

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0004303

Asunto: Solicitud de patente para: UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE
COMPRENDE COLISTIMETATO SÓDICO Y UN CARTUCHO

Solicitante: XELLIA PHARMACEUTICALS APS

Fecha de solicitud: 28 de abril de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 7772, notificado por fijación en lista el 25 de junio de 2018, estando en el plazo establecido para esto toda vez que solicité prórroga el 12 de septiembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 5 – 6.
- Se delimitó la Reivindicación 1 a fin de que ésta reclame una solución que comprende colistimetato sódico.
- Se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 9 y 10 las cuales corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5 y 6.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- El preámbulo de las Reivindicaciones 5 – 8 fue modificado para reclamar “*Una solución*” (soporte: páginas 8 y 9 del Capítulo Descriptivo).
- Las reivindicaciones correspondientes, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

En primer lugar, considero como superada la objeción respecto de la falta de concisión y sustento de la Reivindicación 1, teniendo en cuenta que el alcance de la misma ha sido delimitado a fin de reclamar una composición que comprende colistimetato sódico y no otras polimixinas, tal y como lo señalé en el numeral I de este memorial. De igual manera, amablemente solicito al Examinador tener como superada la objeción referente a las Reivindicaciones 5 a 8 (antiguas Reivindicaciones 7 a 10), en la cual se indicaba que las características técnicas mencionadas no correspondían al producto reclamado, toda vez que el preámbulo de las mismas ha sido modificado para reclamar una solución acuosa y no un cartucho.

Por otro lado, el Examinador señala que las Reivindicaciones 1 a 4 carecen de concisión y sustento en el Capítulo Descriptivo, y argumenta que no existe fundamento en la solicitud para reclamar formulaciones que comprenden las concentraciones detalladas en dichas reivindicaciones.

Respecto de lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador sobre las páginas 3 (líneas 7 y 8), 7 (líneas 17 a 30) y 8 (1 a 4), en donde claramente se evidencia que la materia reclamada en las Reivindicaciones 1 a 4 cuenta con debido soporte en la presente solicitud. Así mismo deseo hacer hincapié en que la legislación vigente no establece como requerimiento legal la presentación de evidencia experimental respecto de cada una de las realizaciones derivadas de una solicitud. En este sentido señalo que la posición del Examinador en cuanto a la supuesta falta de soporte de las Reivindicaciones 1 a 4, carece

de fundamento en la Decisión 486 de 2000, ya que el Artículo 30 de la misma indica que la materia reclamada debe tener debido soporte en el Capítulo Descriptivo, como lo evidencié previamente en las páginas mencionadas.

En cuanto a la Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 6), el Examinador señala que ésta carece de claridad, toda vez que caracteriza el cartucho por su uso o método de fabricación del mismo.

Sobre este particular, me permito resaltar que lo que el Examinador señala como una caracterización del cartucho por su uso, en realidad corresponde a modalidades preferidas del mismo, las cuales pueden ser una ampollita de vidrio, una jeringa, o un recipiente sellado. La referencia a *“una jeringa lista para su uso”* no implica de ninguna manera que se esté definiendo la invención en términos de ésta expresión, dado que ésta indica que el cartucho podría corresponder a un producto terminado de dicha categoría, mas de ninguna manera reclama el uso de esta realización. De igual manera, afirmo que la expresión respecto de un recipiente elaborado por sellado-soplado-llenado, hace referencia a que la composición de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 8 puede ser almacenada en una realización que presente las características conferidas por el proceso de manufactura *“blow fill sealed vessel”*.

En conclusión, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO A LAS REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO

El Examinador señala que la Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 6) hace referencia al uso que se le va a dar al cartucho.

Respecto de lo anterior, tal y como lo mencioné previamente, me permito indicar que la Reivindicación 10 no busca caracterizar el cartucho por su uso, sino que la materia mencionada en dicha reivindicación corresponde a realizaciones preferidas en las que pueden almacenar la composición reclamada en las Reivindicaciones 1 a 8. De esta

manera, reitero que según la Reivindicación 10 el cartucho de la presente invención puede corresponder a un recipiente sellado, una jeringa o una ampolla de vidrio; lo cual no implica que se esté reclamado el uso de dicho producto. Adicionalmente, respecto de la expresión “una jeringa lista para su uso” señalo que ésta indica que el cartucho podría corresponder a un producto terminado de dicha categoría, mas de ninguna manera reclama el uso de esta realización.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 10 de la presente solicitud:

Tabla 1. Arte previo determinado con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad 03 de octubre de 2014.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Art. 1	<i>“Stability of Colistin Methanesulfonate in Pharmaceutical Products and Solutions for Administration to Patients”</i>	Septiembre 2008
D2	Art. 2	<i>“Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients”</i>	09 de julio de 2012

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el Examinador objeta la altura inventiva de la presente invención y señala que la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a emplear el rango de dosis divulgado en D2 y la formulación divulgada en D1 a fin de conferir mayor estabilidad durante el almacenamiento, llegando así al objeto de la Reivindicación 1 de la solicitud, de manera obvia y no inventiva.

