

Señor
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Expediente (Año-Exp) : **2019-NC2019/0008657**
Respuesta Oficio : **956**
Nuestra Ref. : **1235-P**
Actuación : RESPUESTA EXAMEN DE FONDO (ART 45 D486)

MILENA MEJIA OSORIO, con domicilio en esta ciudad, con identificación CC 42.150.298 y TP 196.033, abogado titulado en ejercicio, obrando en calidad de apoderado del solicitante OTOLANUM AG según poder anexo al trámite administrativo de la referencia.

Encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento del Examen de patentabilidad del expediente del asunto emanado de esa Oficina, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos:

- **Título**

- El Solicitante acepta modificar el Título de la solicitud, de acuerdo con las sugerencias del señor examinador, por lo tanto, en adelante será:
- **NUEVO TITULO PARA LA SOLICITUD:**
**“COMPOSICIÓN INTRANASAL QUE COMPRENDE
DICLORHIDRATO DE BETAHISTINA, UN POTENCIADOR DE
LA VISCOSIDAD Y UN AGENTE AMORTIGUADOR”**



COLOMBIA - Bogotá
Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín
Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:
COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

- **Reivindicaciones (Art. 30 D486)**

Claridad:

Se presenta un capítulo reivindicatorio corregido, el cual está sustentado en el contenido de la solicitud original presentada y no contienen materia que no haya sido incluida anteriormente. El capítulo reivindicatorio que se aporta fue corregido para superar los requerimientos realizados por el examinador, es decir:

1. El Sr. Examinador objetó la reivindicación 5 porque presenta un error tipográfico.
 - En respuesta a esta objeción, dicha reivindicación ha sido debidamente corregida.
2. El Sr. Examinador sugirió reemplazar la expresión “*betahistina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta*” por “*betahistina diclorhidrato*” en las reivindicaciones 7 a 10, y 14 a 16.
 - En respuesta a esta objeción, dichas reivindicaciones han sido debidamente corregidas.
 -

Con las aclaraciones al capítulo reivindicatorio, no se amplía la reclamación de la invención tal como fue estudiada.

- **Determinación del Estado de la Técnica y Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)**

En relación con los antecedentes mencionados por el señor examinador, según las aseveraciones relacionadas que afectan EL NIVEL INVENTIVO, nos permitimos aclarar y precisar lo siguiente:



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

- **Actividad Inventiva:** (Art. 18 Decisión 486):

En el Examen de Patentabilidad, el Sr. Examinador alega que un experto obviamente habría modificado **D2** (WO2009/143572; Anderson) basado en **D1** (EP0397025; Passarotti) y, por lo tanto, de alguna manera habría llegado a una composición farmacéutica para administración **intranasal** a un paciente humano como se reivindica.

Sin embargo, como se ha explicado previamente, la técnica anterior, en su conjunto, se aparta de una composición farmacéutica para administración **intranasal** a un paciente humano como se reivindica en la presente solicitud.

Al respecto, el Sr. Examinador señala que “es oportuno mencionar que la solicitud reclama una composición intranasal más no oral, **en este orden de ideas, las erosiones gástricas no habrían sido un inconveniente dado que la ruta de administración es diferente.** (Negrilla fuera de texto).

Sin embargo, el Solicitante **no** argumentó que las erosiones gástricas hubieran sido un inconveniente debido a la administración intranasal. Más bien, el Solicitante explicó cómo el hecho de que **D1** enseñe diclorhidrato de betahistina dando como resultado erosiones gástricas graves habría alejado al experto en la materia de una composición farmacéutica para administración intranasal a un paciente humano como se reivindica en esta solicitud.

Específicamente, el Solicitante explicó cómo: (i) El experto en la materia habría sabido que la mucosa gástrica puede tolerar un pH de aproximadamente 1,2, y la Tabla 2 de



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

D1 muestra que el pH del diclorhidrato de betahistina en ella era 1,6; (ii) Por lo tanto, los datos en **D1** muestran que incluso después de ser capaz de tolerar un pH fuertemente ácido, la mucosa gástrica sufrió erosiones severas tras la exposición al diclorhidrato de betahistina; y (iii) En consecuencia, y debido a que se sabe que la mucosa nasal tolera solo un pH levemente ácido (alrededor de 5,5 a 7,0), **el experto probablemente habría esperado que las composiciones de diclorhidrato de betahistina tuvieran un efecto aún más severo en la mucosa nasal que en la mucosa gástrica (que estaban severamente erosionadas).**

De hecho, esta expectativa fue establecida por múltiples declaraciones de expertos presentadas en la tramitación de los EE. UU. con respecto al estado de la técnica citado.

Adjuntamos la declaración del Dr. David P. Elder y la Declaración de la Dra. Maureen D. Donovan tal como fueron presentadas ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica, (en lo sucesivo, "**1ª Declaración**" y "**2ª Declaración**"), traduciendo aquí la parte pertinente, así:

Por ejemplo, como se explica en la **1ª Declaración** en la página 3 a continuación con énfasis añadido:

8. ... Los datos de erosión gástrica de **D1** no solo son relevantes para la administración oral, sino que también son muy relevantes para la administración intranasal, como se explica a continuación.

