

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.- **MELINTA THERAPEUTICS, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPOSICIONES EFERVESCENTES DE DELAFLOXACINA Y PROCESOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS**".- Clase **A61K 31/045**.-Expediente número **NC2016/0006106**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 13 de febrero de 2018 y a mi solicitud de plazo del 10 de mayo de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1400** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio y el Título, la Novedad y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

En primer lugar, el examinador afirma que el título no corresponde con el objeto de la solicitud ya que esta hace referencia a composiciones efervescentes de delafloxacina y procedimientos de elaboración.

En este sentido, me permito señalar que, de conformidad con la sugerencia del Señor Examinador, es deseo del solicitante cambiar el título de la presente solicitud al siguiente:

"COMPOSICIONES EFERVESCENTES DE DELAFLOXACINA Y PROCESOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera precisa el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la invención. Por consiguiente, supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

4.1. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se modificó la **reivindicación 1** con el fin de dar claridad a las características de la composición farmacéutica reclamada, de tal forma que ahora se especifica que la anterior además comprende un agente ácido seleccionado de un grupo de compuestos específicos y un agente alcalino seleccionado de otro grupo de componentes específicos. Dicha modificación cuenta con sustento en las reivindicaciones 9 y 10 actualmente presentadas y en los párrafos [0130] y [0131] de la descripción presentada en PCT.
- ✓ Se modificaron las **reivindicaciones 9 y 10** actualmente presentadas de tal forma que ahora se restringen a un único agente alcalino y ácido, respectivamente.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 3 y 6 a 8** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 4, 5 y 9 a 19** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, de tal forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio corresponden a las **reivindicaciones 3 a 15**.
- ✓ Se adicionó la **nueva reivindicación 16**, la cual recita que el comprimido reclamado es de una sola capa, lo cual cuenta con pleno sustento en la reivindicación 18 actualmente presentada.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 16 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa las composiciones efervescentes de delafloxacin y procesos de fabricación de las mismas,

que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. **Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 3 a 8 no son claras porque una forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por sus parámetros fisicoquímicos como 1.) Los parámetros de la celda unitaria ó 2.) El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo ó 3.) El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo junto con sus intensidades relativas y las espectroscopías Raman e IR ó la espectroscopía RMN-C o los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se sugiere al solicitante incluirla dentro de alcance del capítulo reivindicatorio. Lo anterior no supone ampliación de la solicitud ya que se encuentra divulgado en la descripción inicial."*

Con respecto a esta objeción, atentamente me permito referirme en primer lugar a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, del cual se han eliminado las reivindicaciones 3 y 6 a 8.

Por otro lado y con respecto a las reivindicaciones 4 y 5 actualmente presentadas (reivindicaciones 3 y 4 en el capítulo modificado), me permito aclarar que dichas reivindicaciones **sí** definen claramente el compuesto **al divulgar cuatro de los picos del patrón de rayos X en polvo más representativos y el punto de fusión del mismo.**

Ahora, con respecto a la afirmación del examinador en la que indica que una forma cristalina de un compuesto debe caracterizarse por parámetros de celda unitaria, un patrón de difracción de rayos X de un solo cristal o un patrón de XRPD que incluye al menos 20 picos (es decir, ángulos), junto con sus intensidades relativas y espectrogramas Raman e IR o espectrogramas NMR-C o métodos de análisis térmico, atentamente me permito manifestar mi desacuerdo en vista que dicha afirmación es totalmente inconsistente con la comprensión de las personas versadas en la materia al momento de la presente solicitud.

A este respecto, atentamente me permito citar el artículo *Bhattacharya, S., et al. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Second Edition, Vol. 192, 2009, 318-345* (adjunto con el presente memorial), en donde resaltan que, como se conoce en el

estado de la técnica, la técnica XRPD *"es claramente la herramienta más poderosa y fundamental para la identidad polimórfica de un analito"*, tal que *"los ángulos (refiriéndose a los ángulos de dispersión característicos) (...) proporcionan una caracterización cristalográfica completa de la muestra en polvo"* sin ninguna prueba adicional.

Además, dicho artículo también menciona que *"después de indexar todas las líneas dispersas, es posible derivar las dimensiones de celda unitaria del patrón de polvo de la sustancia bajo análisis. Sin embargo, para el trabajo de rutina, este último análisis normalmente no se realiza (...)"* (énfasis añadido) y *"Las versiones anteriores de la prueba general contenían un criterio adicional para las intensidades relativas de los picos de dispersión, pero se ha observado que las intensidades relativas pueden variar considerablemente de las del estándar de referencia, lo que hace imposible aplicar un criterio basado en las intensidades relativas de los picos de dispersión correspondientes. Para propósitos de identificación, generalmente es conveniente identificar los ángulos (...)"* (énfasis añadido).

