

P-2015/11040

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **14-158.889**

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**, domiciliada en Nueva Zelanda, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8328** notificado por fijación en lista el 28 de junio de 2016, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 4 de octubre de 2016 mediante el cual se solicitó una prórroga de 30 días para dar respuesta al referido oficio, relacionado con concepto técnico de fondo, 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 12 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.
2. **Claridad de la solicitud**
 - 2.1 Respecto al requerimiento del señor examinador solicitando una modificación al título de la presente solicitud, se solicita amablemente que dicho título sea reemplazado por: “UNA FORMULACIÓN EN SUSPENSIÓN QUE INCLUYE CEFALOSPORINA, ACEITE Y ACETATO DE GLICEROL”.
 - 2.2 Se modificó la reivindicación 1, en donde se incluyeron las características de las antiguas reivindicaciones 3, 7 y 8 con el fin de definir claramente los componentes de la formulación reclamada y de acuerdo con las sugerencias del señor examinador. Dichas modificaciones se encuentran debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo.
 - 2.3 Respecto a la expresión “disolvente” de las antiguas reivindicaciones 1, 9 y 10 (nuevas reivindicaciones 1, 4 y 5), la solicitante desea respetuosamente manifestar que la expresión correcta para dicho término sería “agente dispersante” de acuerdo a lo divulgado en el Ejemplo 1 de la presente invención. Por lo tanto, la expresión “disolvente” se reemplaza por “agente dispersante” de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.
 - 2.4 Se eliminó el término “al menos” de la reivindicación 1 por ser de carácter impreciso de acuerdo con las sugerencias del señor examinador.
 - 2.5 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2, 6 y 13.

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 realizado por el señor examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 12 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

3. Pago de tasas

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

4. Nivel Inventivo

El señor examinador establece que las antiguas reivindicaciones 1 a 18 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos CN 101401787 (D1), CN 1517090 (D2) y WO 2004/014390 (D3).

En este sentido, me permito decir 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.

Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante desea manifestar respetuosamente que de acuerdo a las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio se superan las objeciones realizadas ya que **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el señor examinador.**

Al realizar un análisis cuidadoso de las referencias citadas se tiene que, D1 divulga el uso de un solvente de acetato de glicerol en la preparación de una suspensión de ceftiofur. Sin embargo, D1 se dirige a resolver un problema técnico bastante diferente del de la presente invención.

El objetivo de D1 es proporcionar una **composición inyectable de acción prolongada** de ceftiofur. Las composiciones de D1 se hacen de acción prolongada *suspendiendo el activo en un portador **gelificado***. Los portadores descritos por D1 comprenden bien un aceite vegetal tal como aceite de semilla de algodón, aceite de soya o aceite de ricino; o un solvente éster tal como diacetato de glicerol o triacetato de glicerol. Estos portadores se forman en geles mediante agentes gelificantes tales como estearato de aluminio o polivinilpirrolidona.

En D1, la composición de ceftiofur suspendido en el gel proporciona una liberación prolongada cuando se inyecta intramuscularmente debido a un depósito que se forma a partir del gel, dando lugar a una liberación lenta en el cuerpo. De acuerdo con la

descripción de D1, la formulación en gel está dirigida a formar un depósito de fármaco en el cuerpo que dura 5 días.

El portador gelificado de D1 también mantiene las partículas de ceftiofur en suspensión e impide el asentamiento de las partículas. Esto significa que después del almacenamiento y antes de la administración, la composición no necesita ser agitada para volver a suspender el activo.

Claramente las composiciones de D1 son muy distintas a las de la presente solicitud. ***Las composiciones de la presente invención están diseñadas para liberarse rápidamente y actuar rápidamente para asegurar altas picos de concentraciones de ingrediente activo para tratar infecciones agudas y para evitar que se produzcan residuos en el animal que pueden alargar los tiempos de retención de carne y otros productos alimenticios.***

También se ha encontrado que la liberación de las composiciones de la presente invención es bioequivalente a los productos de base acuosa comercialmente vendidos. Sin embargo, ***las composiciones de la presente invención tienen el beneficio adicional que son estables al almacenamiento durante más de 12 meses en una forma lista para usar***, en lugar de necesitar reconstitución en el momento del uso como los productos acuosos que son estables durante solo 12 horas a temperatura ambiente una vez reconstituido.

