

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-128312- -00010-0000

Fecha: 2011-08-08 15:21:51

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 8

P-888

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 06.128.312

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS VACCINES
DIAGNOSTICS, INC. Y NEKTAR THERAPEUTICS**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS VACCINES DIAGNOSTICS, INC. Y NEKTAR THERAPEUTICS** juntas domiciliadas en California, Estados Unidos de América, solicitantes de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 08292 notificado por fijación en lista el 20 de mayo de 2011 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1110, nos permitimos manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nueva página 41 y nuevo pliego reivindicatorio que consta de 4 reivindicaciones que reemplaza aquel presentado el 16 de noviembre de 2010 y en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la descripción

Se corrigieron las unidades para las cantidades mencionadas en la formulación TPI de la página 41 de la descripción (folio 112) y se colocaron en unidades de peso a peso (p/p).

1.2 En las reivindicaciones

Se introdujo en la nueva reivindicación 1 modificada la materia objeto de las antiguas cláusulas 3 y 7.

Se introdujeron las nuevas cláusulas 2 y 3 que hacen referencia a la característica técnica de que la composición en aerosol de polvo seco se divide en tres a cinco dosis unitaria individual y específicamente en 4dosis unitarias. El sustento para estas dos reivindicaciones se encuentra por ejemplo, desde la línea 21 de la página 22 hasta la línea 11 de la página 23 de la memoria descriptiva.

Sobre este particular, nos permitimos decir que el nuevo juego de reivindicaciones no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 10 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Nivel inventivo

Ahora el señor examinador argumenta que la presente invención carece de altura inventiva a la luz de las enseñanzas no solo del documento D1 sino también de la anterioridad D2.

Sobre este particular, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador a la página 10, primer párrafo de la descripción de D1 a continuación:

" dose inhalers as an alternative therapy to aerosol delivery. Dry powder inhalation and metered dose inhalation are most practical when administered doses result in the delivery of at least about 10 mg, and more preferably about 15 to about 45 mg, of aminoglycoside antibiotic compound to the lung of the patient receiving treatment. Depending on the efficiency of the dry powder delivery device, which is typically about 70%, typical effective dry powder dosage levels typically fall in the range of about 20 to about 60 mg. In this aspect, the invention provides a sufficiently potent formulation of pure aminoglycoside antibiotic or a pharmaceutically acceptable salt in dry powder or metered dose form of drug particles milled to particle sizes predominantly within a range of 1 to 5 microns. Such a formulation is convenient because it does not require any further handling such as diluting the dry powder. Further it utilizes the devices that are sufficiently small, fully portable and do not require, for example, an air compressor which is needed for a jet nebulizer. Additionally, the dry powder formulation has a longer shelf-life than the liquid antibiotic formulations for aerosolization. "

En este sentido, atentamente nos permitimos decir que no habría ninguna motivación a partir de las enseñanzas de esta anterioridad para que una persona medianamente versada en la materia técnica incrementara la cantidad de tobramicina por encima de 100 miligramos. De hecho, el rango preferido de ingrediente activo sugerido por la referencia D1 es de 10 a 45 miligramos.

Así las cosas, consideramos que lo expuesto en D1 no logra motivar a dicha persona a elevar la cantidad de tobramicina. Es más, D1 tampoco hace alguna alusión a que se la carga ala de tobramicina esté en partículas esféricas a base de

fosfolípido con una estructura porosa lo cual hace que las partículas sean de baja densidad y muestren de esta manera características aerodinámicas favorables. Aún más, dicha persona no habría sabido o encontrado evidente que la característica de ser partículas porosas hace que se disminuya el contacto partícula-partícula con lo cual se disminuye también la energía requerida para la suspensión en aerosol, como así se establece entre las líneas 9 a 24 de la página 33 de la memoria descriptiva.

En relación con el documento D2, el señor examinador indica en el folio 387 que *“El estado de la Técnica más cercano es D2, que da a conocer, una composición en forma de aerosol en polvo seco, para tratar las infecciones endobronquiales (como cystic fibrosis pg3, línea 21), al igual que la composición reclamada, que comprende como principio activo: Tobramicina 0.1% a 80%, y como excipientes: el fosfolípido Distearoilfosfatidilcolina 20% a 99.9% y el cloruro de calcio, con un diámetro de partícula entre 1µm a 5 µm.”*

La composición, objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D2, en que esta comprende un rango más alto de Tobramicina desde 110 a 115 mg y que menciona el porcentaje de distribución de al menos 50%.”

