

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un dispositivo de administración pulmonar, el cual comprende:
una unidad de boquilla de nebulización, y
un cartucho que contiene una solución acuosa que comprende desde 70 hasta 400 mg A/ml de colistimetato sódico.
2. El dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la concentración del colistimetato sódico está en el intervalo de desde 80 hasta 200 mg A/ml.
3. El dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la concentración del colistimetato sódico está en el intervalo de desde 80 hasta 120 mg A/ml.
4. El dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la concentración del colistimetato sódico está en el intervalo de desde 85 hasta 113 mg A/ml.
5. El dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la concentración del colistimetato sódico está en el intervalo de desde 90 hasta 150 mg A/ml.
6. El dispositivo de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la concentración del colistimetato sódico está en el intervalo de desde 90 hasta 120 mg A/ml.
7. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de la reivindicaciones precedentes, en donde la unidad de boquilla de nebulización tiene orificios con un diámetro de desde 1.5 hasta 2.2 μm .
8. El dispositivo de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 6, en donde la solución acuosa tiene un pH de desde 6 hasta 8.
9. El dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en donde el cartucho tiene un volumen nominal de 0.5 a 1.5 mL.

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0004442

Asunto: Solicitud de patente para: DISPOSITIVO DE INHALACIÓN

Solicitante: XELLIA PHARMACEUTICALS APS

Fecha de solicitud: 02 de mayo de 2017

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE FONDO

Yo, 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 7784, notificado por fijación en lista el 25 de junio de 2018, para el cual solicité una prórroga el 18 de septiembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 9 reivindicaciones en las se incluyeron las características técnicas esenciales de la antigua Reivindicación 2, en donde se define que la poliximina sulfometilada es colistimetato sódico; y en donde se eliminó la antigua Reivindicación 10.

Estas modificaciones se ajustan al 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

El Examinador sostiene que las Reivindicaciones 1 a 7 no son claras, porque refieren las unidades de concentración como "mg A/ml". Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

De hecho, deseo aclararle al Examinador que la presente invención está dirigida a un cartucho que comprende una solución acuosa que comprende entre 70 a 400 mg A/mL de colistimetato sódico. De hecho, deseo aclarar que la A en mg A/mL corresponde a la actividad base de la colistina por volumen, y la actividad antibacteriana resultante de la solución tal como se mide en Unidades Internacionales por mL (IU/mL). Dicha información se encuentra perfectamente definida en el Capítulo Descriptivo y además es perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Con base en todo lo anterior, 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 medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL TÍTULO

En cuanto a la objeción del título, el Solicitante desea abstenerse de realizar cualquier modificación al título, pues considera que éste es perfectamente claro y claramente identifica el objeto de la invención.

IV. ARTE PREVIO

El Examinador considera cuatro documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención.

D1, referido al documento US2004/022740 titulado "*Macrolide formulations for inhalation and methods of treatment of endobronchial infections*" que divulga composiciones para nebulización que comprenden un macrólido como principio activo y dispositivos para su administración (Resumen).

D2, referido al documento WO2008/025560 titulado "*Methods for taste masking of nebulised compositions for nasal and pulmonary inhalation therapy*" que divulga

composiciones para nebulización que comprenden principios activos hidrosolubles, para mejorar su estabilidad (Resumen).

D3, referido al documento US2003/143162 titulado "*Methods and unit doses formulations for the inhalation administration of aminoglycoside antibiotics*" que divulga composiciones para nebulización que comprenden un aminoglicósido como principio activo y dispositivos para su administración (Resumen).

D4, referido al documento US3317506 titulado "*Preparation of sodium or potassium salts of polymyxin B and E or colistin formaldehyde – bisulfite reaction products*" que divulga procesos para la obtención de polimixina B y de colistina.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las divulgaciones combinadas de D1 con D2 y las combinaciones de D3 y D4. El Examinador además señala que las reivindicaciones dependientes carecen de nivel inventivo pero no logra identificar cómo las enseñanzas del arte previo hacen que las modalidades preferidas de las reivindicaciones dependientes sean obvias. En cualquier caso, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

La presente invención aborda el problema de proporcionar un dispositivo de administración pulmonar que comprende un cartucho con una composición de polimixina sulfometilada estable a largo plazo tal como, particularmente, colistimetato sódico (CMS), así como una solución acuosa estable a largo plazo que, por consiguiente, es adecuada para la administración pulmonar.

