reconocido como adecuado para los dos activos.

d. Que los ensayos comparativos adjuntados (folios 125-127; pág. 8-10) muestran las propiedades superiores de la formulación reivindicada, donde la ivermectina presenta una mejor biodisponibilidad en formulaciones que comprenden la combinación de florfenicol con ivermectina en comparación con formulaciones que comprenden ivermectina sola -fig. 1- y donde la mejora en la biodisponibilidad de ivermectina se alcanza sin afectar de ninguna manera la biodisponibilidad de florfenicol, la cual es idéntica a aquella presentada por una formulación que contiene únicamente florfenicol (folio 122; pág. 5 de respuesta).

Al respecto, se aclara primero que el problema planteado en la solicitud no está relacionado con la biodisponibilidad de ivermectina y/o florfenicol en composiciones inyectables, ya que en la misma no se referencia tal problema, sino el que se señala arriba en el numeral a.

Segundo, que en la fig. 1 (folio 127) del anexo se encuentra una comparación de la concentración en plasma de ivermectina obtenida mediante una composición según la invención (que contiene florfenicol (300mg/ml), ivermectina (1,5 mg/ml) en 2-pirrolidona, BHT y triacetina) y mediante la composición de Ivomec (que contiene solo ivermectina). No obstante, aunque el solicitante no provee información del producto Ivomec relacionada con la concentración de ivermectina y el vehículo que lo contiene, se encuentra que:

IVOMEK es una solución inyectable que contiene 1% (10mg/ml) de ivermectina, 40% de glicerol formal y 40% y propilenglicol csp. 100% (folio 128)

Por tanto, tal comparación no es adecuada para demostrar alguna ventaja de la composición solicitada, ya que existen diferencias en la concentración de ivermectina, en la presencia de florfenicol y en el vehículo de la composición respecto a la de Ivomec.

6. Conclusión

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US5733566	1-7	Nivel inventivo

D2	US5082863	1-7	Nivel inventivo
----	-----------	-----	-----------------

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
30 JUL 2010

CONCEPTO TECNICO No. 2409	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--