

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 16-100.057

Solicitud de Patente de Invención titulada: “UNA FORMA CRISTALINA SÓLIDA DE SULFATO DE CEFTOLOZANO Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA QUE ADICIONALMENTE COMPRENDEN TAZOBACTAM”.

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2016/000040

RESPUESTA AL OFICIO No. 1318, NOTIFICADO EL 12 DE FEBRERO DEL 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado con la respuesta al requerimiento de forma, en el cual se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 7, 8 y 10 a 30;
- la nueva Reivindicación 7 corresponde a la antigua Reivindicación 9;
- se eliminan las expresiones “alrededor de” y “aproximadamente” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se modifica la Reivindicación 1 agregando el término “una” y eliminando el número “2”,

- las Reivindicaciones 1 a 5, ahora dependen de sus cualquiera de su reivindicaciones anteriores;
- se modifica la Reivindicación 6 para reclamar “*Una composición farmacéutica que comprende la forma sólida de sulfato de ceftolozano de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5*”;

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

2. a- El Examinador considera que el título de la presente invención no contiene los elementos esenciales de la composición reclamada.

b- En respuesta a lo señalado por el Examinador, me permito modificar el título de la presente invención como sigue:

“UNA FORMA CRISTALINA SÓLIDA DE SULFATO DE CEFTOLOZANO Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA MISMA QUE ADICIONALMENTE
COMPRENDEN TAZOBACTAM”

3. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones acerca de la presente invención:

- la Reivindicación 1 no es clara ya que la caracterización de la forma cristalina es incompleta. Las formas cristalinas deber ser caracterizadas mediante por lo menos 10 picos del patrón de difracción de rayos X;
- las Reivindicaciones 2, 5, 7 y 12 no son claras debido a que las expresiones “*aproximadamente*” y “*alrededor de*” no permiten distinguir la presente invención del estado de la técnica ;
- las Reivindicaciones 5, 7, 8, 12, 13, 17, 21 a 23, 25 y 30 no son concisas debido a que se refieren a las mismas características técnicas.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde se eliminan las

Reivindicaciones 7, 8, 10 a 30 y las expresiones “*alrededor de*” y “*aproximadamente*”, por lo que considero resueltas las objeciones del Examinador al respecto.

ii) Ahora bien, con respecto a la definición de la Reivindicación 1, me permito llamar la atención del Examinador acerca de lo consignado en Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante Guía de la SIC)¹, en particular, en la sección 3.4.4.1, relacionada con la claridad de las reivindicaciones que reclaman polimorfos, donde señala que “[u]n polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:”² y a continuación, la Guía señala 5 métodos diferentes, para concluir que la difracción de rayos X es “la técnica más útil para el estudio del polimorfismo en lo que atañe a la estructura cristalina, dado que los patrones de difracción de los diversos polimorfos presentan siempre notables diferencias, por lo que deben incluir los picos de intensidad más representativa para el caso del cristal reivindicado”³, sin embargo no es específico en el número de picos del patrón de difracción de rayos-X en polvo necesarios para caracterizar un polimorfo.

Asimismo, es importante resaltarle al Examinador que no existe razón técnica o científica alguna que determine que para definir adecuadamente las formas cristalinas sea necesario incluir al menos 10 picos del patrón de difracción de rayos X, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Adicionalmente, es bien conocido en el campo de la cristalografía que un sólido se caracteriza por sus picos característicos de difracción de rayos X independientemente de cuántos sean estos. Es decir, la persona medianamente versada en la materia comprende con completa claridad que un sólido se define por sus picos característicos, sean 1, 2, 4, menos de 10, más de 10, o los que resulten necesarios, más no tendría razón técnica alguna por la cual creer que cualquier sólido debe definirse por un número estándar de picos. De hecho, la obligación de incluir un número estándar de picos de difracción de rayos X para definir un sólido, como el que sugiere el Examinador, obligaría al Solicitante a definir el sólido mediante características no esenciales con el único propósito de satisfacer un criterio sin un sustento técnico o legal reconocido y ampliamente aceptado, limitando injustificadamente el alcance de la materia

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 3.4

² Ibídem, Sección 3.4.4.1, p. 186.

³ Ibídem

reclamada e inclusive definiendo un sólido mediante valores que una persona medianamente versada en la materia reconocería claramente como no caracterizantes.

