

Respuesta a Requerimientos

1 Datos del Solicitante

Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:		66783790-	

2 Dato de la Creación

Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite
COMPOSICIÓN INYECTABLE PARA LA MASTITIS QUE COMPRENDE FLUNIXINA Y TILOSINA	000000		13186092	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II

3 Texto de la Comunicación

Se anexa memorial de respuesta a Oficio de Fondo No. 13713, junto con un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones.

4	Anexos
☒ Anexos	

P-11037

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **13-186.092**

Solicitud de patente a nombre de **BAYER NEW ZEALAND LIMITED**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad BAYER NEW ZEALAND LIMITED, de acuerdo con la copia del documento de Poder que adjunté a la solicitud de prórroga el día 16 de febrero de 2016, domiciliada en Hamilton, Nueva Zelanda, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **13713** notificado por fijación en lista el 24 de noviembre de 2015 relacionado con concepto técnico de fondo y para el cual solicité oportunamente prórroga de treinta días el 16 de febrero de 2016, me permito 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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 13 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:
 - 1.1 La reivindicación 1 ha sido restringida según las amables sugerencias del examinador. Los componentes específicos y los rangos están soportados en las reivindicaciones originales y la descripción, por ejemplo página 20 líneas 4 y 16, página 21 líneas 18 a 20 y el último párrafo entre las páginas 21 y 22 de la descripción original PCT.
 - 1.2 No se incluyen las expresiones señaladas por el examinador como resultados a alcanzar.
 - 1.3 En vista de lo anterior, las reivindicaciones dependientes y aquellas de método han sido restringidas de acuerdo con el nuevo alcance de la reivindicación 1.

1.4 Adicionalmente, no se incluyen las reivindicaciones 2 a 4, 6 a 12 y 16.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio contiene un menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

Por otra parte, se informa que no se anexa pago por la tasa de examen, según lo establecido en la Resolución No. 3719 del 01 de febrero de 2016, toda vez que la Oficina revocó una decisión de negación previa y porque ya transcurrieron los 18 meses contados desde la publicación de la solicitud.

3. Claridad y concisión de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

En particular, como se indicó anteriormente, la nueva reivindicación 1 ha sido notablemente restringida según las amables sugerencias del examinador, permitiendo definir con claridad y concisión la composición farmacéutica no acuosa inyectable de la invención, con sus respectivas características técnicas, las cuales se encuentran además debidamente soportadas en la descripción y en los ejemplos.

Adicionalmente, las reivindicaciones dependientes y aquellas de método han sido restringidas en concordancia con el nuevo alcance de la reivindicación 1.

De otro lado, el pliego reivindicatorio ya no incluye las expresiones consideradas por el examinador como resultados a alcanzar.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 13 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 25 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos WO 0241899 (D1) y US 20050148519 (D2).

Se afirma que una persona del oficio normalmente versada en la materia seleccionaría un antibiótico macrólido o betalactámico como lo enseña D2, para obtener combinaciones inyectables en un vehículo no acuoso destinado al tratamiento de la mastitis que resultan alternativas a las divulgadas en D1. Igualmente se afirma que la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de utilizar el método de mezcla divulgado en D1 para llegar al objeto de la reivindicación 17.

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante indicar que en vista del nuevo pliego reivindicatorio, puede establecerse claramente que la solicitud goza de nivel inventivo frente a las anterioridades citadas.

En particular, la nueva reivindicación 1 ha sido limitada a componentes y proporciones específicas como se indica a continuación:

“1. Una composición farmacéutica no acuosa inyectable, en donde la composición farmacéutica incluye

-
- a. *el fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) Ketoprofeno a una concentración entre 4% p/v y 10% p/v;*
 - b. *el antibiótico macrólido Tilosina a una concentración entre 10% p/v y 35% p/v;*
 - c. *un vehículo*
 - d. *un agente solubilizante*

CARACTERIZADA PORQUE

el vehículo es propilenglicol en una cantidad entre 40% p/v y 80% p/v, y

el agente solubilizante es seleccionado entre N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), glicerina formal, alcohol bencílico y sus combinaciones en una cantidad entre 4% p/v y 40% p/v”.

