



No. 07-094220- -00007-0000

Fecha: 2011-06-28 16:29:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

A la atención del Dr. José Luis Salazar López, Director Nuevas Creaciones(C)

E.

S.

D.

Ref.

Expediente 07-94220

Título solicitado: "Terapia de Combinación Parenteral para Enfermedades Infecciosas Causadas por una Bacteria Resistente a Medicamentos".

Solicitante:

VENUS REMEDIES LIMITED

Trámite:

Respuesta a Requerimiento - Examen de Patentabilidad del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, Oficio No. 2780 notificado por fijación en lista del 18 de Febrero de 2011.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, reconocido apoderado del solicitante en el trámite de la solicitud de patente de invención de la referencia, con el acostumbrado respeto, y estando dentro del término de la prórroga solicitada, me permito dar respuesta de fondo al requerimiento indicado en el epígrafe, en el mismo orden planteado en el mismo, en los siguientes términos.

1. Presentación de una solicitud de modificación de la solicitud en curso

Antes de dar respuesta al requerimiento de la referencia en el mismo orden planteado, me permito informar al Despacho que en la fecha, previa consignación de las tasas oficiales aplicables, mediante el empleo del formulario correspondiente, y con el fin de atender plenamente las sugerencias y objeciones del Señor Examinador, he modificado el capítulo reivindicatorio de la solicitud, cuyos términos no exceden el alcance planteado en la solicitud original. Ruego tomar nota de lo anterior, y tener en cuenta las reivindicaciones modificadas para efectos de la realización del examen de fondo correspondiente.

2. Ventajas técnicas de la solución del problema planteado.

Las reivindicaciones se dirigen a combinaciones de antibióticos en una composición apropiada para inyección o en una presentación en polvo seco que puede reconstituirse para inyección.

El solicitante ha descubierto que la composición reclamada, la cual incluye dos agentes antibióticos, supera ventajosamente la resistencia bacteriana experimentada por la monoterapia con agentes antibióticos individuales. La composición farmacéutica actualmente reclamada contiene un glucopéptido en la forma de vancomicina y una cefalosporina en la forma de ceftriaxona, un agente estabilizante y un vehículo disolvente acuoso para la reconstitución del glucopéptido y la cefalosporina que **contiene el agente estabilizante y un inhibidor de formación de partículas**. Los glucopéptidos proporcionan una acción bactericida contra una variedad de bacterias gram-positivas y las cefalosporinas exhiben un alto grado de estabilidad en la presencia de beta-lactamasas de bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas (párrafo [0084] de la presente solicitud).

La terapia de combinación reclamada se dirige a un régimen de tratamiento en donde los dos agentes antibacterianos se administran conjuntamente en una sola inyección, logrando un efecto benéfico de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos incluyendo un beneficio en la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes terapéuticos. Lo anterior resulta en una reducción de la posología de uno o los dos agentes, en comparación a la cantidad que se administraría normalmente durante la monoterapia, lo cual disminuye el riesgo de incidencia de efectos adversos asociados a dosis elevadas. En consonancia con lo anterior, la terapia de combinación reclamada tiene un efecto terapéutico mayor con la dosis normal de cada agente en la monoterapia, más aún, la terapia de combinación maximiza el efecto terapéutico.

Cuando se administra por vía intravenosa, la terapia de combinación reclamada ofrece opciones mejoradas de tratamiento en comparación con la administración de uno cualquiera de los agentes antibacterianos solos, ya que proporciona un tratamiento efectivo de una enfermedad infecciosa causada por bacterias, y reduce el tiempo requerido para resolver la enfermedad infecciosa, particularmente

variedades multi-resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA – *methicillin resistant staphylococcus aureus*) y especies estafilocócicas.

La administración de las composiciones reclamadas reduce el riesgo de desarrollar tales enfermedades infecciosas. Por consiguiente, la terapia de combinación, como se describe en este documento, puede administrarse antes o después de la cirugía o ingreso al hospital para evitar o reducir el riesgo de que un sujeto desarrolle una infección, tales como las causadas por MRSA y especies estafilocócicas.