En la presente invención, para proporcionar una liberación rápida de activos, las composiciones incluyen activos suspendidos en aceite en lugar de un gel, como se requiere en las reivindicaciones. ***No*** se utiliza un agente de suspensión para evitar retardar la liberación del activo. Sin embargo, esto significa que el activo suspendido eventualmente caerá de la suspensión durante el almacenamiento y se depositará en el fondo del recipiente. Sin ningún agente adicional, se ha encontrado que se formará una torta sólida a partir de las partículas asentadas. ***Un descubrimiento sorprendente por parte de la solicitante es que una pequeña cantidad de un emulsionante/agente dispersante de acetato de glicerol, entre 0,05 y 5% como se requiere en las reivindicaciones, puede impedir que se forme una torta sólida y permitir una fácil resuspensión del activo.*** El acetato de glicerol ***tampoco*** interfiere con la liberación de los activos ni causa ninguna degradación química durante el almacenamiento.

Por lo tanto, puede verse que la presente solicitud tiene por objeto resolver un problema técnico completamente diferente del de D1. Una solución única al problema técnico subyacente a la presente solicitud es usar una pequeña cantidad de un emulsionante/agente dispersante de acetato de glicerol, en el intervalo de concentración definido en la actual reivindicación 1, para conseguir de este modo una formulación ***en suspensión de liberación rápida y de acción rápida.***

No hay ninguna divulgación en D1 que sugiera a un experto en la técnica el uso de una pequeña cantidad de emulsionante de acetato de glicerol para actuar como un ***agente dispersante*** para un antibiótico de cefalosporina suspendido en aceite. Las composiciones de D1 ***no*** requieren una resuspensión y en su lugar dependen de un portador gelificado para mantener el activo en suspensión. El uso de un acetato de glicerol en D1 sólo se describe como un portador en lugar de como un ***agente dispersante*** para un portador de aceite. Además, D1 ***no*** revela en absoluto un

intervalo de concentración para el acetato de glicerol, y mucho menos el intervalo de concentración específico entre 0,05 y 5% como se requiere en las reivindicaciones de la presente solicitud.

Al igual que con D1, D2 también utiliza triacetina como un portador, con espesantes para ajustar la viscosidad. D2 divulga varias formulaciones de antibióticos suspendidos usando triacetina como el portador principal, que parece haber sido elegido no sólo por su biocompatibilidad sino también como un portador con una densidad similar a las partículas sólidas de fármaco suspendidas.

D2 menciona que, si las densidades **no** coinciden, entonces las partículas en suspensión se hundirán hasta el fondo o flotarán en la parte superior. Ninguno de los ejemplos particulares de D2 se refiere a la reivindicación 1 de esta solicitud, puesto que **no incluye un aceite**, y mucho menos un aceite de semilla de algodón tal como se reivindica actualmente.

El aceite de ricino hidrogenado se incluye en las composiciones de D2, pero es una cera sólida, en lugar de un aceite. Debe observarse que las características de liberación de triacetina como el **portador principal** serían muy diferentes a una suspensión basada en aceite. La liberación de triacetina probablemente sería mucho más rápida ya que se dispersa más fácilmente en el cuerpo (su solubilidad es aproximadamente 7% en agua). La liberación podría ser modificada con espesantes, lo cual puede ser una de las razones para añadir aceite de ricino hidrogenado de cera sólida en los ejemplos de D2.

Es importante destacar que, el señor examinador afirma en el Oficio que se contesta que D2, en el Ejemplo 17, describe una formulación que contiene cefoperazona (20 g) y **triacetato de glicerol al 0,5% p/v en 100 ml de aceite de ricino**. La solicitante desea manifestar respetuosamente que esta afirmación es **incorrecta**.

El Ejemplo 17 de D2 describe la adición de solución de triacetato de glicerol, que contiene **0,5 g de aceite de ricino hidrogenado** en la misma, hasta 100 ml [en total]. La solución de 100 ml del Ejemplo 17 contiene realmente lo siguiente: 20 g de cefoperazona sódica, 20 g de sulbactam, 0,5 g de aceite de ricino hidrogenado y el resto se completa hasta 100 ml con triacetina de glicerol. *Por lo tanto, el porcentaje de triacetina de glicerol en la formulación del Ejemplo 17 es más probable que sea >50%, en lugar del 0,5% como incorrectamente ha interpretado el señor examinador.*

Por lo tanto, D2 no divulga, enseña o sugiere el intervalo de concentraciones específicas de acetato de glicerol entre 0,05 y 5%, como se requiere en las presentes reivindicaciones.