Del mismo modo, la nueva reivindicación 7 recita:

“7. Un método para preparar una composición farmacéutica no acuosa inyectable para el tratamiento de una infección microbiana de la glándula mamaria en donde la composición farmacéutica incluye

- a. *el fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) Ketoprofeno a una concentración entre 4% p/v y 10% p/v;*
- b. *el antibiótico macrólido Tilosina a una concentración entre 10% p/v y 35% p/v;*
- c. *un vehículo*
- d. *un agente solubilizante*

en donde el vehículo es propilenglicol en una cantidad entre 40% p/v y 80% p/v y

el agente solubilizante es seleccionado entre N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), glicerina formal, alcohol bencílico y sus combinaciones en una cantidad entre 4% p/v y 40% p/v.

CARACTERIZADO PORQUE *comprende las siguientes etapas*

-
- a) *mezclar el agente solubilizante y el vehículo;*
b) *disolver el AINE Ketoprofeno y el antibiótico macrólido Tilosina en el agente solubilizante, para formar la composición farmacéutica”.*

Ahora bien, tal como puede establecer una persona del oficio normalmente versada en la materia, la presente invención no resulta obvia a la luz de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 y además provee un efecto técnico sorprendente e inesperado, como se demostrará a continuación:

En primer lugar, el documento D1 **no** reveló con anterioridad el concepto de añadir un agente solubilizante en una cantidad **menor** que la del vehículo. Es evidente a partir del método de fabricación en los ejemplos que el alcohol bencílico no se añade como un agente solubilizante. El NMP se utiliza para disolver los componentes, como se ha indicado en el Ejemplo 1:

"Con agitación continua, una cantidad suplementaria de N-metil-2-pirrolidona se añadió en una cantidad suficiente para disolver completamente cualquier componente no disuelto restante"

En lo que se refiere a D2, este documento **tampoco** revela el concepto de añadir un agente solubilizante en una cantidad **menor** que la del vehículo. Los ejemplos utilizan o bien NMP solo, o una combinación de propilenglicol y glicerol formal. El solvente glicerol formal es un disolvente más potente que el propilenglicol, pero se utiliza en una cantidad mayor que el propilenglicol.

Por otra parte, no existe motivación alguna en el documento D1 respecto a utilizar ya sea el sistema disolvente reivindicado o la combinación específica de tilosina y ketoprofeno. La divulgación de D1 enseña una combinación de antibióticos, tales como florfenicol y oxitetraciclina, que se utilizan comúnmente en el sector veterinario para el tratamiento de las enfermedades del ganado tal como la enfermedad respiratoria bovina.

En contraste, la combinación reivindicada en la presente invención es la tilosina y ketoprofeno. De forma preferida, la invención está destinada al tratamiento de mastitis en vacas lecheras. Se ha encontrado entonces que la combinación del fármaco anti-inflamatorio con antibiótico tilosina puede mejorar la eficacia del tratamiento de la mastitis. También se ha encontrado que la duración de la actividad de los dos fármacos coincide cuando se administra por inyección.

Esta propiedad ventajosa de la combinación significa que cuando se administra diariamente durante un período de tres días, el animal está recibiendo la dosis correcta que debería por cada período de 24 horas.

También se conoce en el estado de la técnica que el antibiótico tilosina típicamente resulta en una reacción fuerte en el lugar que se inyecta, incluso cuando se administra como una formulación acuosa. De acuerdo con ello, los inventores estaban preocupados de que una formulación no acuosa basada en un disolvente se traduciría en un aumento de la reacción en el lugar de la inyección, que es el resultado esperado con el uso de disolventes. Sin embargo, se encontró de forma sorprendente que no se produjo aumento alguno de la reacción en el lugar de la inyección, con el resultado de que el producto de combinación es seguro de usar y tiene una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo a partir de la combinación de los disolventes.

El documento D1 **no** enseña la combinación ventajosa de disolventes que fue desarrollada por los inventores para proporcionar una inyección segura, tolerable que es además estable en almacenamiento. D1 **no** enseña que se puede desarrollar un producto combinado que incluye disolventes a fin de proporcionar una liberación de fármacos que es adecuada para el tratamiento de la mastitis. Más particularmente, D1 no enseña que una combinación de tilosina y ketoprofeno se puede utilizar en una formulación a base de disolvente, con el resultado de que se pueden administrar como una sola inyección, diariamente, durante tres días para tratar la mastitis. No hay ninguna mención en D1 respecto al régimen de dosificación, la biodisponibilidad, la eficacia, la seguridad o la estabilidad en almacenamiento.