CMS se suministra hoy como un polvo liofilizado que debe reconstituirse antes de la administración. Las recomendaciones actuales establecen que el CMS debe reconstituirse no más de 24 horas antes de la administración. Obviamente, es un gran inconveniente para un paciente tener que preparar una solución nueva de CMS antes de cada inhalación. Al proporcionar un dispositivo de administración pulmonar que comprende una solución lista para usar que puede ser utilizada directamente por el paciente sin tener que reconstituir o ensamblar el dispositivo, el tiempo de preparación y la complejidad de la

aplicación se reducen considerablemente, lo que mejora significativamente la calidad de vida del paciente. y reduce el riesgo de errores de reconstitución. Además, se han producido casos de muerte como resultado de la inhalación de soluciones reconstituidas que se habían mantenido demasiado tiempo antes de la administración, lo que puede llevar a la hidrólisis de la CMS a la colistina, que es mucho más tóxica. Este riesgo se mitiga completamente con el uso de una solución estable a largo plazo lista para usar en un dispositivo de administración pulmonar.

Los presentes inventores han logrado una solución al problema proporcionando un dispositivo de administración pulmonar y una solución acuosa que comprende desde 70 hasta 400 mg A/mL de la actividad de base de colistina, que ha demostrado ser adecuada para la administración en un dispositivo de administración pulmonar. Los inventores han encontrado que la solución que comprende desde 70 hasta 400 mgA/mL de CBA tiene muy buenas propiedades fisicoquímicas, como no tener o tener un número bajo de partículas visibles, tener una claridad aceptable y una turbidez baja, incluso después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 3 meses o más. Por consiguiente, ha sido posible proporcionar un dispositivo de administración pulmonar que comprende un cartucho con una composición de polimixina sulfometilada estable a largo plazo que puede almacenarse a temperatura ambiente. El dispositivo y la preparación lista para usar proporcionan una solución flexible y conveniente para los pacientes

También adjunto datos fisicoquímicos adicionales para respaldar la invención como se describe en la presente solicitud. La Tabla 1 proporciona datos de estabilidad para el almacenamiento a 3 meses a 25 °C para soluciones de 75, 80, 85 y 90 mg A/mL de CMS, respectivamente. Los datos para 75 mg A/mL de CMS en la Tabla 1 a continuación corresponden a los datos que se encuentran en la Tabla 3 del Capítulo Descriptivo. La Tabla 2 a continuación proporciona datos de estabilidad para el almacenamiento a 6 meses a 25 °C para soluciones de 75, 80, 85 y 90 mg/mL de CMS, respectivamente. Como se ve en la Tabla 1 y 2, la solución de 75 mg A/mL de CMS exhibe una cantidad inaceptable de materia extraña (partículas visibles) a los 3 y 6 meses de almacenamiento y no está clara, y por lo tanto, no es adecuada para largos períodos de tiempo. Almacenamiento a plazo como composiciones listas para usar. En contraste, las soluciones de 80 mg/mL de CMS y, sobre todo, muestran cantidades aceptables de materia extraña, claridad y turbidez para fines de almacenamiento a largo plazo.

Tabla 1: datos de estabilidad a los 3 meses a 25°C y 60 %RH

Parámetro	75 mgA/ml	80 mgA/ml	85 mgA/ml	90 mgA/ml
Apariencia	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla
Materia foranea	Partículas visibles	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles
Claridad	No clara	Cumple	Cumple	Cumple
Partículas sub-visibles (PN) ≤ 10 µm	68	139	139	100
Partículas sub-visibles (PN) ≤ 25 µm	1	4	2	0
pH	6,43	6,3	6,2	6,3
Osmolalidad (Osm/kg)	0,678	0,747	0,809	0,873
Turbiedad	0,38	0,3	0,3	0,2