Adicionalmente, el señor examinador indica en el folio 388 que *“...el Problema Técnico Objetivo es: “cómo modificar la composición, conocida según D2, para lograr una composición alternativa a las ya divulgadas en D2.”*

En relación con los anteriores argumentos, respetuosamente nos permitimos decir que discrepamos de la formulación hecha por el señor examinador para el problema técnico de la presente invención, toda vez que como se plantea en el concepto técnico, siempre va a resultar evidente cualquier solución que se brindara a un problema técnico planteado de dicha manera. De hecho, al decir que el problema es cómo modificar las composiciones conocidas de D2, cualquier otra composición que se logre siempre va a ser una composición alternativa y siguiendo el razonamiento así planteado, sería evidente.

En este sentido, respetuosamente manifestamos que no se debe definir el problema técnico de esta manera, toda vez que dicha definición es una simplificación bastante básica de un problema que ha aquejado al estado del arte en relación con composiciones de tobramicina y al decir que el problema es cómo modificar lo ya conocido, hace que cualquier solución propuesta sea de por sí evidente.

Al tener en cuenta la solicitud en todo su conjunto, es decir, su descripción, sus ejemplos y sus reivindicaciones, es claro que se hacía necesario composiciones secas de Tobramicina que logran un efecto equivalente a las composiciones existentes de dicho agente activo, cuya presentación convencional era en soluciones de 5 mL para inhalación en solución salina y que tuvieran 60 mg/ml de tobramicina.

Como se puede apreciar, el problema es mucho más complejo que la simple búsqueda de composiciones alternativas de tobramicina a aquellas enseñadas en

D2. Tan es así que, una persona medianamente versada en la materia técnica no habría encontrado ninguna motivación a partir de lo enseñado en D2 y D1 para hacer composiciones en polvo seco de tobramicina, ya que D2 se encuentra dirigida al uso de cationes polivalentes en la fabricación de composiciones que contienen fosfolípidos, para administración pulmonar.

De hecho, D2 hace énfasis sobre el incremento de la temperatura de la transición de la fase cristalina gel-a-líquido de la composición particulada. Aún más, esta anterioridad indica que la adición de cloruro de calcio (higroscópico) estabilizaría un polvo seco propenso a desestabilizarse por la humedad.

En este sentido, D2 tampoco podría considerarse como el documento de la técnica más cercano, como así lo afirma el señor examinador en el folio 387, ya que esta anterioridad se encuentra dirigida a la estabilización de polvos secos de fosfolípidos mediante la adición de iones calcio. Es más, D2 indica que dicha adición conlleva a una dramática mejora en la estabilidad a la humedad de un polvo seco basado en fosfolípidos.

Sobre este particular, atentamente se dirige la atención del señor examinador a la página 9, donde se indica que la composición puede tener fosfolípidos de 90% hasta 99.9% peso a peso. D2 adicionalmente indica que la relación catión divalente a fosfolípido es de 0.05 y que el fosfolípido preferido es fosfatidilcolina y la sal el cloruro de calcio (véase por favor páginas 8 y 9 de D2).

En relación con que D2 indica que la Tobramicina como principio activo es de 0.1% a 80% (véase por favor el concepto técnico, penúltimo párrafo del folio 387), atentamente nos permitimos decir que esta anterioridad para nada sugiere o enseña que las composiciones sean específicamente de Tobramicina. De hecho, la única alusión que se hace en cuanto a la Tobramicina es en la página 6 de la descripción de esta anterioridad, donde dicho agente activo se nombra entre un sinfín de posibles agentes activos que podrían hacer parte de la composición en polvo seco a base de fosfolípido junto con cloruro de calcio como estabilizador de la humedad.

En relación con lo anterior, atentamente nos permitimos citar a continuación la página 6, que es la única parte donde se menciona la tobramicina como uno más de los posibles ingredientes activos que pueden estar presentes dentro de las composiciones basadas en fosfolípidos de la anterioridad D2.

" Examples of active agents useful in this invention include but are not limited to
 insulin, calcitonin, erythropoietin (EPO), Factor VIII, Factor IX, cereclase, cerezyme,
 cyclosporine, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), alpha-1 proteinase inhibitor,
 20 elcatonin, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), growth hormone,
 human growth hormone (hGH), growth hormone releasing hormone (GHRH), heparin, low
 molecular weight heparin (LMWH), interferon alpha, interferon beta, interferon gamma,
 interleukin-2, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH), leuprolide, somatostatin,
 somatostatin analogs including octreotide, vasopressin analog, follicle stimulating hormone
 25 (FSH), immunoglobulins, insulin-like growth factor, insulinotropin, interleukin-1 receptor
 antagonist, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-6, macrophage colony stimulating
 factor (M-CSF), nerve growth factor, parathyroid hormone (PTH), thymosin alpha 1,
 IIb/IIIa inhibitor, alpha-1 antitrypsin, respiratory syncytial virus antibody, cystic fibrosis
 transmembrane regulator (CFTR) gene, deoxyribonuclease (Dnase),
 30 bactericidal/permeability increasing protein (BPI), anti-CMV antibody, interleukin-1
 receptor, 13-cis retinoic acid, nicotine, nicotine bitartrate, gentamicin, ciprofloxacin,
 amphotericin, amikacin, tobramycin, pentamidine isethionate, albuterol sulfate,
 metaproterenol sulfate, beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetamide, budesonide
 acetamide, ipratropium bromide, flunisolide, fluticasone, fluticasone propionate, salmeterol
 35 xinafoate, formoterol fumarate, cromolyn sodium, ergotamine tartrate and the analogues,
 agonists and antagonists of the above. Active agents may further comprise nucleic acids. "