Así entonces, considero que la solicitud del Examinador de caracterizar el polimorfo reclamado mediante al menos 10 picos de su patrón de difracción de rayos-X en polvo no solo es arbitraria, sino que también carece de sustento técnico y legal, dado que el polimorfo reclamado se encuentra caracterizado mediante los picos característicos de su patrón de difracción de rayos X (XPRD) y los resultados obtenidos por las técnicas de espectroscopia Raman y análisis térmico TGA y DSC, cumpliendo así con los requisitos establecidos por la SIC

iii) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador señala que los documentos de patente WO2004/039814 (D1) y WO2013/036783 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 y 9.

i) Particularmente, el Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, debido a que enseña cómo obtener una forma cristalina de sulfato de ceftolozano (7β-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(1-carboxi-1-metiletoxiimino)acetamido]-3-(3-amino-4-[3-(2-aminoetil)ureido]-2-metil-1-pirazolio)metil-1-3-cefem-4-carboxílico sulfato de hidrógeno) (páginas 43 a 45, Ejemplo 7).

En este sentido, el Examinador señala que la diferencia entre la invención y D1, es el método para preparar las formas cristalinas de D1 usa una mezcla de agua /etanol como sistema de solventes para recrystallizar los sólidos de sulfato de ceftolozano, mientras que en la presente invención la recrystallización se lleva a cabo usando isopropanol. Adicionalmente, el Examinador señala que el efecto técnico obtenido por dicha diferencia es obtener una forma cristalina estable.

Sin embargo, las páginas 71 a 73 y el Ejemplo 26 de D1 mencionan que es posible obtener formas cristalinas estables de compuestos de cefalosporinas, cuando se usa un solvente

alcohólico como 2-isopropanol para recrystalizar los compuestos. Por lo tanto la Reivindicación 1 y sus dependientes no son inventivas.

ii) En adición a lo anterior, el Examinador señala que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 9, ya que revela una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de sulfato de ceftolozano y tazobactam.

La diferencia entre la composición reclamada y la revelada en D2 es que la composición reclamada comprende una forma cristalina de sulfato de ceftolozano. No obstante, no se encuentra evidencia de un efecto inesperado o sorprendente asociado a la diferencia mencionada, ya que las composiciones obtenidas preceden de un proceso de liofilización, y no es posible establecer la integridad de la forma cristalina obtenida en la presente invención, ni establecer si durante el proceso de liofilización el ceftolozano sólido se solvate (se hidrate, en este caso), cambiando así la integridad y las propiedades de la forma cristalina.

Sin embargo, D1 revela una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de sulfato de ceftolozano caracterizada apropiadamente. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia hubiera estado motivada a modificar la composición farmacéutica de D2, incluyendo la forma cristalina sugerida en D1, llegando así a la composición reclamada en la presente invención. Adicionalmente, dado que las Reivindicaciones 10 a 30 no definen ninguna característica que proporcione nivel inventivo a la composición de la Reivindicación 9, tampoco pueden ser consideradas como inventivas.

b- i) En primer lugar, en respuesta a las objeciones del Examinador en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial reclama una forma sólida de sulfato de ceftolozano que produce un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) que tiene difracciones en ángulos ($2\theta \pm 0.2$) de 4.4, 8.8, 11.0, 14.9, y 17.7 (Reivindicación 1) o una composición farmacéutica del mismo que además comprende tazobactam (Reivindicación 7).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la invención, y en respuesta a las objeciones de la Examinadora relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para

Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁴.

La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“**un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”⁵.*

Ahora bien, el Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I), y una composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, en la página 44 y 45 de D1 se revelan los picos del cristal de sulfato de ceftolozano, en donde los picos característicos de difracción de rayos X son: 8.0, 12.7, 13.8, 16.1, 18.9, 20.4, 21.5, 22.4, 23.3, 24.0, 25.5, 26.7, 27.9, 28.5 y 31.3.

⁴ Ibídem, sección 2.13.5, páginas 131-134.

