

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16026 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

Señores
ZAMBON S.P.A.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“ASOCIACIÓN DE N-ACETILCISTEÍNA Y COLISTINA PARA SU USO EN INFECCIONES BACTERIANAS”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/054611

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de febrero de 2018.

PRIORIDAD: EP, 17158241.4, 27 de febrero de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 24 de enero de 2020, bajo el número NC2020/0000824, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 4 del radicado N° NC2020/0000824 del 24 de enero de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejores tratamientos para las infecciones bacterianas, en particular aquellas asociadas con enfermedades pulmonares crónicas tales como fibrosis quística, bronquiectasias sin fibrosis quística y EPOC (pág. 5, lín. 15 a 19).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden NAC, colistina y excipientes (pág. 10, lín. 14 a 18).

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 2 a 4 no son patentables, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que, aunque tiene preámbulo una composición farmacéutica, se está caracterizando únicamente por su uso al referir microorganismos que son parte de los ensayos, pero no brindan alguna característica referente a la composición.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título



Oficio N° 16026 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009216 el 27 de agosto de 2019, tituló la invención como: “ASOCIACIÓN DE N-ACETILCISTEÍNA Y COLISTINA PARA SU USO EN INFECCIONES BACTERIANAS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE N-ACETILCISTEÍNA (NAC) Y COLISTINA PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 refiere “*para el tratamiento de una infección bacteriana causada por uno o más patógenos seleccionados de cepas de S. maltophilia y A. baumannii*”, que corresponde a una indicación al uso. Se sugiere eliminar dicha referencia.
- La reivindicación 1 menciona que la proporción de N-acetilcisteína (NAC) y colistina es entre 200:1 a 4000:1, sin embargo, como se evidencia en la solicitud la amplitud de este rango no cumpliría con el objeto de la invención, es decir el efecto sinérgico. Se sugiere cambiar las proporciones de los componentes según lo sustentado.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de febrero de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012080700	“A composition comprising an antibiotic and a dispersant or an anti - adhesive agent”	21 de Junio de 2012

El documento D1¹ divulga una composición que comprende un agente antibiótico y un segundo agente anti-adhesivo por ejemplo un mucolítico, que es útil para la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas (resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación consiste en: “*Una composición farmacéutica sinérgica que comprende (...)*” (Radicado N° NC2020/0000824 del 24 de enero de 2020).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
----------------------------	----

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/043567164/publication/WO2012080700A1?q=wo2012080700>

Oficio N° **16026** de **14 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

Una composición farmacéutica sinérgica que comprende	Una composición farmacéutica que comprende (reiv. 11)
N-acetilcisteína (NAC)	Un agente mucolítico que se selecciona de N-acetilcisteína o cisteamina (pág. 9, lín. 12 y 13).
Y colistina en donde la proporción de NAC y colistina es entre 200:1 a 4000:1.	Un agente antibiótico seleccionado de colistina (reiv. 1 y 4). Donde la relación del agente mucolítico y antibiótico y es de 500:1 a 1000:1 (pág. 11, lín. 15)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica (reiv. 11), que comprende un agente antibiótico colistina (reiv. 4) y un segundo agente anti-adhesivo mucolítico, que se selecciona de N- acetilcisteína o cisteamina (pág. 9, lín. 12 y 13), donde la relación del agente mucolítico y antibiótico es de 500:1 a 1000:1 (pág. 11, lín. 15), para tratar infecciones bacterianas asociadas a fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva (reiv. 15 y 25).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada del documento D1 consiste en seleccionar la N-acetilcisteína como agente anti-adhesivo mucolítico.

El efecto que se logra al seleccionar la N-acetilcisteína como agente anti-adhesivo mucolítico, es lograr un efecto sinérgico con el agente antibiótico colistina, sin embargo, no hay evidencia que todo el rango de proporciones reclamado presente dicho efecto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en el documento D1 con el fin de lograr un efecto sinérgico?