El Examinador señala que D1 proporciona una formulación que comprende 150 mg de actividad de colistina base, equivalentes a 400 mg de colistimetato sódico (CMS), según lo cual el Examinador argumenta que lo revelado en dicho documento se sobrelapa con los rangos proveídos en las Reivindicaciones 1 a 3.

Respecto de lo anterior, me permito hacer hincapié en que en D1 se mencionan viales que contienen CMS liofilizado de 150 mg de actividad de base de colistina. Sin embargo, dichas divulgaciones corresponden a un producto liofilizado, es decir, no a una solución acuosa como se señala en la presente invención, en la cual el contenido de cada vial se reconstituye en 2 ml de agua para inyección (WFI), obteniendo una concentración de 75 mg de actividad de colistina base (o "A") / ml. Lo anterior evidencia que no hay superposición de los rangos de concentración divulgados en D1, con lo reclamado en las Reivindicaciones 1-3.

Como se describió en los argumentos presentados en respuesta a la oposición, me permito reiterar que la colistina sulfometilada es un profármaco menos tóxico de la colistina, el cual debe ser hidrolizado a colistina para que dicho compuesto obre como un antibiótico en el cuerpo.

La presente invención aborda el problema técnico de brindar una solución de colistimetato sódico estable, que conserve su estabilidad a largo plazo respecto de la hidrólisis (es decir, la conversión de CMS a colistina) y también evidencie una buena estabilidad fisicoquímica. Dicha estabilidad a largo plazo es tan importante como la estabilidad de hidrólisis, teniendo en cuenta que una solución que contiene materia foránea o es turbia, no es adecuada para ser formulada en aplicaciones farmacéuticas. Una vez más enfatizo en que, tal y como lo demuestran los resultados presentados en respuesta a la oposición, la presente invención tiene resultados inesperados y sorprendentes con respecto a la estabilidad fisicoquímica de la solución (ya que no se evidencian partículas libres visibles y la solución no presenta turbidez), lo cual no habría podido ser predicho con base en el arte previo citado.

Asimismo, me permito indicar que D1 describe que CMS tiene el potencial para hidrolizarse en soluciones acuosas obteniendo colistina, su compuesto parental microbiológicamente activo. Debido a que la colistina es tóxica, la liberación de colistina durante el almacenamiento ha causado la muerte en pacientes en algunas ocasiones. D1 describe que la hidrólisis de CMS es dependiente de la temperatura y de la concentración; igualmente, dicho documento indica que concentraciones de 75 mgA/mL son estables durante al menos 7 días.

Sin embargo, el problema a resolver por la presente invención es proporcionar una solución estable, que sea compatible con el almacenamiento a largo plazo. Como se describe en ésta solicitud, y se justifica con más detalle en la información adicional proveída en respuesta a la oposición, dicho efecto técnico no es alcanzado con una solución que comprenda una concentración de CMS de 75 mgA/mL, como lo sugiere D1. Teniendo en cuenta que en D1 no existe ningún desarrollo o discusión relacionada con la estabilidad a largo plazo de la hidrólisis o la estabilidad fisicoquímica de CMS, señalo que dicho documento no proporciona enseñanzas particulares o generales a partir de las cuales una persona normalmente versada en la materia pueda inferir características técnicas tales que permitan obtener el efecto sorprendente e inesperado alcanzado por la presente invención.

Por otro lado, el Examinador reconoce que D2 no evidencia una solución acuosa que comprenda de 80 mgA/ml a 400 mgA/ml de CMS, ya que dicho documento se centra en un tratamiento para la neumonía que involucra la inhalación de colistina. Dicho documento señala que la administración de CMS resulta en concentraciones con efecto terapéutico de colistina en contra de *A. pneumoniae* y *K. pneumonia*, pero en concentraciones subterapéuticas de colistina en el líquido del revestimiento epitelial en contra de *P. aeruginosa*. D2 concluye que se requieren estudios adicionales para determinar si grandes dosis de CMS nebulizado resultan en concentraciones mayores y sostenidas de colistina en el sitio objetivo en infecciones pulmonares (p. 1785). Con base en lo anterior, señalo que administrar altas dosis de la CMS no necesariamente implica que se alcancen mayores concentraciones de CMS. En la página 1783, se indica lo siguiente:

“Estos hallazgos sugieren que definitivamente se requieren dosis más altas de colistina inhalada para P. aeruginosa y muy probablemente para otros GNB con puntos de interrupción de MIC más bajos. En algunos estudios recientes [7, 9] se administraron 2 MU de colistina nebulizada.” – D2, P. 1783.