Tabla 2: Datos de estabilidad a los 6 meses a 25°C y 60 %RH

Parámetro	75 mgA/ml	80 mgA/ml	85 mgA/ml	90 mgA/ml
Apariencia	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla	Solución ligeramente amarilla
Materia foranea	Partículas visibles Precipitados	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles	Libre de partículas visibles
Claridad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Partículas sub-visibles (PN) ≤ 10 µm	79	12	16	16
Partículas sub-visibles (PN) ≤ 25 µm	1	0	2	1
pH	6,66	6,3	6,2	6,2
Osmolalidad (Osm/kg)	0,651	0,735	0,785	0,860
Turbiedad	2,17	0,3	0,3	0,2

D1 se refiere a formulaciones de macrólidos tales como formulaciones de eritromicilamina para administración por aerosolización. Las formulaciones de eritromicilamina concentrada contienen una cantidad de eritromicilamina eficaz para tratar infecciones causadas por bacterias susceptibles. También se describen dispositivos de dosis unitaria que tienen un recipiente que contiene una formulación del antibiótico macrólido en un vehículo fisiológicamente aceptable. También se describen los métodos para el

tratamiento de infecciones pulmonares mediante una formulación (solución líquida, suspensión o polvo seco) administrada como un aerosol que tiene un diámetro aerodinámico mediano de masa predominantemente entre 1 y 5 μm .

D2 describe aerosoles farmacéuticos adecuados para inhalación. Los aerosoles comprenden un ingrediente activo soluble en agua que presenta un mal sabor y al menos un excipiente que enmascara el sabor. En un aspecto adicional, la invención proporciona métodos para producir composiciones sólidas y líquidas con estabilidad mejorada en estado disuelto que son útiles para preparar tales aerosoles. Los aerosoles pueden administrarse a las partes superiores o inferiores del sistema respiratorio utilizando nebulizadores adecuados para tratar enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior con medicamentos distintos. Además, D2 se relaciona con métodos para enmascarar el sabor de los aerosoles farmacéuticos que comprenden un ingrediente activo que exhibe un mal sabor. En D2 se describe una solución de azitromicina dihidratada, ciclodextrina, xilitol y colistimetato de sodio en el Ejemplo 9. La cantidad de colistimetato de sodio en la solución descrita es 0,5 MIU. No hay ninguna sugerencia en D2 que proporcione a una persona experta la motivación de aumentar la cantidad de CMS para obtener una solución que muestre una mejor estabilidad de almacenamiento.

D3 describe un método para tratar a un paciente de una infección endobronquial al proporcionar una dosis de menos de aproximadamente 4,0 mL de una formulación de aerosol nebulizado que comprende de aproximadamente 60 a aproximadamente 200 mg/mL de un antibiótico aminoglucósido, como tobramicina, en un fisiológicamente aceptable transportista en un período de tiempo inferior a unos 10 minutos. También se proporcionan dispositivos de dosis unitaria para el almacenamiento y la administración de las formulaciones de antibióticos aminoglucósidos. Sin embargo, D3 no indica las características específicas y esenciales de la presente invención.

D4 se refiere a sulfometil-polimixinas y sus procesos de producción. En términos generales, describe cómo dichos compuestos proporcionan bacterias gramnegativas y cómo se preparan dichos compuestos. Es decir, indica que pueden prepararse a partir de formaldehído a valores de pH casi neutros, la adición de Na_2SO_4 y un sulfato neutro de polimixina B. Luego se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado tamponado a pH 8.5 y la espuma se controla mediante la adición de agua. El ejemplo 2 también muestra una

ruta alternativa. Sin embargo, D4 no indica las características específicas y esenciales de la presente invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención (MESPI) establece que las invenciones tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable del arte previo) o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador, así como su efecto técnico.

Quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era **-posible de desarrollarse-**, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es **-mejor-** que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque, aunque el arte previo menciona algunas características, éste no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en éste que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1, D2, D3 y D4, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan

¹ Oficina Internacional de la OMPI, *Manual Para El Examen de Solicitudes de Patente de Invención En Las Oficinas de Propiedad Industrial de Los Países de La Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

En conclusión, cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

VI. PETICIÓN

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.

VII. ANEXOS

Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908