Sin embargo, seleccionar N-acetilcisteína como agente anti-adhesivo mucolítico para lograr un efecto sinérgico con un agente antibiótico como colistina ya está sugerido en el mismo documento D1 que enseña la combinación de colistina y N-acetilcisteína, donde se evalúa el efecto sinérgico contra cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos, evidenciando que la concentración inhibitoria fraccional (FIC por sus siglas en inglés) está en el rango de 0.5 a 0.75, lo que confirma la sinergia del agente anti-adhesivo mucolítico N-acetilcisteína (NAC) sobre la acción del agente antibiótico, en este caso colistina (pág. 28, tabla 1; pág. 24, lín. 1 y 2). Adicionalmente, el estado del arte previo ya divulgaba el problema de la aparición de biofilms al relacionarse con infecciones pulmonares crónicas, por ejemplo fibrosis quística, porque se reporta que las características estructurales y fisiológicas del biofilm confieren una resistencia inherente a los antibióticos; por lo tanto, se reporta a la N-acetilcisteína como un agente mucolítico que además disminuye la formación de biofilm, reduce la adherencia bacteriana y la producción de la matriz polimérica extracelular, mientras promueve la disrupción de los biofilm maduros; debido a esto se muestra que una pequeña cantidad de NAC junto con la terapia antibiótica es capaz de inhibir sinérgicamente bacterias Gram negativas, mejorando considerablemente el tratamiento en pacientes con fibrosis quística (pág. 4, col. 1 y 2, tabla 1; pág. 5, col. 1)².

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a seleccionar N-acetilcisteína como agente anti-adhesivo mucolítico en la composición

² Zhao T et al. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 12; 10: 140.

Oficio N° **16026** de **14 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

farmacéutica del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2012080700	1	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 16026 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad				
NC2019/0009216				1°	X	2°	3°	Revoca
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)				
PCT/EP2018/054611				26 de febrero de 2018				
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación		
27 de febrero de 2017				X				
Solicitante								
ZAMBON S.P.A.								
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:								
Art. 14	-	Art. 15	2 a 4	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1
Palabras clave utilizadas	N- acetylcysteine OR NAC OR mucolytic OR mucoregulatory agent Colistin OR polymixin E Synergistic OR synergy Bacterial infections
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/164, A61P 31/04
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0006311	17/06/2019	-	-	A, P
ISA/ EPO	WO2004022048	18/03/2004	-	-	A
	WO9820836	22/05/1998	-	-	A
	Drago L. et al. <i>Int J Artif Organs</i>	2013	-	-	A
ISA/STNext	Jaruratanasirikul s. et al <i>Antimicrob Agents Chemother</i>	2016	-	-	A
ISA Patbase Espacenet	WO12080700	21/06/2012	1	reiv. 1, 4, 11, 15 y 25; pág. 9, lín. 12 y 13; pág. 11, lín. 15; pág. 28, tabla 1; pág. 24, lín. 1 y 2	X
Patbase	EP1902706	02/11/2016	-	-	A
	US2014205643	24/07/2014	-	-	A
	US2016263084	15/09/2016	-	-	A
	US2016022633	28/01/2016	-	-	A
	GB1114313	22/05/1968	-	-	A
	FR2117764	28/07/1972	-	-	A
	MA20150234	31/07/2015	-	-	A
Patbase/	WO16109362	07/07/2016	-	-	A

Oficio N° 16026 de 14 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

STNext	US2012321566	20/12/2012	-	-	A
STNext	CN105535936	04/05/2016	-	-	A
	WO2015091356	25/06/2015	-	-	A
	US2009/0274754	05/11/2009	-	-	A
Derwent	WO2016050928	07/04/2016	-	-	A
Espacenet	KR100676850	31/01/2007	-	-	A
	GB2091734	04/08/1982	-	-	A
	WO2012143608	24/10/2012	-	-	A
	JP2007302698	22/11/2007	-	-	A
	WO2008076806	26/06/2008	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Roberts D. et al. (1981). N-acetylcysteine potentiates the anti-pseudomonas activity of carbenicillin in vitro. <i>Journal of Infection</i> , 3 .353-359.			
		Zhao T et al. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by Pseudomonas aeruginosa. BMC Microbiol. 12; 10: 140.			
		Drago L. et al. (2013). Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa on orthopedic prosthetic materials. <i>Int J Artif Organs.</i> ;36(1):39-46.			
		Jaruratanasirikul S. et al. (2016). Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused by Acinetobacter baumannii. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 21;60(12):7236-7244.			
		Landini G. et al. (2016). Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy.</i> 60 (12). 7513-7517.			
		Köttgen M. et al. (1996). N-Acetyl-L-cysteine and its derivatives activate a Cl-conductance in epithelial cells. <i>Pflugers Arch</i> ;431 (4):549-55.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 02/08/2021					
Examinador: Lady Viviana Carreño Olivos					