La terapia de combinación se hace posible incluyendo un agente de compatibilidad/estabilizante, tal como L-arginina. El agente hace compatibles los dos antibióticos que son químicamente incompatibles y así se permite la administración en una sola inyección y no dos inyecciones separadas (una inyección separada para cada antibiótico). El agente ayuda asimismo a formar un polvo seco único listo para reconstituirse antes de la inyección, en donde la solución resultante está libre de precipitados y, en consecuencia, puede administrarse por vía intravenosa.

Es un hecho establecido que hasta la presentación de la presente invención, nadie intentó alguna vez mezclar estos dos antibióticos como uno solo debido a la barrera técnica establecida de incompatibilidad y, por lo tanto, la presente invención ha superado diestramente una barrera técnica y constituye un avance tecnológico. Si hubiera sido fácil llegar a las enseñanzas de la presente invención basándose en las divulgaciones hechas en las referencias citadas, cualquier persona experta en el arte habría desarrollado alguna formulación similar.

Los problemas técnicos que el inventor planteó fueron: a) racionalización de la dosis de dos antibióticos cuando se usan conjuntamente para alcanzar la sinergia deseada, b) reducir la frecuencia de administración, c) disminución de la dosis, ya que dosis más altas y repetidas están haciendo que aumenten la toxicidad y los efectos secundarios.

Todos estos problemas no se abordaron correctamente hasta el momento de la presente invención.

Nada en el arte previo abordó el problema de una dosis humana segura. Todas las relaciones divulgadas en los artes previos, si se administraban, condujeron a dosis más altas que las dosis terapéuticas seguras definidas. Ver tabla 2 incluida más adelante.

Para comprobar la sinergia abordada por las referencias citadas, el inventor de la presente invención llevó a cabo otro conjunto de experimentos (tabla 1). El experimento se condujo para establecer zonas de susceptibilidad antimicrobiana de la combinación del arte previo versus las mejores relaciones de combinación de la presente invención, y se observó que la sinergia alcanzada fue máxima con las relaciones de la presente invención únicamente. Esto debido al hecho de que la presencia de L-arginina pudo impedir la degradación de uno cualquiera de los medicamentos / los dos medicamentos y ambos podrían obrar en paralelo para lograr los valores bactericidas máximos.

3. Respuesta al Requerimiento

3.1. En cuanto al “Análisis de la Solicitud de Patente”

3.1.1. Reivindicaciones

Para atender las sugerencias del señor Examinador, se presenta un Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por siete reivindicaciones que comprende las modificaciones debidamente sustentadas en la descripción así:

La reivindicación 1 comprende agentes antibacterianos sustentados en la página 8; líneas 28-38; agente estabilizante página 10, línea 5 y vehículo con sustento en la página 10, líneas 10 a 20.

La reivindicación 2 se encuentra sustentada en la página 8, línea 31; página 9, línea 8; página 8, línea 38 y página 9, líneas 1-7. Además página 10, línea 5 y página 10, línea 10.

La reivindicación 3 se encuentra sustentada en la página 9, línea 7; página 10, líneas 33-34 y página 12, líneas 35-39.

La reivindicación 4 está sustentada en la página 8, líneas 31-33, página 11, líneas 3-4; página 8, líneas 34-36; página 11, líneas 7-8, página 10, líneas 5-7, página 10, líneas 33-34; página 12, línea 39; página 12, líneas 1-2 y página 11, líneas 11-12.

La reivindicación 5 presenta sustento en la página 11, líneas 4-5; página 11, líneas 8-9 y página 13, línea 1.

La reivindicación 6 se encuentra sustentada en la página 11, línea 5 y página 13, línea 4.

La reivindicación 7 presenta sustento en la página 13, líneas 21-39.