La referencia 7 (Kofteridis, 2010) indica que la dosis de colistina fue de 2 MIU dividida en dos dosis. Es decir que, a fin de aumentar la cantidad de CMS, cantidades adicionales de CMS nebulizado se introducen, mas no de una concentración aumentada de dicho

compuesto. Así las cosas, argumento que en D2 no hay una enseñanza particular respecto de formular una solución con una mayor concentración de CMS.

De acuerdo con todo lo anterior, afirmo que una persona normalmente versada en la materia que busque modificar la formulación mostrada en D1, no consideraría como relevantes las enseñanzas de D2 ya que esta referencia busca resolver el problema técnico respecto de dosis más altas de CMS y no de la estabilidad de dicho compuesto. Además, resalto que los documentos D1 o D2 no proveen información respecto de la estabilidad de CMS en soluciones acuosas. Por lo tanto, aún si la persona normalmente versada en la materia, toma en cuenta D2 para realizar modificaciones a D1, no se vería particularmente motivada a formular una solución de CMS con un contenido de 80 mgA/mL, que además tenga un perfil de estabilidad diferente al de las soluciones con 75 mgA/mL, como lo evidencia el arte previo. En consecuencia, el experto no podría resolver el problema relativo a la estabilidad a largo plazo de una solución de CMS mediante la combinación de D1 y D2.

En conclusión, recalco que el arte previo citado no sugiere de ninguna manera, las modificaciones específicas realizadas en la presente solicitud. Es decir, la materia reclamada se dilucidó mediante un proceso de experimentación detallado a través del cual se formularon las características técnicas esenciales de la presente invención, las cuales confieren mayor estabilidad fisicoquímica a la formulación de CMS, garantizando así su estabilidad a largo plazo y que como lo demostré previamente, no habrían podido ser inferidas a partir de las enseñanzas del arte previo. De acuerdo con lo anterior, considero que la altura inventiva de la presente invención debe ser reconocida teniendo en cuenta que las diferencias respecto del arte previo sí proporcionan un efecto técnico significativo y sorprendente, generado a partir de características técnicas esenciales que no habrían podido ser inferidas a partir del arte previo.

VI. EN CUANTO AL TÍTULO DE LA SOLICITUD

Tomando en consideración las objeciones presentadas por el Examinador en el Oficio antes referenciado, la Solicitante desea, en respuesta a dichas objeciones, modificar el título de la solicitud para que este se ajuste más adecuadamente a la materia reclamada.

De esta forma, el nuevo título de la solicitud se lee como sigue:

“UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE COMPRENDE COLISTIMETATO SÓDICO Y UN CARTUCHO”

Tomando en consideración esta modificación, muy amablemente se solicita al Examinador considerar esta objeción como superada.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un tercer examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 10 reivindicaciones.
2. Recibo de pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una solución acuosa que comprende desde 80 mg A/mL hasta 400 mg A/mL de colistimetato sódico.
2. Una solución de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual comprende desde 80 mg A/mL hasta 300 mg A/mL de colistimetato sódico.
3. Una solución de acuerdo con la Reivindicación 2, la cual comprende desde 85 mg 10 A/mL hasta 150 mg A/mL de colistimetato sódico.
4. Una solución de acuerdo con la Reivindicación 3, la cual comprende desde 90 mg A/mL hasta 120 mg A/mL de colistimetato sódico.
5. Una solución de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 4, en donde la solución comprende desde 0% p/v de NaCl hasta 0.9% p/v de NaCl.
6. Una solución de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 5, en donde la solución tiene una osmolalidad desde 500 mOsm/kg hasta 1300 mOsm/kg.
7. Una solución de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 6, en donde la solución tiene un pH desde 6 hasta 9.
8. Una solución de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 7, en donde la solución tiene un pH desde 6 hasta 7.
9. Un cartucho que comprende la solución de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 – 8.
10. El cartucho de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado por que es una ampollita de vidrio, una jeringa lista para ser usada, o, un recipiente elaborado por sellado-soplado-llenado.