

Señora Directora

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2019/0009216

Asunto: Solicitud de patente para: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE
 COMPRENDE N-ACETILCISTEÍNA (NAC) Y COLISTINA PARA TRATAR
 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Solicitante: ZAMBON S.P.A..

Fecha de solicitud: 27 DE AGOSTO DE 2019

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 **16026** notificado el 15 de octubre de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **2** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2 a 4;
- se han reemplazado las proporciones por los rangos de NAC y colistina en la actual reivindicación 1, esta modificación encuentra soporte en el Capítulo descriptivo, como en el Ejemplo 1; y
- se ha incluido la actual reivindicación 2, esta modificación encuentra soporte en el Capítulo descriptivo, como en el Ejemplo 1.

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 AL TÍTULO

La Examinadora ha considerado que el título de la presente invención no se relacionaba con el objeto de la solicitud. Teniendo en cuenta las sugerencias de la Examinadora, el título de la invención ha sido modificado de tal forma que ahora se lee:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE N-ACETILCISTEÍNA (NAC) Y COLISTINA PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO”.

Por consiguiente, considero superada cualquier objeción relacionada con el título de la presente invención. Esta modificación se ajusta al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituye una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

III. EN CUANTO A LA REIVINDICACIÓN RELATIVA A UN USO

En respuesta a la objeción a las antiguas reivindicaciones 2 a 4 por supuestamente referirse a usos, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo Reivindicatorio modificado, en donde tales reivindicaciones han sido eliminadas. Por lo tanto, esta objeción se entiende como superada.

IV. EN CUANTO A LA CLARIDAD, CONCISIÓN Y SOPORTE DE LAS REIVINDICACIONES

La Examinadora ha considerado que:

- (i) la antigua *“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.”*
- (ii) la antigua *“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.”*

En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se ha seguido las sugerencias de la Examinadora.

Así, las actuales reivindicaciones ya no se refieren a la frase de la objeción citada en el punto (i) ni a las proporciones de la objeción del punto (ii).

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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora determinó el siguiente documento como relevante para realizar el análisis de patentabilidad de la presente solicitud:

D1, referido al documento WO2012080700 titulado *“A composition comprising an antibiotic and a dispersant or an anti - adhesive agent”* y publicado el 21 de junio de 2012, 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).

VI. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

La Examinadora afirma que la presente invención, tal como se define en la antigua reivindicación 1, carece de nivel inventivo a la luz de D1. En respuesta, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora al Capítulo reivindicatorio modificado en la actual reivindicación 1 se refiere a *“una composición farmacéutica sinérgica de N-acetilcisteína (NAC) y colistina que comprende NAC en el rango de 0,5 a 32 mg/ml y colistina en el rango de 0,25 a 256 µg/ml.”*

Con el ánimo de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora, considero a D1 como el arte previo más cercano a la presente invención. Este documento divulga un producto que comprende un agente antibiótico y un segundo agente que es un agente dispersante o antiadherente (reivindicación 1), en el que el antibiótico es colistina (reivindicación 4) y el segundo agente es cisteamina (reivindicación 5).

La composición reivindicada difiere del producto descrito en D1 en que comprende NAC en el rango de 0,5 a 32 mg/ml y colistina en el rango de 0,25 a 256 µg/ml. Particularmente, ninguna de las composiciones en D1 comprende NAC y colistina.

Los principales efectos técnicos logrados por la diferencia técnica mencionada son:

- la NAC reduce la MIC de la colistina a $< 2 \mu\text{g/ml}$ (el punto de ruptura de susceptibilidad para *A. baumannii*) en un 100 % (Ejemplo 1).
- la MIC de todas las cepas de *S. maltophilia* y *A. baumannii* resistentes a colistina disminuyó en o por debajo del punto de ruptura de susceptibilidad en presencia de NAC (Ejemplo 2).

En consecuencia, el problema que se busca resolver con la presente invención se definiría como: *“¿Cómo modificar la composición de D1 para lograr que la NAC reduzca la MIC de colistina a $< 2 \mu\text{g/ml}$ (punto de corte de susceptibilidad para *A. baumannii*) en el 100% o lograr que la MIC de cepas *S. maltophilia* y *A. baumannii* resistentes a colistina disminuya en o por debajo del punto de ruptura de susceptibilidad en presencia de NAC?”*.