- a) La objeción sobre la falta de claridad, concisión y soporte de las reivindicaciones se satisface con las reivindicaciones corregidas. Las reivindicaciones están debidamente soportadas por la descripción, y el soporte a partir de la especificación se ha señalado en consecuencia en las reivindicaciones corregidas.
- b) Los términos imprecisos tales como “en combinación sinérgica, además, alrededor, preferiblemente, más preferiblemente” se han eliminado en las reivindicaciones presentadas actualmente.
- c) Respetuosamente sometemos a consideración que la invención reclamada es una composición en polvo seco prevista para usarse como inyección parenteral y, en consecuencia, necesita incorporar un disolvente apropiado para reconstitución. El problema del estado del arte es la incompatibilidad de los dos antibióticos cuando se realiza la reconstitución y la invención reclamada solucionó este problema haciendo compatibles esos dos antibióticos incompatibles en otra forma, cuando se reconstituyen con el disolvente que contiene un agente estabilizante y un inhibidor de formación de partículas. Esto se logra debido a la adición del agente estabilizante y el inhibidor de formación de partículas. No obstante, el agente estabilizante y el inhibidor de formación de partículas pueden presentarse en el polvo seco de los dos antibióticos o en el disolvente para reconstitución. El producto final es la formulación reconstituida para administración, la que se estabiliza y hace compatible incluso aunque se presentan dos antibióticos

incompatibles y no ocurre precipitación. En consecuencia, necesitamos proteger los dos en cuestión, independientemente de la ocurrencia del agente estabilizante y el inhibidor de formación de partículas.

- d) Solicitamos asimismo al Examinador que, con el fin de proteger nuestra invención del infractor potencial, hemos incorporado el agente estabilizante y el inhibidor de formación de partículas en el disolvente de manera que se cubra la formulación final. Por consiguiente, la incorporación del disolvente específico junto con los dos agentes antibióticos representa una limitación de la reivindicación y, por lo tanto, una parte esencial de la reivindicación requiere la consideración del ilustrado examinador.
- e) Expresiones generales y ambiguas – “por lo menos dos agentes antibacterianos” y “un agente estabilizante/agente de compatibilidad” se han eliminado y reemplazado convenientemente para dar concreción con el soporte de la especificación.
- f) La cantidad de la presencia de dos agentes antibacterianos se ha especificado actualmente como 1:4 a 4:1 que tiene soporte a partir de la especificación.
- g) La reivindicación 7 se ha retirado actualmente para cumplir con la objeción del docto examinador.
- h) Las reivindicaciones relativas a la preparación del disolvente, como se presentaron previamente hasta la reivindicación 9, se han retirado actualmente.

Por consiguiente, a la luz de las correcciones y modificaciones hechas a las reivindicaciones presentadas previamente, que han hecho las reivindicaciones claras, concisas y debidamente soportadas, las presentes reivindicaciones cumplen con todas las objeciones del examinador y, por consiguiente, califican para la concesión de una patente.

3.1.2. En cuanto a la “Determinación del Estado de la Técnica”.

En este punto sostiene el señor examinador los documentos D1 y D2, tal como se citan en el requerimiento, comprometerían el requisito de Nivel Inventivo de la solicitud. El solicitante considera muy respetuosamente que los documentos en cuestión en forma separada o combinada no afectan de manera alguna dicho requisito material, con base en las consideraciones que se expondrán a continuación:

a) En cuanto a Desbiolles et al (D1):

D1 divulga una sinergia *in vitro* entre amoxicilina y vancomicina, así como vancomicina y ceftriaxona contra *Enterococcus faecalis* y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina usando ceftriaxona 0.17 mcg y vancomicina 0.51 mcg como administraciones separadas.

En primer lugar, se somete respetuosamente a consideración que la citada referencia Desbiolles et al. no divulga una barrera técnica de incompatibilidad química, que existía en el método definido por D1 (página 3329, columna izquierda bajo el encabezado “Materials and Methods”, líneas 1-2), y no enseña o sugiere “un agente estabilizante” como se expresa por la reivindicación independiente 1. La inclusión de un agente vector químico hace compatibles los dos antibióticos, de otro modo incompatibles, y, por lo tanto, contribuye a formar un polvo seco único, listo para reconstituirlo antes de la inyección, en una sola inyección, en vez de como dos inyecciones separadas (es decir, una inyección separada para cada antibiótico). Además, la adición del vector químico aporta **beneficios adicionales** a la composición haciéndola segura y con menores efectos secundarios, comparada con la administración individual de dos antibióticos en forma separada, como se divulga por Desbiolles et al. Adicionalmente, la concentración individual (dosis diaria máxima) de cada uno de estos antibióticos utilizados en la combinación se reduce debido a su efecto sinérgico, el cual pudo lograrse únicamente combinando estos dos antibióticos de manera conjunta para ser administrados como una sola unidad.