Por consiguiente, una persona versada en la materia claramente entendería que una forma cristalina puede caracterizarse adecuadamente usando únicamente la información proporcionada por los picos de XRPD.

Adicionalmente, y contrario con lo afirmado por el examinador, me permito afirmar que no se requiere de 20 picos del patrón de difracción de rayos X para la caracterización de una forma cristalina. Efectivamente, y de acuerdo con el artículo de *Bhattacharya et al.* *"se observa que generalmente es suficiente que los ángulos de dispersión de las diez reflexiones más fuertes obtenidas para un analito concuerden (...)"*. Con base en esto, y como entendería la persona versada en la técnica, se necesitan incluso menos picos (por ejemplo, cinco picos) para distinguir entre polimorfos (*"Por ejemplo, dos formas polimórficas de ibandronato sódico han sido objeto de dos solicitudes de patente de los Estados Unidos (65), y aunque los patrones de XRD de estas son algo similares (figura 11), hay un número suficiente de diferencias en los ángulos de dispersión existentes para permitir su identificación. En las solicitudes de patente, algunas de las reivindicaciones definen los dos polimorfos sobre la base de cinco picos de dispersión de XRD característicos, lo que permite tabular los datos y determinar si una muestra determinada de ibandronato el sodio está dentro del alcance de estas afirmaciones de XRD."* (Énfasis añadido)). De hecho, en ocasiones, incluso un solo pico es suficiente para no solo distinguir, sino también cuantificar, diferentes polimorfos (*"Como es evidente a partir de la figura 12, la forma a muestra un fuerte pico de dispersión a 27,5 ° 2θ donde la forma ð muestra poca dispersión, lo que hace que este pico sea adecuado para su uso en el desarrollo de un método cuantitativo para la composición de fase."* (Énfasis añadido)).

Teniendo en cuenta lo anterior, atentamente me permito indicar que la persona versada en la materia encontraría suficiente la caracterización de la forma cristalina reclamada tal como se encuentra en las reivindicaciones 3 y 4 del capítulo presentado con este memorial, por lo que amablemente solicito que esta objeción sea dada por superada.

- *"La reivindicación 3 no es aceptable puesto la misma hace referencia a la descripción. Es oportuno aclarar que una reivindicación debe ser totalmente clara y precisa lo que significa debe especificar el invento por sí sola, sin necesidad de recurrir a otros elementos técnicos, como es el caso de la reivindicación en estudio que hace referencia al capítulo descriptivo."*

En referencia a esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, del cual se eliminó la reivindicación objetada, por lo que amablemente solicito que se retire esta objeción.

- *"Las reivindicaciones 9, 10 y 11 que hacen referencia a la reivindicación 1 pero no depende de ella, es decir hay una falsa dependencia, debido a que no contiene todas las características técnicas de la reivindicación, específicamente la reivindicación 1 no reclama: un agente efervescente que comprenda bicarbonato sódico y/o dihidrógeno fosfato sódico y/o ácido cítrico."*

Al respecto de esta objeción, atentamente me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada tal como se mencionó en el numeral 4.1 del presente memorial, de tal forma que dicha reivindicación ahora recita un agente ácido y un agente alcalino seleccionados de grupos específicos de compuestos, los cuales abarcan los compuestos reclamados en las reivindicaciones 9 a 11 (reivindicaciones 5 a 7 del capítulo modificado).

Con esta modificación, ahora es clara la dependencia de las reivindicaciones objetadas en la reivindicación 1, por lo tanto, amablemente solicito que se dé por superada dicha objeción.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionado, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

El Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad con respecto a las enseñanzas del documento **D1 (WO2006110815)**.

En conexión con esto, atentamente me permito manifestar mi desacuerdo con el examinador en vista que el documento D1 no divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas en la reivindicación 1 actualmente presentada.

Con base en esto, me permito indicar que las Formulaciones F, G y H del Ejemplo 2 en el documento D1 describe dos formulaciones diferentes para cada una de dichas formulaciones, las cuales se encuentran descritas en la Tabla 2 y en la Tabla 5.