Sin embargo, D1 no revela cómo obtener estos resultados, pues este documento ni siquiera proporciona una composición que comprenda NAC en el rango de 0,5 a 32 mg/ml y colistina en el rango de 0,25 a 256 µg/ml. Por lo tanto, D1 no enseña alguna motivación para que la persona versada en la materia obtenga la composición reivindicada en la presente solicitud.

Así, si la persona versada en la materia nota los datos experimentales de D1, en donde se describen los resultados de la combinación específica de NAC y colistina que se muestran en la tabla de la página 28, apreciaría que, para esta combinación, es ausente la descripción de algún efecto sinérgico.

De hecho, el CIF para esta combinación no se clasifica como sinergia (N o NA) en la columna correspondiente. Cabe destacar que D1 utiliza criterios mucho menos estrictos (véase la página 24, líneas 1-4) que la presente Solicitud, donde la sinergia se define por un CIF $< 0,5$.

Por lo tanto, con respecto a la combinación de colistina y NAC específicamente, la divulgación en D1 es que no se revela ninguna sinergia, contrariamente a los efectos observados con otros agentes mucolíticos, como Cysteamine o Cysteamine HCl en combinación con colistina, donde un CIF por debajo de 0.5 es observado.

Es de destacar que los criterios ampliamente reconocidos que se usan típicamente para discriminar la sinergia de los efectos aditivos son los que se usan en la presente Solicitud (sinergia = CIF < 0,5) no los de D1.

Adicionalmente, los resultados en D1 sólo refieren a *P. aeruginosa*, mientras que los patógenos de la presente invención son *S. maltophilia* y *A. baumannii*. Es decir que el efecto técnico de la presente invención no se puede anticipar con las enseñanzas de D1.

Esto debe tenerse en cuenta porque la sinergia, que siempre es un efecto sorprendente, no es de esperarse en otros patógenos simplemente en función de los resultados obtenidos con una cepa diferente, aunque sea Gram negativa, debido a la extrema variabilidad de la respuesta biológica en cepas bacterianas por lo demás diferentes.

Cabe señalar que se logran diferentes respuestas biológicas incluso dentro de la misma cepa bacteriana en diferentes aislamientos, como lo confirman los resultados que se muestran en D1 en la página 26 para los aislamientos Pa058 y Pa14, que se comportan de manera diferente a los demás.

En resumen:

- D1 no revela un efecto sinérgico para la combinación de colistina y NAC, como se puede evidenciar en la Tabla de la página 28, y menos aún bajo los criterios más estrictos definidos en la presente solicitud en las líneas 4 y 5 de la página 17;
- D1 divulga los resultados obtenidos con un patógeno diferente (*P. aeruginosa* frente a *S. maltophilia* y *A. baumannii*);
- La sinergia representa siempre un resultado inesperado, por lo que no se puede predecir a priori y debe verificarse solo sobre la base de datos experimentales sólidos;

- Sin embargo, incluso suponiendo que D1 revelara un efecto sinérgico logrado por la combinación de colistina y NAC, que el Solicitante no reconoce, la variabilidad típicamente esperada para una respuesta biológica hace que los resultados logrados en *P. aeruginosa* no sean predictivos de los resultados que se obtendría con *S. maltophilia* y *A. baumannii*.

En este sentido, quisiera añadir que, de acuerdo con el 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 versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **posible de obtener**, pues esto haría que todas las invenciones fueran consideradas como obvias. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad, sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en la técnica y lo enseñado en el arte previo. Por lo tanto, llegar a la composición de las actuales reivindicaciones 1 y 2 de la presente invención, a la luz de D1, aún implicaría un esfuerzo inventivo para la persona versada en la materia.

Por último, quisiera señalar respetuosamente que el análisis del nivel inventivo en este primer examen de fondo corresponde a lo conocido como análisis en “*retrospectiva*”, pues deliberadamente se reúnen compuestos de D1 que D1 no interconecta para obtener artificialmente la composición reivindicada, pero no se expone la motivación real que tendría la persona versada en la materia para realizar dicha reunión, ya que no hay resultados en D1 respecto del efecto de la hipotética composición resultante.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito respetuosamente 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, pido respetuosamente un segundo examen de patentabilidad o que se me requiera el pago de ser necesario en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **2** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16844-0841-0006-3

KAM\KAM\ID-308944\WPC16844

No. M-2022-308944\KAM