En agudo contraste, la citada referencia Desbiolles et al. simplemente divulga

administrar los dos medicamentos antibióticos separadamente como productos individuales en diferentes concentraciones posológicas y no conjuntamente como una combinación premezclada única de las concentraciones, como se reivindica por el solicitante. Esto se soporta por hecho de que los dos antibióticos se han adquirido de fuentes separadas. La ceftriaxona se obtuvo de Roche y la vancomicina se adquirió de laboratorios Lilly (página 3329, columna izquierda, bajo el encabezado "Material and Methods", líneas 1-2). Desbiolles *et al.* divulgan además "aumentar la concentración de la vancomicina desde la izquierda e incrementar la concentración de la ceftriaxona desde la derecha" (página 3331, Figuras 2C y E), **lo cual indica claramente que Desbiolles *et al.* utilizaron los dos antibióticos separadamente, uno después del otro.** Además, la siguiente tabla 2 señala claramente que cuando las dosis divulgadas por los autores de D1 (C:V::1:3) se extrapolan a dosis humanas, entonces la vancomicina excede los límites de una dosis segura. Adicionalmente, Desbiolles *et al.* divulgaron relaciones de C:V::1:3, las cuales cuando se administran llevan a sobredosis terapéuticas de la vancomicina, lo cual conduce a toxicidad. El solicitante somete respetuosamente a consideración que Desbiolles no divulga combinaciones de medicamentos sino, en su lugar, una afección que requería la administración de antibióticos individuales con una serie de precauciones enumeradas, debido a la incompatibilidad.

Es importante llamar la atención además del respetado Examinador al hecho de que la simple sinergia en términos del efecto aditivo no puede juzgarse como criterio único para el desarrollo de medicamentos. En el diseño y formulación de medicamentos necesitan considerarse varios otros parámetros como estabilidad durante la vida útil, seguridad del medicamento, eficacia en humanos, facilidad de administración, reducción de los efectos secundarios, etc.

Al no tener una composición única sino, más bien, tener la vancomicina y la ceftriaxona como componentes farmacéuticos separados, administrados individualmente, con la simple sinergia como efecto aditivo de dos antibióticos y sugerir una posología equivalente a la administración individual de uno cualquiera de los antibióticos en diferentes intervalos de tiempo, la no divulgación de la concentración segura de los componentes farmacológicos individuales Desbiolles *et al.* pudo modular el simple concepto de la presente invención y no la consideró

como arte previo. En consecuencia, en vista de la anterior discusión, se somete respetuosamente a consideración que la citada referencia Desbiolles *et al.* no anticipa la invención actualmente reclamada.

b) En cuanto a JP11-080022, preparación liofilizada de vancomicina 23-03-1999 (D2).

D2 (documento Patente Japonesa JP 11-080022) divulga que uno o más aminoácidos, seleccionados de arginina, alanina, histidina, puede usarse para preparar una solución liofilizada estabilizada que contiene vancomicina sola, y esto representa un asunto completamente diferente al que se refiere la invención reclamada actualmente. D2 no reconoció ni resolvió el problema de la incompatibilidad de la vancomicina y la ceftriaxona.

No obstante, la invención reclamada actualmente se dirige a solucionar un problema, es decir la incompatibilidad química entre la vancomicina y la ceftriaxona, además de algunos efectos terapéuticos significativos (tales como antioxidantes y efectos que contribuyen a reducir las especies de oxígeno reactivo y, con ello, disminuye los efectos secundarios generados por la administración conjunta de antibióticos individuales), que provienen del uso de un agente estabilizante específico y un inhibidor de la formación de partículas.

D2 no tiene referencias en cuanto a la forma en que la vancomicina y la ceftriaxona pueden hacerse compatibles ni a la preparación de una posología administrable y terapéuticamente segura en la forma de una inyección parenteral.

D1 y D2 se combinan inapropiadamente:

Se somete respetuosamente a consideración que el logro técnico en la invención reclamada actualmente es distinta y significativamente mayor que el efecto hipotético combinado de D1 y D2 por las siguientes razones:

c) Consideraciones a favor del nivel inventivo de la presente solicitud.

