

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

Señores
ZAMBON S.P.A.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE N-ACETILCISTEÍNA (NAC) Y COLISTINA PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO”.**

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 febrero de 2022, bajo el número NC2022/0002037, 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 2 del radicado N° NC2022/0002037 del 24 de febrero de 2022.

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. De la solicitud de patente

3.1. Título

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° NC2022/0002037 del 24 de febrero de 2022, tituló la invención como: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE N-

Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

ACETILCISTEÍNA (NAC) Y COLISTINA PARA TRATAR INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO”. 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 DE 0.5 A 32 MG/ML DE N-ACETILCISTEÍNA (NAC) Y DE 0.25 A 256 µG/ML DE COLISTINA COMO UNA ASOCIACIÓN SINÉRGICA CONTRA INFECCIONES BACTERIANAS”.

4. 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 encontró 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
D2	<i>Hindler, J. A., & Humphries, Journal of clinical microbiology</i>	“Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli”	13 de marzo de 2013

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).

El documento D2² divulga la evaluación de diferentes concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) del agente antimicrobiano colistina mediante test de susceptibilidad sobre asilados clínicos de bacterias multirresistentes (MDR) (resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “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” (Radicado N° NC2022/0002037 del 24 de febrero de 2022).

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica	Una composición farmacéutica que comprende	Evaluación de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) del agente antimicrobiano colistina.

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/043567164/publication/WO2012080700A1?q=WO2012080700>

²Hindler, J. A., & Humphries, R. M. (2013). Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli. *Journal of clinical microbiology*, 51(6), 1678–1684. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716094/>



Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

de N-acetilcisteína (NAC) y colistina	N-acetilcisteína y colistina (tabla 1, pág. 28), donde los agentes activos estudiados pueden administrarse como combinación fija, es decir, tabletas o cápsulas (pág. 9, lín. 28 a 30).	No menciona.
que comprende NAC en el rango de 0,5 a 32 mg/ml	El agente anti-adhesivo mucolítico (NAC) es preparado a 1 mg/mL (pág. 23, lín. 17 y 18) y a 10 mg/mL (pág. 24, lín. 25).	
y colistina en el rango de 0,25 a 256 µg/ml	La relación entre el agente anti-adhesivo mucolítico y el antibiótico es de 500:1 a 1000:1 (pág. 11, lín. 15)	Colistina y la variabilidad de su MIC en bacterias multirresistentes según el método usado (resumen). Se encuentran MIC de colistina alrededor de 0.5 hasta 16 µg/ml (tabla 2).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que comprenden N-acetilcisteína y colistina (tabla 1, pág. 28), donde los agentes activos estudiados pueden administrarse de manera independiente o como una combinación fija, es decir, la mezcla de los componentes en una tableta o cápsula (pág. 9, lín. 28 a 30), ya que se encuentra que se incrementa la actividad antimicrobiana del antibiótico en presencia del agente dispersante de forma sinérgica (pág. 5, lín. 14 y 15). El documento D1 también refiere que el agente anti-adhesivo mucolítico (NAC) es preparado a 1 mg/mL (pág. 23, lín. 17 y 18) y a 10 mg/mL (pág. 24, lín. 25) y la relación entre el agente anti-adhesivo mucolítico y el antibiótico sería de 500:1 a 1000:1 (pág. 11, lín. 15).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en determinar que la concentración del antibiótico efectiva estaría en el rango de 0, 25 a 256 µg/ml.

No hay efecto asociado en determinar que la concentración del antibiótico efectiva está en el rango de 0,25 a 256 µg/ml, porque ya se conocía el efecto sinérgico de la asociación entre colistina y N-acetilcisteína como lo divulga D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, determinar la concentración del antibiótico efectiva en el rango de 0,25 a 256 µg/ml para obtener la composición, ya está divulgado en el documento D2 que enseña diferentes métodos para determinar la concentración mínima inhibitoria del antibiótico colistina (resumen), sobre cepas de bacterias multirresistentes como *A. baumannii*, donde se evidencia que la concentración mínima inhibitoria de este antibiótico está en el rango de 0.5 hasta 16 µg/ml (tabla 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la concentración del antibiótico efectiva en el rango de 0,25 a 256 µg/ml determinada en el documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.



Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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 a 2	Nivel Inventivo
D2	Hindler, J. A., & Humphries, Journal of clinical microbiology		

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que D1 no menciona las composiciones reivindicadas en la solicitud porque “(...) 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 (...)”.

Se aclara que, si bien es cierto que D1 no menciona una composición tal cual las especificaciones de la invención, este es el arte previo más cercano a la misma porque ya enseñaba la asociación de colistina con N-acetilcisteína (ver tabla 1, pág. 28), particularmente esta asociación se explica porque los antibióticos convencionales como colistina no exhiben el mismo nivel de actividad antibacterial en ambientes ricos en mucosas como el pulmón (pág. 1, lín. 19 a 22), de manera que, D1 ya divulgaba un efecto sinérgico y sorprendente en la administración conjunta o secuencial de este antibiótico en presencia de un agente anti-adhesivo mucolítico como N-acetilcisteína, en consecuencia, D1, claramente sugiere una composición que comprenda estos principios activos, dado que, refiere formulaciones en forma de tabletas o cápsulas que los comprenden en una mezcla fija (pág. 9, lín. 28 a 30; pág. 6, lín 5 a 11). Por otro lado, las concentraciones de los activos son sugeridas por el mismo documento D1 y reveladas en D2, como se detalla en el presente estudio.