Por su parte, el documento D2 enseña un método de selección de ciertas combinaciones de antibióticos y antiinflamatorios que podrían combinarse para formar juntos las sales después de la administración. El propósito de esta combinación es prolongar la liberación de los dos principios activos con el ánimo de proporcionar una inyección de acción prolongada. Este documento demuestra que una combinación típica puede durar hasta 6 días, según lo indicado en el párrafo [0057].

La enseñanza de este documento es claramente diferente de la presente invención, la cual corresponde a una inyección diaria destinada al tratamiento de mastitis. Un tratamiento exitoso de la mastitis requiere una fuerte concentración de antibiótico en la sangre del animal para asegurar que una cantidad adecuada de dicho antibiótico es capaz de cruzar la barrera sangre-leche en la ubre, donde la infección está presente. Las combinaciones de acción prolongada de D2 no podrían ser eficaces en el tratamiento

de la mastitis, ya que el nivel de fármaco disponible en cualquier punto es tan bajo que se metaboliza antes de que pudiera cruzar a la ubre.

Además no hay motivación en D2 para utilizar una combinación de tilosina y ketoprofeno, ya que no existe enseñanza de que estos dos agentes activos se podrían combinar y formar una sal, que es la característica esencial de las composiciones descritas en D2.

Otra diferencia significativa entre la invención y el documento del estado de la técnica (más particularmente D1) es el porcentaje de disolvente en la composición reivindicada, y la importante cuestión de la seguridad.

Los ejemplos de D1 se basan en el uso de niveles muy altos de NMP tanto para el disolvente como para el vehículo en las composiciones. Se sabe que el NMP es un agente de solvatación muy potente, pero también es relativamente tóxico y es un irritante fuerte cuando se utiliza en altas concentraciones. La página web señalada a continuación muestra las proporciones recomendadas comparativas de los disolventes que se deben utilizar - lo que sugiere que el NMP se debe utilizar solamente en una concentración máxima del 20%:

<http://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/formulation.html>

Esto es significativamente menor que las concentraciones utilizadas en los ejemplos de D1, que se basan en un vehículo que utiliza casi enteramente NMP aparte de pequeñas cantidades de alcohol bencílico como conservante.

Los inventores han descubierto de forma sorprendente que, aunque se requieren solventes fuertes para solubilizar las altas cantidades de tilosina, la cual es fácilmente soluble en agua pero no en disolventes no acuosos, todavía es posible reducir la cantidad de disolvente por debajo del vehículo sin causar la precipitación del activo. Esto ha permitido proporcionar una composición combinada de antibiótico y AINE que se ha comprobado que es segura, eficaz y estable en almacenamiento a largo plazo. El documento de la técnica anterior D1 **no** ha proporcionado enseñanza o demostración alguna relativa a una formulación segura, eficaz o estable durante el almacenamiento. La cantidad de disolvente irritante utilizada en las formulaciones de D1 es tan insegura que **no** podría ser aprobada para su uso en animales.

Una persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de la lectura del documento D1, reconocería los altos niveles de disolvente como no seguros, pero tendría que asumir que un uso de disolventes tales era necesario para proporcionar una

inyección de combinación solubilizada. Sin embargo, **no** hay enseñanzas que indiquen que el disolvente se podría reducir drásticamente y ser sustituido con un vehículo más tolerable, no acuoso y mantener aún los ingredientes activos en solución en una composición estable al almacenamiento a largo plazo.

Finalmente, es importante indicar que en vista de todo lo anterior, también puede establecerse que el método de preparación de la composición como se reivindica en la presente solicitud, es inventivo a la luz de la combinación de D1 y D2.

Así, se puede concluir que la presente invención:

- i) No es obvia a la luz de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que estos documentos no contienen enseñanzas claras y/o motivación alguna relativa a la composición específica o su método de preparación como se reivindican en la presente solicitud; y
- ii) Provee un efecto técnico sorprendente e inesperado.