Es así como las formulaciones F, G, y H en la Tabla 2 contienen carbonato de sodio junto con "EJEMPLO 1", el cual que se refiere a delafloxacina en lugar de delafloxacina meglumina. Además, las formulaciones en la Tabla 2 no contienen hidróxido de sodio, ni indican que se incluya opcionalmente hidróxido de sodio.

Por otro lado, las formulaciones F, G y H divulgadas en la Tabla 5 son formulaciones de "5,5-difenilhidantoína, sal sódica (NaPh)" que no contienen delafloxacina o delafloxacina meglumina; y, si bien es cierto que estas formulaciones contienen hidróxido de sodio, no contienen carbonato de sodio.

Por consiguiente, es evidente que el Ejemplo 2 de D1 no describe ninguna composición que incluya delafloxacina meglumina, carbonato de sodio **y** opcionalmente hidróxido de sodio, como afirma el Examinador.

No obstante lo anterior, atentamente me permito recordar que la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que ahora reclama una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido quinolona carboxílico y un agente efervescente que comprende:

- (1) bicarbonato de sodio;
- (2) un agente ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato de sodio, citrato de potasio, ácido maleico, anhídrido maleico, malato de sodio, malato de potasio, ácido tartárico, tartrato de sodio, tartrato de potasio, ácido fumárico, fumarato de sodio, fumarato de potasio, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato potásico y mezclas de los mismos; y
- (3) un agente alcalino seleccionado del grupo que consiste en carbonato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio,

hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de calcio, óxido de calcio y mezclas de los mismos.

Con respecto a lo anterior, amablemente me permito señalar que el documento D1 no describe una composición farmacéutica tal como la reclamada por la reivindicación 1 del capítulo modificado. De hecho, D1 ni siquiera describe un agente efervescente que comprende bicarbonato sódico, un agente ácido seleccionado del grupo citado, y un agente alcalino seleccionado del grupo citado en absoluto.

En este sentido, y con base en todo lo anteriormente señalado, atentamente me permito aclarar que **no sería correcto afirmar que el documento D1 divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de la composición efervescente de delafloxacina reclamada en la reivindicación 1 del capítulo presentado junto con el presente memorial, por lo que esta reivindicación junto con todas sus dependientes deben ser consideradas novedosas.**

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documento citados, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicación 4 actualmente presentada y sus dependientes carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1 (WO2006110815)** y **D2 (WO2006042034)**, y la materia reclamada en reivindicación 15 actualmente presentada carecería de nivel inventivo con respecto a los documentos **D1 (WO2006110815)** y **D3 (WO2013165330)**.

En conexión con lo anterior, el Examinador inicialmente afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 4 y 15 ya que divulga composiciones de delafloxacina que comprenden carbonato de calcio.

En este sentido, el Examinador indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y la composición divulgada en D1 consiste en que dicho documento no enseña la forma cristalina divulgada en la presente invención, señalando que no se obtiene ningún efecto técnico con esta diferencia; además, indica que la diferencia entre

la invención definida en la reivindicación 15 y D1 consiste en que la solicitud define que el agente efervescente comprende una mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrógeno fosfato sódico y ácido cítrico, en donde dichas composiciones se disuelven menos rápido que las cápsulas reveladas en D1.

Por otro lado, el examinador afirma que D2 divulga dos formas cristalinas de la sal meglumina de delafloxacin caracterizadas por el patrón de difracción de rayos X en polvo, y el documento D3 revela formulaciones efervescentes estables que comprenden citrato monosódico e indica que las formas farmacéuticas efervescentes son ventajosas frente a otras formas de dosificación como tabletas y cápsulas.

En consecuencia, el examinador afirma que la persona versada en la materia se vería motivada a incluir las enseñanzas de los documentos D2 y D3 en lo divulgado por el documento D1, con la expectativa de llegar a la materia objeto de las reivindicaciones 4 y 15 de la presente solicitud, respectivamente.