*Se puede ver que tanto D1 como D2 enseñan solamente a usar el emulsionante de acetato de glicerol como un portador (y por lo tanto en grandes cantidades), **no** como un agente dispersante en pequeñas cantidades como se requiere en las nuevas reivindicaciones.*

Ahora bien, una diferencia clave entre D3 y la presente invención es el agente de resuspensión que se usa.

El señor examinador piensa que un experto en la técnica, basado en la enseñanza de D2, incluiría el triacetato de glicerilo en una cantidad de 0,5% p/v en la composición de D3, para alcanzar de este modo la invención definida en la presente reivindicación 1. Sin embargo, como se muestra anteriormente, D2 no enseña en absoluto la adición de

pequeñas cantidades de emulsionantes de acetato de glicerol, sino que D2 usa acetato de glicerol como disolvente en grandes cantidades. Por lo tanto, **no** sería evidente a partir de D2 sustituir un acetato de glicerol por el propilenglicol de D3.

El señor examinador ha identificado el uso de propilenglicol en D3 como el agente de resuspensión preferido, en comparación con la triacetina para la presente solicitud. En D3, los datos sólo se dieron para el ejemplo 3, que utiliza aceite de ricino hidrogenado polioxil 40 como agente de resuspensión, que es bastante diferente de la presente invención. En cualquier caso, se puede demostrar a partir de los datos que la formulación de la presente invención tiene una estabilidad química superior en comparación a la suministrada en D3.

La tabla en la parte superior de la página 8 de D3 muestra que cuando la composición preferida se almacenó a 40°C, la cantidad del principio activo de ceftiofur se degradó a un nivel de 96,75% después de 3 meses. Esto se puede comparar con la presente solicitud donde los datos de las tablas proporcionadas en las páginas 22-24 muestran que la cantidad del principio activo ceftiofur se degradó a 96,5% después de 12 meses. Los datos de 25°C en la presente solicitud también muestran prácticamente que no hay ninguna disminución de los niveles de ceftiofur después de 12 meses, en comparación con una disminución hasta el 98% en la composición de D3.

Esto demuestra que la estabilidad del activo en las composiciones de la presente solicitud es **muy superior** a la estabilidad en D3, lo que es inesperado. Esto se consigue utilizando acetato de glicerol como emulsionante/agente dispersante en las composiciones reclamadas. La posible razón para la estabilidad mejorada es que un acetato de glicerol tal como triacetina es poco soluble en agua y **no** atrae la humedad como un disolvente miscible con agua tal como propilenglicol de D3. Los antibióticos de cefalosporina son muy sensibles al agua y, por lo tanto, utilizando un agente dispersante que evita el aglomeramiento del activo, permite una fácil resuspendibilidad y resiste la absorción de humedad, la estabilidad de la composición también se ha mejorado mucho en comparación con la técnica anterior.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se considera que la presente invención presenta nivel inventivo a la luz de los documentos citados.

También debe observarse que la presente invención como se reclama ofrece una serie de ventajas, como se describe en la página 7, línea 14 a la página 8, línea 13, y en la página 13, líneas 6 a 15 de la solicitud original PCT:

- El uso de un acetato de glicerol disolvente entre 0,05 a 5% p/v proporciona una mejor mezcla, re-suspensión y las propiedades del aceite y el antibiótico de cefalosporina anti-apelmazamiento. Esto es muy importante, no sólo durante el estado de fabricación (para reducir el tiempo y los recursos necesarios), sino también para la re-suspensión antes de la entrega por parte del administrador de la formulación.
- El uso del acetato de glicerol disolvente dentro del intervalo de 0,05 a 5% p/v en la formulación de la suspensión de la reivindicación 1 fue encontrado para mejorar la vida útil de la suspensión en comparación con una suspensión Ceftiofur disponible comercialmente, con resultados que se muestran en el Ejemplo 3 (a partir en la página 18 de la solicitud publicada).