Por lo tanto, goza de nivel inventivo frente al estado de la técnica y la objeción formulada por el examinador se ve superada.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 13 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486/00.

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 señor 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, solicitamos 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

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 13 reivindicaciones.

P-11037
Reiv. Modificadas
30/03/2016

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica no acuosa inyectable, en donde la composición farmacéutica incluye
 - a. el fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) Ketoprofeno a una concentración entre 4% p/v y 10% p/v;
 - b. el antibiótico macrólido Tilosina a una concentración entre 10% p/v y 35% p/v;
 - c. un vehículo
 - d. un agente solubilizante

CARACTERIZADA PORQUE

el vehículo es propilenglicol en una cantidad entre 40% p/v y 80% p/v, y

el agente solubilizante es seleccionado entre N-metil-2-pirrolidona (NMP), dímetil sulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), glicerina formal, alcohol bencílico y sus combinaciones en una cantidad entre 4% p/v y 40% p/v.

2. La composición farmacéutica no acuosa inyectable de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el agente solubilizante es o bien glicerina formal o NMP.
3. La composición farmacéutica no acuosa inyectable de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADA PORQUE el antibiótico macrólido Tilosina está presente a una concentración de 20,0% p/v.
4. La composición farmacéutica no acuosa inyectable de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADA PORQUE el cociente del AINE Ketoprofeno respecto al antibiótico macrólido Tilosina, en la composición farmacéutica es de 1:3 p/v.
5. La composición farmacéutica no acuosa inyectable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores CARACTERIZADA PORQUE la composición farmacéutica incluye un antioxidante, seleccionado entre sulfoxilato foarmaldehído de sodio o tolueno hidroxilo butilado (BHT), y sus combinaciones.
6. La composición farmacéutica no acuosa inyectable de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante está presente en la composición a concentraciones entre 0,01 y 0,3 % p/v.

7. Un método para preparar una composición farmacéutica no acuosa inyectable para el tratamiento de una infección microbiana de la glándula mamaria en donde la composición farmacéutica incluye

- a. el fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) Ketoprofeno a una concentración entre 4% p/v y 10% p/v;
- b. el antibiótico macrólido Tilosina a una concentración entre 10% p/v y 35% p/v;
- c. un vehículo
- d. un agente solubilizante

en donde el vehículo es propilenglicol en una cantidad entre 40% p/v y 80% p/v y

el agente solubilizante es seleccionado entre N-metil-2-pirrolidona (NMP), dímetil sulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), glicerina formal, alcohol bencílico y sus combinaciones en una cantidad entre 4% p/v y 40% p/v.

CARACTERIZADO PORQUE comprende las siguientes etapas

- a) mezclar el agente solubilizante y el vehículo;
- b) disolver el AINE Ketoprofeno y el antibiótico macrólido Tilosina en el agente solubilizante, para formar la composición farmacéutica.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE el agente solubilizante se agrega a un contenedor de mezcla antes de agregar o bien el AINE Ketoprofeno o el antibiótico macrólido Tilosina.

9. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 CARACTERIZADO PORQUE el vehículo se agrega al agente solubilizante antes de agregar o bien el AINE Ketoprofeno o el antibiótico macrólido Tilosina.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, CARACTERIZADO PORQUE la composición farmacéutica se mantiene a temperaturas entre 60 y 80°C hasta después de que el AINE Ketoprofeno y el antibiótico macrólido Tilosina se hayan disuelto en el agente solubilizante.

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, CARACTERIZADO PORQUE el antibiótico macrólido Tilosina se agrega al agente solubilizante y se disuelve antes de agregar el AINE Ketoprofeno.

12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11
CARACTERIZADO PORQUE el AINE Ketoprofeno se agrega y disuelve en la
mezcla del antibiótico macrólido Tilosina disuelto y el agente solubilizante.
13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12,
CARACTERIZADO PORQUE la composición que contiene el AINE Ketoprofeno
disuelto y el antibiótico macrólido Tilosina se enfría a 30 °C antes de alcanzar el
volumen final (cs) con un disolvente no acuoso y es mezclada durante 10 minutos.