El solicitante afirma que el “(...) Los principales efectos técnicos logrados por la diferencia técnica mencionada son: • la NAC reduce la MIC de la colistina a < 2 µg/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) (...)”.

Se aclara que, aun cuando lo divulgado por el solicitante presenta un efecto técnico, este no se considera un efecto sorprendente porque el documento D1 ya divulgaba la sinergia presente entre colistina y N-acetilcisteína, donde se pueden observar valores de CIF (concentración inhibitoria fraccional) de 0.5 en cepas bacterianas resistentes a colistina (tabla 1, pág. 28), que como lo menciona D1, se define sinergia en valores de CIF<1. Por lo tanto, el experto normalmente versado en la materia estaría motivado a seguir las enseñanzas de D1, manteniendo la mezcla de estos dos principios activos. En

Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

consecuencia, no se considera que la solicitud represente un salto inventivo sobre el divulgado previamente.

El solicitante reitera que D1 no menciona que colistina y N-acetilcisteína presenten un efecto sinérgico teniendo en cuenta, entre otras cosas, la tabla de la página 28, ya que *“(...) 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. (...)”*.

Se aclara que, la mezcla entre colistina y N-acetilcisteína en D1 logra una CIF de 0.5, pero el documento no confiere una sinergia como tal a esta asociación, porque se utiliza criterios más excluyentes en la tabla de la página 28, sin embargo, D1 ya había enseñado que valores de CIF <1 representaban una combinación sinérgica. Esto es soportado por el estado del arte, ya que esta determinación a pesar de ser subjetiva, una CIF entre 0.5 a 0.99 representaría también una sinergia que estadísticamente es significativa³. En este caso, el hecho de que el arte previo ya divulgara un efecto sinérgico entre un antibiótico como colistina y un agente dispersante mucolítico como N-acetilcisteína, invalida la posibilidad del efecto sorprendente que reclama el solicitante, teniendo en cuenta también que, en la descripción se divulga que la sinergia obtenida es con una CIF <0.5, lo cual además de ser ambiguo, no representa una diferencia prominente o sorpresiva respecto a los resultados de D1.

El solicitante reitera que los criterios de D1 no obedecen a lo normalmente usados porque *“(...) 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 (...)”*.

Esta Oficina se permite aclarar que, como se indicó anteriormente, dichos criterios pueden variar según la investigación, para el presente estudio se debe tener en cuenta que D1 realiza una enseñanza clara sobre la sinergia de los dos ingredientes activos estudiados. De modo que las composiciones que comprenden colistina y N-acetilcisteína reclamadas en la solicitud no generan un efecto sorprendente según el arte previo referido hasta ahora.

El solicitante refiere que no se puede extrapolar los resultados de D1 a la solicitud con base en las cepas bacterianas estudiadas, *“(...) 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 (...)”*.

En respuesta al solicitante se aclara que, tiene razón en que el documento D1 se basó en el efecto sinérgico con la cepa *P. aeruginosa*, sin embargo, es pertinente recordar que tanto *P. aeruginosa* como *S. maltophilia* y *A. baumannii*, guardan factores en común bastante evidentes, por ejemplo, son bacterias Gram negativas aerobias y se encuentran

³ Hall M. J. et al. (1983). The fractional inhibitory concentration (FIC) index as a measure of synergy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 11, 427-433. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6874629/>



Oficio N° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

relacionadas con enfermedades respiratorias crónicas como la fibrosis quística (FQ); D1 por su parte, divulga que en la FQ, la asociación de un antibiótico y un agente dispersante mucolítico tendría un efecto sinérgico, entonces es de esperarse que el experto normalmente versado en la materia se sienta motivado a seguir ensayos en otras cepas estrechamente relacionadas a la de partida en D1 y en consecuencia confirmar el efecto sinérgico inicialmente sugerido, sin que lo anterior represente un salto 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° 5990 de 29 de abril de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0009216

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009216		1°		2°	X	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	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 2
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
ISA/EPO	WO2004022048	18/03/2004	-	-	A
	WO9820836	22/05/1998	-	-	A
	Drago L. et al. <i>Int J Artif Organs</i>	2013	-	-	A
Google académico	Hindler, J. A. <i>Journal of clinical microbiology</i>	13/03/2013	1 y 2	Resumen, tabla 2.	Y
ISA/STNext	Jaruratanasirikul s. et al <i>Antimicrob Agents Chemother</i>	2016	-	-	A
ISA/ Patbase Espacenet	WO12080700	21/06/2012	1 y 2	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	Y
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