Es pertinente llamar la atención del respetado examinador que constituye una práctica médica común usar más de un antibiótico para controlar organismos resistentes o para controlar infecciones multi-bacterianas mixtas. El uso de la ceftriaxona y la vancomicina como infusión intravenosa separada se ha divulgado como una necesidad para una enfermedad, pero todas las referencias citadas divulgan administrar los dos antibióticos separadamente uno después del otro, luego de un minucioso lavado de los tubos intravenosos, debido a incompatibilidades conocidas. Esta práctica tuvo una gran cantidad de problemas asociados con ella, ya que la dosificación de cada antibiótico en diferentes intervalos de tiempo (la ceftriaxona usualmente 12-24 horas y la vancomicina usualmente 6-8 horas), requiere administrar esteroides para controlar los efectos adversos, y los enormes efectos colaterales, los cuales se han superado exitosamente por la presente invención gracias a la adición del vector químico L-arginina y elaborándola como una composición que es fácil de administrar y tiene efectos colaterales reducidos.

Desbiolles *et al.* 2001 describe que la sinergia puede lograrse cuando la ceftriaxona y la vancomicina se administran en ciertas enfermedades separadamente pero no discutió la posibilidad de prescribir una formulación única. Esto se debió a que la ceftriaxona y la vancomicina tienen incompatibilidades conocidas (Anexo 1), significando con ello que los dos medicamentos no pueden administrarse conjuntamente como uno solo, debido a que uno o los dos de ellos tienden a degradarse inmediatamente cuando se mezclan entre sí y luego se reconstituyen como solución o, alternativamente, soluciones reconstituidas se mezclan luego una con otra. Ésta era una barrera técnica importante que ha sido superada exitosamente por la presente invención.

Además, es un hecho establecido que hasta la presentación de la presente invención nadie intentó alguna vez mezclar estos dos antibióticos como uno solo, debido a la barrera técnica establecida de incompatibilidad y, en consecuencia, la presente invención ha superado hábilmente una barrera técnica y constituye un avance tecnológico. Si hubiera sido tan fácil lograr las enseñanzas de la presente invención basándose en las divulgaciones hechas en las referencias citadas, cualquier persona experta en el arte habría desarrollado alguna formulación

similar.

Una característica única de la presente invención radica en la identificación de un agente de compatibilidad y la divulgación de L-arginina (un aminoácido) para hacer compatibles dos medicamentos, la cual actúa también como antioxidante y ayuda a reducir especies de oxígeno reactivo y reduce en esa forma los efectos secundarios generados por la administración conjunta de antibióticos individuales (en la manera definida en las referencias citadas).

Además, la vancomicina se administra cada 6-8 horas y la ceftriaxona cada 12-24 horas. Se aconseja y comúnmente se practica entre los profesionales médicos en todo el mundo lavar los tubos de infusión concienzudamente antes de administrar uno cualquiera de los citados antibióticos uno después del otro. En consecuencia, racionalizar las concentraciones de cada antibiótico, lo cual podría producir una sinergia mayor que la reportada en las referencias citadas (tabla 1) y, al mismo tiempo; pudiera producir la biodisponibilidad de cada antibiótico hasta 12 horas, para permitir una posología diaria dos veces al día de la formulación de la presente invención, no era fácil para alguna persona experta en el arte y no puede considerarse obvia.

Más aún, era un objeto de la presente invención reducir los efectos secundarios conocidos y mejorar la eficacia. El estado del arte apunta directa o indirectamente hacia la necesidad de controlar los efectos secundarios de la terapia de combinación (cfr.: Plakogiannis R, Nogid A, Pharmacotherapy. 2007 Oct. 27 (10):1456-61, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17896901>, que claramente soporta el hecho), que ocurren debido a la sobredosis de uno cualquiera de los dos antibióticos. Esto se consiguió por el inventor de la presente invención en una manera hábil mediante la selección de la L-arginina, la cual actúa como agente oxidante.

Ninguno de los artes previos abordaron el problema de una dosis humana segura. Todas las relaciones divulgadas en los artes previos, si se administraban, conducían a dosis mayores que las dosis terapéuticas seguras definidas. Ver tabla 2, incluida más adelante.