⁵ Ibídem., sección 2.13.5, página 132.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, me permito señalar que al contrario de la opinión del Examinador, la diferencia entre D1 y la presente invención no se trata solo del método por el cual son obtenidas las formas cristalinas de sulfato de ceftolozano, sino además en que el patrón de difracción de rayos X en polvo a un ángulo ($2\theta \pm 2$) de la forma cristalina reclamada en la presente invención tiene picos característicos (4.4, 8.8, 11.0, 14.9 y 17.7) diferentes a la forma cristalina revelada en D1 (8.0, 12.7, 13.8, 16.1, 18.9, 20.4, 21.5, 22.4, 23.3, 24.0, 25.5, 26.7, 27.9, 28.5 y 31.3).

Adicionalmente, vale la pena resaltar que la pureza del ceftolozano en una solución acuosa de etanol durante la precipitación de acuerdo con los métodos de D1 desciende desde aproximadamente 97% a aproximadamente 68% durante un ensayo de estabilidad de 6 días, medido mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Capítulo Descriptivo demuestra la estabilidad mejorada de la forma cristalina reclamada en comparación con la revelada en D1. De hecho el Ejemplo 3 se realiza una prueba comparativa de estabilidad y pureza del sulfato de ceftolozano cristalino preparado (i) como se describe en el Ejemplo 2b (forma cristalina con el patrón XPRD de la Reivindicación 1, Forma 2) y (ii) de acuerdo con el proceso descrito en D1. Particularmente, durante el periodo de 6 días de este estudio, la estabilidad de la forma cristalina reclamada en la presente invención (Forma 2), fue mayor a la estabilidad de la forma cristalina preparada según el proceso de D1. Más específicamente, la pureza de la forma cristalina reclamada en la presente invención descendió desde un 97% a solo un 87%, mientras que la pureza de la forma cristalina preparada mediante el proceso de D1 descendió de un 97% a un 68%, evidenciando así una mejora inesperada en la estabilidad del sulfato de ceftolozano cristalino revelado en D1.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar

el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, me permito definir el problema técnico de la siguiente manera:

“¿cómo modificar la forma cristalina revelada en el documento D1 para obtener una forma cristalina del sulfato de ceftolozano con una estabilidad mejorada?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Ahora bien, basado en las enseñanzas de D1, la persona medianamente versada en la materia no hubiera obtenido de manera obvia y evidente la forma cristalina de sulfato de ceftolozano con las características estructurales reclamadas en la presente invención, ni hubiera esperado que estas tuvieran una estabilidad mejorada, tal como se discutió anteriormente.

En cuanto a D2 como documento complementario, éste describe la identificación de un recipiente farmacéutico formado y una composición de vidrio que exhibe una propensión reducida a la delaminación, es decir, una propensión reducida a desprender partículas de vidrio. Como resultado, los recipientes descritos son particularmente adecuados para el almacenamiento de composiciones farmacéuticas y, específicamente, una solución farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo. En otras palabras, D2 se relaciona con un producto farmacéutico que comprende una composición de vidrio y

opcionalmente un antibiótico tal como ceftolozano o tazobactam. Sin embargo, el objetivo divulgado en D2 y la presente invención es diferente, debido a que la invención reclama una forma cristalina específica de sulfato de ceftolozano definido por su patrón de difracción de rayos X y no requiere una composición de vidrio en su estructura.

Adicionalmente, D2 no revela la misma forma cristalina de la presente invención, ni hace mención alguna acerca de la liofilización de formas sólidas de sulfato de ceftolozano. Por el contrario, el Ejemplo 8 del Capítulo Descriptivo, describe la liofilización de formas sólidas de ceftolozano, en donde después de hacer diversos experimentos se demuestra que el proceso de liofilización es controlado y por lo tanto evitando problemas, tales como los que fueron mencionados por el Examinador.

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁶. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁸ (énfasis fuera del texto).*

Por lo tanto, teniendo en cuenta la materia revelada por D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no hubiera encontrado sugerencia alguna para desarrollar la forma cristalina particular de sulfato de ceftolozano o una composición que la comprende, con el patrón de XPRD, los desplazamientos Raman, la endoterma DSC o el TGA descritos y

⁶ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

⁷ Ibídem.

⁸ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

reclamados en la presente invención. En adición, dicha persona medianamente versada en la materia no hubiera, basada en D1 y D2, no hubiera esperado de manera razonable que la forma cristalina reclamada en la presente invención, tuviera los resultados de estabilidad descritos en esta, por lo cual el nivel inventivo deber ser reconocido.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgada hasta el momento la patente en Australia, Estados Unidos y Nueva Zelanda.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago correspondiente a la tasa de examen.