6

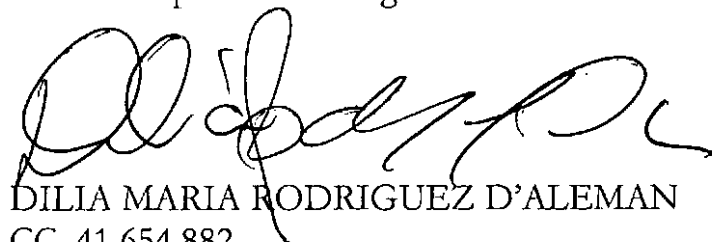
En ese orden de ideas, resulta claro que una persona medianamente versada en la
 materia técnica no habría considerado este documento (D2) como un punto de
 partida para llegar de manera evidente a la materia objeto de la presente
 invención, ya que D2 hace referencia a un problema muy diferente como es la
 estabilidad de una composición de polvo seco a base de fosfolípidos mediante la
 adición de iones divalentes. De hecho, si dicha persona revisara este documento,
 encontraría que todos los ejemplos allí reportados se encuentran dirigidos a
 mostrar los efectos de la adición de diferentes iones divalentes.

En consecuencia, respetuosamente nos permitimos decir que es claro que la
 citación de este documento como "el estado de la técnica más cercano", es el
 resultado de un estudio de tipo retrospectivo o hindsight, el cual no es adecuado
 para la evaluación de la altura inventiva de la presente invención ya que no se está
 tratando de llegar a la materia objeto de la invención a través de hechos fácticos
 que demuestren cómo dicha persona versada habría encontrado la manera de
 combinar lo reportado en D2 con lo enseñado en D1 justo antes de conocer la
 presente invención.

Por consiguiente, amablemente solicitamos al señor examinador reconsiderar la
 citación del documento D2 como el estado del arte más cercano, ya que a todas
 luces dicha anterioridad no podría ser considerada por una persona
 medianamente versada en la materia como un punto de partida para obtener
 composiciones como las reclamadas en la presente invención.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

NRA

REIVINDICACIONES

1. Una composición de aerosol de polvo seco caracterizada porque
5 comprende desde 110 a 115 mg de tobramicina por dosis en donde la
composición en aerosol comprende partículas esféricas a base de fosfolípido con
estructura porosa, las cuales comprenden la tobramicina y porque por lo menos
el 50% de las mismas tienen una diámetro aerodinámico en la escala de desde
1µm hasta 5 µm y la cantidad de tobramicina es de al menos 75% peso a peso.
10
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada
porque la composición de aerosol de polvo seco se puede dividir en 3 a 5 dosis
unitarias.
- 15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada
porque la composición de aerosol de polvo seco se puede dividir en 4 dosis
unitarias.
4. La composición de aerosol de polvo seco de acuerdo con la
reivindicación 1, caracterizada porque el fosfolípido en las partículas esféricas
20 basadas en fosfolípido con estructura porosa es desde 2 a 25% peso a peso.

emulsión de PFOB en agua resultante se mezcló durante 10 minutos adicionales a 10,000 rpm. La emulsificación en UltraTurrax produce gotículas en una escala de tamaño micra. El sultafato de tobramicina después se disolvió en una fase 5 continúa de emulsión y la dispersión resultante se utilizó como la materia prima para la liofilización. La materia prima después se liofilizó para obtener una formulación de polvo seco que tiene la composición establecida en la tabla 1 siguiente

10

Tabla 1**Formulación TPI**

Componente	Cantidad
Tobramicina	63.1 p/p
Sulfato	21.9 p/p
DSPC	14.02 p/p
CaCl ₂	0.98 p/p

El polvo se colocó en una estación de relleno de 15 cápsulas a una humedad relativa de 10 a un 15% y se dejó equilibrar durante 10 minutos, y después se relleno en cápsulas HPMC #2 a un peso de relleno de 50 mg (27 mg de tobramicina como base libre) por cápsula.

20

EJEMPLO 2

Este ejemplo describe un estudio clínico que demuestra que la administración de una sola dosis de una composición de polvo seco de tobramicina de la invención da