Con base en todo lo anterior, el examinador afirma que las reivindicaciones 4 y sus dependientes y la reivindicación 15 serían obvias a la luz de los documentos citados, y por tanto carecerían de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, me permito mencionar que, contrario a lo que afirma el Examinador, una persona normalmente versada en la materia no consideraría que las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 anticipan y harían obvia las composiciones efervescentes de delafloxacin y procesos de fabricación de las mismas tal como se describen en la presente invención. Para sustentar la anterior afirmación me permito presentar los siguientes argumentos:

- **Las reivindicaciones 4 a 14 actualmente presentadas (reivindicaciones 3 a 10 del capítulo modificado) son inventivas frente a los documentos D1 y D2**

En primer lugar me permito resaltar que, contrario a las afirmaciones del examinador y retomando los argumentos de novedad proporcionados en el punto 5 del presente memorial, el documento D1 no divulga composiciones de delafloxacin meglumina con carbonato de sodio y opcionalmente hidróxido de sodio en las formulaciones F, G y H del ejemplo 2. Dicho esto, me permito indicar que dicho documento tampoco divulga ni sugiere una composición farmacéutica que comprende delafloxacin meglumina y un agente efervescente que comprende bicarbonato de sodio, un agente ácido y un agente alcalino.

Por otro lado, si bien el documento D2 divulga dos formas cristalinas de la delafloxacin meglumina, dicho documento tampoco enseña ni sugiere un agente

efervescente que comprenda bicarbonato de sodio, un agente ácido y un agente alcalino, tal como lo reclama la reivindicación 1 del capítulo presentado con este memorial.

En este sentido, e incluso si la persona versada en la materia se viera inclinada a combinar una de las formas cristalinas enseñadas en D2 junto con las composiciones reveladas en D1, no se obtendría la composición reclamada pues ninguno de los documentos menciona un agente efervescente que comprende simultáneamente bicarbonato de sodio, un agente ácido y un agente alcalino como lo recita la reivindicación 1 del capítulo modificado.

En consecuencia, no es correcto por parte del examinador afirmar que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a reemplazar la forma cristalina de la composición de D1 con la divulgada en el ejemplo 1 de D2, con el fin de obtener la composición objeto de la reivindicación 4. Por lo tanto, la materia reclamada en dicha reivindicación y sus dependientes serían inventivas a la luz de los documentos citados.

- **La reivindicación 15 actualmente presentada (reivindicación 11 del capítulo modificado) es inventiva frente a los documentos D1 y D3.**

Ahora, atentamente me permito referirme a los argumentos proporcionados anteriormente en donde expliqué claramente que el documento D1 no enseña composiciones de delafloxacin meglumina con carbonato de sodio y opcionalmente hidróxido de sodio en las formulaciones F, G y H del ejemplo 2. Asimismo, también aclaré que dicho documento tampoco enseña composiciones de delafloxacin meglumina y un agente efervescente como las divulgadas en el capítulo reivindicatorio modificado adjunto con el presente memorial.

Sin embargo, e incluso si D1 revelara composiciones de delafloxacin o delafloxacin meglumina que incluyeran carbonato cálcico o sódico en combinación con hidróxido sódico, no existen enseñanzas o sugerencias con respecto a la combinación de delafloxacin o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente efervescente que comprenda una mezcla de bicarbonato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio y ácido cítrico, como se define en la reivindicación 11 del capítulo modificado.

Por otro lado, me permito aclarar que D3 describe una formulación farmacéutica en forma efervescente que comprende al menos un agente activo y citrato monosódico, en donde **no se enseña ni sugiere que el agente activo es delafloxacin.** Además, D3 no describe un agente efervescente que comprende una mezcla de bicarbonato sódico, dihidrogenofosfato sódico y ácido cítrico, tal como se reclama en la reivindicación 11 del capítulo modificado.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que el documento D3 ni siquiera describe en uso del dihidrogenofosfato sódico en las formulaciones enseñadas. Además, D3 hace énfasis en el uso de citrato monosódico en lugar del ácido cítrico, en vista que *"pueden observarse varios problemas en las fases de producción y postproducción de las formulaciones debido a la alta reactividad y a las características higroscópicas del ácido cítrico que se usa a menudo como ácido efervescente en formulaciones efervescentes. Debido a la alta reactividad del ácido cítrico, las formulaciones se degradan en un tiempo más corto que el esperado; y debido a sus características higroscópicas, las formulaciones se adhieren a las piezas en la línea de producción durante la producción y esto provoca la pérdida de producto y el producto no puede preservar su estabilidad durante un largo tiempo en condiciones de almacenamiento y se degrada (...) Los inventores han descubierto sorprendentemente que los problemas de estabilidad existentes en la técnica anterior se pueden eliminar con el uso de **citrato monosódico** que tiene baja reactividad como el ácido efervescente en las formulaciones efervescentes."* (Énfasis añadido). Con base en lo anterior, es evidente que los autores de D3 descartaron la posibilidad de usar ácido cítrico debido a los problemas de reactividad e higroscopicidad que dicho compuesto ocasionaba en las formulaciones efervescentes reveladas.