- Ventajosamente, se encontraron las composiciones que son particularmente estables, y de forma inesperada cuando se almacena convenientemente en recipientes de plástico PET. Esta fue una ventaja, ya que ayudó a resolver un problema visto anteriormente donde el antibiótico de cefalosporina se almacenó en recipientes de vidrio debido a las características de almacenamiento pobres en otros tipos de contenedores - como se señala en la página 5, líneas 19 a 24 de la descripción. El almacenamiento en recipientes de vidrio era problemático por las razones indicadas en la página 5, líneas 13 a 19 de la solicitud.
- Adicionalmente, la composición tal como se reivindica resultó con una biodisponibilidad aceptable en comparación con otras composiciones conocidas, como se ha indicado en el Ejemplo 4 (página 23 de la Solicitud).
- La composición llevó a una reacción en el lugar más bajo en la entrega de lo esperado, como se ha señalado en el Ejemplo 5 (página 23 de la descripción). No se observó ninguna reacción en los cerdos o ganado, ya sea en la formulación de prueba o en el producto de referencia. Cuando se compara con composiciones de base acuosa, se esperaría que la presente composición provocara una reacción en el lugar significativamente mayor después de la Inyección.
- Como lo discutido en el Ejemplo 6 (página 23-24 de la solicitud), el estudio en animales también encontró que la composición tenía notablemente bajos residuos en el ganado vacuno y cerdos en todos los tejidos.

Con base en el análisis anterior, ni D1 ni D2 ni D3 ya sea solos o en combinación, enseñan o sugieren la formulación y el método reclamados, como se describe en la presente invención. En vista de lo anterior, **las nuevas reivindicaciones presentadas no son obvias y por lo tanto son inventivas sobre el estado del arte.**

Finalmente, es deseo de la Solicitante indicar que de acuerdo a lo expuesto anteriormente, la materia objeto descrita en las nuevas reivindicaciones son novedosas e inventivas sobre las referencias citadas por el señor examinador ya que **no mencionan cada uno de los elementos reclamados**. En consecuencia, se solicita respetuosamente retirar el rechazo realizado a la presente invención.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 12, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

5. Conclusiones

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-, 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo 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.”

La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos” (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 conformado por 12 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en suspensión que incluye:
 - a) ceftiofur o una sal farmacéuticamente similar del mismo;
 - b) aceite de semilla de algodón; y
 - c) un agente dispersante de acetato de glicerol seleccionado del grupo que consiste de acetina, diacetina y triacetina,CARACTERIZADA PORQUE el agente dispersante de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.05-5% p/v.
2. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la concentración del ceftiofur está entre 1-30% p/v.
3. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, CARACTERIZADA PORQUE la concentración del ceftiofur está entre 5-6% p/v.
4. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, CARACTERIZADA PORQUE el agente dispersante de acetato de glicerol es triacetina.
5. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, CARACTERIZADA PORQUE el agente dispersante de acetato de glicerol está incluido en la formulación en el rango de 0.5% p/v.
6. La formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, CARACTERIZADA PORQUE la formulación incluye un surfactante.
7. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el surfactante es mono oleato de sorbitán.
8. La formulación en suspensión de conformidad con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el agente dispersante es fosfatidilcolina hidrogenada.
9. Un recipiente que incluye una cantidad de formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, CARACTERIZADA PORQUE el recipiente está hecho sustancialmente de PET (tereftalato de polietileno).
10. Un método para la preparación de una formulación en suspensión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
CARACTERIZADA PORQUE el método incluye los pasos de:
 - (a) añadir una cantidad de un aceite a un primer recipiente,

- (b) añadir una cantidad de un aceite a un segundo recipiente y el calentamiento a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C;
 - (c) añadir una cantidad de un agente dispersante al segundo recipiente;
 - (d) añadir una cantidad de un surfactante a un tercer recipiente;
 - (e) añadir el disolvente de acetato de glicerol al tercer recipiente;
 - (f) mezclar el contenido del primero, el segundo y el tercer contenedor;
 - (g) añadir el antibiótico de cefalosporina usado para mezclar su contenido; y
 - (h) opcionalmente, mezclar hasta un volumen deseado con un aceite.
11. Un método de conformidad con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el paso de calentamiento en (b) comprende el calentamiento del aceite a entre 15-90°C.
12. Un método de conformidad con la reivindicación 10 o la reivindicación 11 CARACTERIZADA PORQUE la mezcla resultante del paso b) es incubada durante entre 5 minutos y 60 minutos.