Con el fin de comprobar que la sinergia abordada por las referencias citadas anteriormente es simplemente una agregación de propiedades y no una verdadera sinergia, el inventor de la presente invención, junto con sus compañeros de equipo, llevó a cabo otro conjunto de experimentos cuyos resultados se enumeran en la siguiente tabla 1. El experimento se condujo para establecer las zonas de susceptibilidad antimicrobiana de varias combinaciones versus las mejores relaciones de combinación de la presente invención, y se observó que la sinergia obtenida fue máxima con las relaciones de la presente invención únicamente. Esto se debió al hecho de que la presencia de la L-arginina pudo impedir la degradación de uno cualquiera de los medicamentos/los dos medicamentos y ambos pudieron obrar en paralelo para lograr los valores bactericidas más elevados.

d) Se requiere tiempo, esfuerzo y gastos significativos para llegar a la combinación reclamada.

Una importante barrera técnica, superada por la invención del solicitante, era proporcionar una formulación de dosis única de dos antibióticos conocidos por ser incompatibles. Hacerlo implicaba emplear técnicas innovadoras, y exigió una cantidad significativa de tiempo, esfuerzo y gastos.

e) Resultados inesperados hacen la invención no obvia.

La invención del solicitante permite la administración conjunta de los dos antibióticos como una dosis única mediante una sola inyección, y resulta en una reducción en el tiempo de tratamiento, comparada con la terapia de un medicamento individual, así como proporciona beneficios adicionales de toxicidades disminuidas, menores inyecciones y reducción de la dosis.

Además de la presentación de la presente solicitud, se han conducido estudios para comparar la administración separada de la vancomicina y la ceftriaxona con la administración simultánea de estos antibióticos.

Las referencias citadas no discuten ni observan la incompatibilidad de la ceftriaxona y la vancomicina, lo cual es una barrera técnica en la anticipación e implementación de los arts previos. Además, todas ellas no obtienen la dosis

humana segura ni los medios para reducir los efectos secundarios inducidos por los medicamentos. Por lo tanto, como se discute en las referencias citadas, **aunque la ceftriaxona y la vancomicina se administran separadamente sin el agente de compatibilidad o agente estabilizante, sólo se observó un ligero mejoramiento en el desempeño, el cual es significativamente menor comparado con el grado del efecto sinérgico alcanzado en la presente invención (cfr. Tabla 1).** El solicitante asume la carga y explica en las tablas 1 y 2 uen cuanto a la forma en que los datos experimentales establecen una sinergia inesperada, significativa y no obvia.

Además, se somete a consideración que **el establecimiento de una dosificación humana segura no se intentó nunca en las citadas referencias.** El producto de la presente invención (C:V::2:1 con vector químico) exhibe la máxima sinergia debido a la presencia del vector químico que impide la degradación de cualquiera de las dos moléculas *in vitro*. **La actividad similar no se exhibe por ninguna de las combinaciones en las relaciones detalladas por Desbiolles *et al.* (C:V::1:3) y Climo *et al.* (C:V::5:1), debido a la falta del agente de contabilidad/agente estabilizante.** No es factible administrar las relaciones manejadas en las referencias citadas como dosis humana segura¹ y ². El examinador observará que se encuentra implicada una gran cantidad de esfuerzos para decidir una dosis segura de C:V que tenga una sinergia máxima y sea segura para administración humana. De acuerdo con Martindale (la farmacopea extra) y prácticas médicas rutinarias, una dosis de ceftriaxona al día no debe exceder los 4g/día para un adulto y la vancomicina no debe superar los 4g/día para un adulto.

Si sé siguen las relaciones de Desbiolles *et al.* (C:V::1:3) la dosis para vancomicina excede los límites humanos seguros y, si se siguen las relaciones de Climo *et al.* (C:V::5:1), entonces la dosis de ceftriaxona es tóxica (muy elevada) o la vancomicina viene en dosis subterapéuticas.

Debe observarse que, en la ciencia farmacéutica, incluso un cambio minúsculo en la relación o composiciones de los ingredientes utilizados puede llevar a un conjunto totalmente diferente de resultados.