En vista de las diferencias enunciadas, es evidente que la persona versada en la materia no llegaría a las composiciones reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado con este memorial a partir de los documentos D1 y D3, ya sea solos o en combinación, ya que ninguno enseña ni sugiere un agente efervescente en el que el agente efervescente comprende una **mezcla de bicarbonato de sodio y dihidrógeno fosfato de sodio y ácido cítrico**, como se define en la reivindicación 11 del capítulo reivindicatorio modificado.

Además, e incluso si la combinación de D1 y D3 llegara a enseñar o sugerir tal composición (lo cual no es el caso), el Examinador no ha proporcionado ningún fundamento para explicar por qué una persona versada en la materia consideraría combinar las enseñanzas de D1 y D3 para incluir delafloxacin en dicha composición, siendo que el documento D3 no sugiere dicha posibilidad.

Por lo tanto, me permito afirmar que dicha reivindicación no resulta obvia a la luz de los documentos D1 y D3, solos o en combinación, y por ende indiscutiblemente resulta inventiva.

- **Las composiciones reclamadas proporcionan una reducción inesperada en los efectos adversos gastrointestinales.**

Finalmente, me permito aclarar que el problema técnico que esta solicitud pretende dar solución, no va enfocado a la obtención de composiciones alternativas de

delafloxacin, como lo asevera el examinador, sino que va enfocado al desarrollo de una composici3n de delafloxacin para tratar o reducir el riesgo de una infecci3n microbiana con efectos secundarios gastrointestinales reducidos.

Tal como se puede apreciar de la presente solicitud, espec3ficamente en los p3rrafos [0195] a [0201] de la solicitud presentada en PCT, el uso de las composiciones reivindicadas (que comprenden delafloxacin o una sal o 3ster farmac3uticamente aceptable de la misma y un agente efervescente que comprende bicarbonato s3dico, un agente 3cido y un agente alcalino seg3n la reivindicaci3n 1 del cap3tulo modificado) para tratar o reducir el riesgo de una infecci3n microbiana result3 en una reducci3n inesperada en la incidencia de eventos gastrointestinales adversos en comparaci3n con la experimentada por pacientes que reciben composiciones de delafloxacin sin un agente efervescente.

En particular, la descripci3n indica que en ciertos ensayos cl3nicos de delafloxacin, los eventos adversos emergentes de tratamiento informados con m3s frecuencia en todos los grupos fueron trastornos gastrointestinales, teniendo que: el 15.0% de los pacientes que recibieron c3psulas de sal de potasio delafloxacin oral y, el 25.0% de los pacientes que recibieron c3psulas de sal de meglumina delafloxacin oral experimentaron trastornos gastrointestinales. En contraste, de forma inesperada, solo el 10.0% de los pacientes en ensayos cl3nicos para delafloxacin meglumina oral con un agente efervescente informaron trastornos gastrointestinales.

Los resultados fueron similares cuando se consideraron eventos adversos espec3ficos dentro de los posibles trastornos gastrointestinales. El evento adverso espec3fico m3s com3nmente reportado para todos los pacientes fue diarrea, con el 15.0% de los pacientes en ensayos cl3nicos para las c3psulas de sal de meglumina delafloxacin oral o las c3psulas de sal de potasio delafloxacin oral que informaron diarrea. Por el contrario, de forma inesperada, solo el 5.0% de los pacientes en ensayos cl3nicos con delafloxacin meglumina oral con un agente efervescente informaron diarrea.

El segundo evento adverso espec3fico m3s com3n fue el dolor abdominal, en donde el 10.0% de los pacientes que recibieron c3psulas de sal de potasio delafloxacin oral informaron dolor abdominal, contrario al 5.0% de los pacientes en ensayos cl3nicos para delafloxacin meglumina oral con un agente efervescente que informaron dolor abdominal. Por 3ltimo, el 5.0% de los pacientes en ensayos cl3nicos que recibieron c3psulas de sal de potasio delafloxacin oral reportaron n3useas, mientras que ning3n paciente en ensayos cl3nicos que recibiera delafloxacin meglumina con un agente efervescente inform3 dicho efecto adverso. Estos datos se muestran en la Tabla 9 de la descripci3n y que se cita a continuaci3n:

TABLA 9

Eventos adversos gastrointestinales reportados para dos o más sujetos
(población segura)

400 mg de Delafloxacin Oral				
	Sal de Meglumina (A ¹)	Sal de Potasio (B ¹)	Comprimido de Doble Capa de Sal de Meglumina (C ¹)	Total
	n = 20	n = 20	n = 20	n = 60
Desordenes gastrointestinales	5 (25.0%)	3 (15.0%)	2 (<u>10.0%</u>)	10 (16.7%)
Diarrea	3 (15.0%)	3 (15.0%)	1 (<u>5.0%</u>)	7 (11.7%)
Dolor abdominal	0	2 (10.0%)	15 (<u>5.0%</u>)	3 (5.0%)
Nausea	0	1 (5.0%)	<u>0</u>	1 (1.7%)
AUC (0-inf)(µg*h/mL) ²	24.6 ± 6.5	11.6 ± 2.4	17.8 ± 5.2	-

¹ Régimen A: 400 mg de sal de meglumina de delafloxacin (4x cápsulas de 100mg)
Régimen B: 400 mg de sal de potasio de delafloxacin (4x cápsulas de 100mg)
Régimen C: 400 mg de comprimido de doble capa de sal de meglumina de delafloxacin (1x comprimido 400mg)

² Reportado como valor promedio

Aunado a lo anterior me permito agregar que, como también se describe en la memoria descriptiva y se muestra en la Tabla 9, las composiciones que comprenden un agente efervescente como se reivindica en el capítulo modificado proporcionaron a los pacientes una mayor exposición del fármaco (es decir, AUC) que la sal de potasio de delafloxacin sin un agente efervescente, mientras que la exposición fue inferior en comparación con las composiciones que comprenden la sal de meglumina delafloxacin sin un agente efervescente.

Adicionalmente, debido a que la dosificación de meglumina delafloxacin fue la misma en los regímenes de A (que implicaba la administración de una composición que comprende meglumina delafloxacin sin un agente efervescente) y C (que implicaba la administración de una composición que comprende meglumina delafloxacin con un agente efervescente como actualmente reivindicada), un menor valor de AUC en el régimen C sugiere que un porcentaje mayor del fármaco estaba presente en el intestino en comparación con el régimen A. Con base en esto, una persona medianamente versada en la técnica habría esperado que un mayor porcentaje de fármaco en el intestino diera como resultado una tasa más alta de trastornos adversos (particularmente gastrointestinales), sin embargo, **inesperadamente**, se observó exactamente lo contrario: la administración de composiciones que comprenden un agente efervescente como lo define la presente invención dio como resultado una tasa menor de trastornos adversos a pesar de un mayor porcentaje de fármaco en el intestino. Esta

ventaja no podría haber sido predicha de antemano por una persona con experiencia normal en la técnica al momento de la presentación de la solicitud.

Por lo tanto, es evidente que ninguno de los documentos D1, D2 y D3 llevaría a una persona versada en la materia a esperar estas ventajas a partir de alguna de sus enseñanzas. De hecho, ninguno de los documentos citados revelan que la administración de composiciones de delafloxacina produce efectos secundarios gastrointestinales, ni tampoco enseñan de referencia ni sugieren que una formulación efervescente pueda usarse para reducir la incidencia de efectos secundarios particulares, y menos aún los efectos secundarios gastrointestinales en particular.

En relación con lo anterior, atentamente me permito resaltar que la presente solicitud es inventiva y tiene efectos inesperados asociados a la misma que no podrían ser inferidos de los documentos D1, D2 y D3, por separado o en combinación.

Consideraciones finales:

Con base en los argumentos anteriormente proporcionados, es evidente que **ninguno de los documentos D1, D2 y D3, por separado o en combinación, conducirían a la persona versada en la materia a obtener las composiciones efervescentes de delafloxacina y procesos de fabricación de las mismas con el efecto inesperado obtenido relacionado con la disminución de los efectos adversos gastrointestinales, tal como se reclama en el capítulo reivindicatorio aquí presentado**, y por lo tanto de ninguna manera puede afectar el nivel inventivo de la solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones efervescentes de delafloxacina y procesos de fabricación de las mismas, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que las composiciones

efervescentes de delafloxacin y procesos de fabricación de las mismas que son objeto de la solicitud en estudio son novedosas y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **53 a 56** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **16 reivindicaciones**.
- Anexo 1. Bhattacharya

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com