¹http://www.druglib.com/druginfo/rocephin/indications_dosage/

²http://www.druglib.com/druginfo/rocephin/indications_dosage/

Asimismo D1 y D2 no pueden invalidar la invención reclamada actualmente incluso en combinación hipotética. Se somete igualmente a consideración que para fijar una objeción *prima facie* de una actividad inventiva, una combinación de referencias tiene que enseñar o sugerir cada elemento de la invención. Como se declara a continuación, puesto que las referencias no enseñan cada elemento de la invención reclamada, debería retirarse la objeción.

En consecuencia, debido a estas razones, entre otras, por lo menos, la presente invención no es obvia a la luz de D1 y D2, y se espera ahora un concepto favorable del doctor examinador

Tabla 1

Objeto: Averiguar el efecto sinérgico de la vancomicina y la ceftriaxona en Vancoplus (medicamento de la invención con un vector químico), frente a otras combinaciones de ceftriaxona-vancomicina detalladas en el arte previo, sobre varios cultivos microbianos.

Observaciones:

No. Consec.	Denominación del cultivo	Zona de inhibición (mm)			
		C:V 1:3 0.17mcg+.57mcg Desbiolles <i>et al.</i> , líneas del extracto 15-16		C:V 2:1 30mcg+15mcg+ vector Presente invención	
1.	<i>E. faecalis</i> (MTCC-439)	11.4		26.8	
2.	<i>P. vulgaris</i> (MTCC- 426)	12.1		30.84	
3.	<i>P. aeruginosa</i> (MTCC- 1668)	-		26.3	
4.	<i>A. baumannii</i> (MTCC- 1425)	10.12		24.75	
5.	<i>S. aureus</i>	12.74		25.84	

	(MTCC- 737)			
6.	C. braakii (MTCC- 2690)	-		38.40
7.	S. pneumoniae (MTCC- 655)	14.21		27.5
8.	K. pneumoniae (MTCC- 109)	19.85		31.76

Tabla 2

No. Consec.	INVENCION DE REFERENCIA	RELACIONES DEFINIDAS	RANGO DE DOSIS HUMANA DE CEFTRIAXONA 1g/día a máx. 6g/día	RANGO DE DOSIS HUMANA DE VANCOMICINA	INFERENCIA
			CONSIDERANDO UNA ADMINISTRACIÓN DE DOS VECES AL DÍA		
	Desbiolles et al.	C:V::1:3	Considerando que la ceftriaxona se aplica en 1g en una sola administración, entonces la dosis para un adulto es 2g/día	Considerando que la vancomicina se aplica a 3g, la dosis para un adulto es 4g/día	La vancomicina excede el límite de dosis segura de <4g/día/adulto
6	Presente invención	C:V::2:1	Considerando que la	Considerando que la	Las dos dosis se

			ceftriaxona se aplica en una administración de 2g/12 horas, entonces la dosis para un adulto es 4g/día	vancomicina se aplica en una administración de 1g/12 horas, entonces la dosis para un adulto es 2g/día	encuentran dentro de los límites seguros para uso humano
--	--	--	--	--	--

Conclusión

Los solicitantes someten respetuosamente a consideración que la invención reclamada actualmente está en condiciones de ser aceptada, ya que las citadas referencias no divulgan, enseñan o sugieren la invención reclamada actualmente.

4. Petición Final

Por todo lo expuesto, a la luz de los argumentos y pruebas que se han presentado, y con fundamento en el nuevo capítulo reivindicatorio sometido a consideración del Despacho, el solicitante considera haber superado las objeciones formales y materiales planteadas por el señor Examinador, y por ello solicita la realización de un examen favorable sobre la solicitud en cuestión, para que se proceda a su otorgamiento respecto de todas las reivindicaciones que aparecen en el capítulo reivindicatorio modificado.

En el evento en que persistan para el Despacho dudas sobre la patentabilidad de la presente invención, invocando en lo pertinente el parágrafo 2º del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, solicito expresamente que se proceda a formular un segundo requerimiento que me permita profundizar los argumentos aquí planteados y expresar lo que en ese momento corresponda.

Señor Director,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.