9. ...Es conocido que la mucosa gástrica puede tolerar un pH muy ácido, un pH de alrededor de 1,2, mientras que la mucosa nasal solo puede tolerar un pH levemente ácido, un pH de alrededor de 5,5 a 7,0. Incluso después de ser capaz



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

de tolerar un pH fuertemente ácido, la mucosa gástrica sufrió erosiones graves tras la exposición al diclorhidrato de betahistina, como se muestra en D1. **En vista de esta observación, en mi opinión, un experto en la materia esperaría que el diclorhidrato de betahistina tuviera un efecto erosivo grave similar, o más probablemente, un efecto erosivo incluso más grave sobre la mucosa nasal. Es decir, un experto en la materia habría considerado que los datos de erosión gástrica en D1 predecían la erosión nasal...** En consecuencia, en mi opinión, en el momento de la invención, un experto en la materia **no** habría usado diclorhidrato de betahistina para formulaciones intranasales.

Así mismo, el Examinador señala que *“Además, tal y como lo evidencia la Tabla 2, el fumarato de betahistina se emplea a un pH de 4,19, con el cual las erosiones gástricas se disminuyen, por lo tanto, una persona con conocimiento técnico en la materia sí podría encontrar sugerencia en D1 para que el pH de la composición estuviera alrededor de un valor de 4, en dado caso de evaluar un símil entre la mucosa gástrica y nasal.”* Por lo tanto, aparentemente el Examinador sugiere que el experto en la materia habría usado diclorhidrato de betahistina pero de alguna manera habría ajustado el pH con la expectativa de proporcionar adecuación para la mucosa nasal.

Sin embargo, debido a que el rango de pH típico del estómago (~1-3) es similar al pH mencionado anteriormente de la formulación de diclorhidrato de betahistina de **D1** (1,6) - y, por lo tanto, la mucosa gástrica experimenta con frecuencia niveles de pH más bajos de los que serían proporcionados por la administración de la formulación de diclorhidrato de betahistina de **D1**, sin embargo, se erosionaron gravemente- el experto en la materia **no** habría esperado razonablemente que el pH por sí solo explicara la mayor incidencia



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

de erosión gástrica observada para el diclorhidrato de betahistina. Más bien, el experto en la materia habría considerado que el hecho de que la erosión de la mucosa gástrica a partir de diclorhidrato de betahistina es más grave que la proveniente del fumarato de betahistina, parece ser el resultado de las propiedades erosivas intrínsecas de las sales respectivas más que de sus propiedades de pH. Por lo tanto, el experto en la materia **no** habría esperado que las erosiones de mucosas severas observadas causadas por el diclorhidrato de betahistina mejoraran únicamente ajustando el pH de la formulación.

En otras palabras, el experto en la materia habría esperado que el diclorhidrato de betahistina causara una irritación nasal significativa, **incluso si el pH se ajustara al intervalo de pH reivindicado.**

En consecuencia, el experto tampoco habría modificado D2 basándose en D1 como sostiene el Examinador.

De hecho, esto también fue confirmado por la **2ª Declaración** mencionada anteriormente, como **detallamos a continuación en la parte relevante**, páginas 2 a 4 (énfasis nuestro):

5. ... El Examinador parece ser de la opinión de que un experto en la materia habría atribuido las erosiones gástricas causadas por el diclorhidrato y la sal de fumarato de betahistina en **[D1]** únicamente al pH de las formulaciones y habría esperado que ajustando el pH de la formulación de diclorhidrato de betahistina. se superaría el problema de la erosión.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

6. No estoy de acuerdo con la posición del Examinador de que una persona con conocimientos ordinarios en la materia consideraría que la erosión de la mucosa gástrica observada para el diclorhidrato de betahistina, como se describe en [D1], es causada únicamente por el pH de la formulación. Como un experto en la materia, la observación de [D1] de una erosión significativa de la mucosa gástrica para el diclorhidrato de betahistina, pero no para el fumarato de betahistina, parece ser el resultado de las propiedades erosivas intrínsecas de las sales respectivas en lugar de sus propiedades de pH. Además, en mi opinión, un experto en la materia no habría esperado que las erosiones mucosas severas observadas causadas por el diclorhidrato de betahistina mejoraran únicamente ajustando el pH de la formulación a un pH más alto...

7. Como se señaló anteriormente, el Examinador parece estar atribuyendo la erosión gástrica relativamente mayor de la formulación de diclorhidrato de betahistina (en comparación con la formulación de fumarato de betahistina) al pH más bajo de la formulación de diclorhidrato de betahistina. Sin embargo, el rango de pH típico del estómago (~1-3) es similar al pH de la formulación de diclorhidrato de betahistina (1,6) informado por [D1]. Dado que la mucosa gástrica experimenta con frecuencia niveles de pH más bajos que los proporcionados por la administración de la formulación de diclorhidrato de betahistina [D1], no me parece razonable que el pH por sí solo explique la mayor incidencia de erosión gástrica observada para el diclorhidrato de betahistina.

8. Dada la información proporcionada por [D1] y las otras referencias citadas, me resulta difícil atribuir las diferencias en la incidencia de erosiones de la mucosa causadas por las dos sales de betahistina a algún parámetro específico.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Además, no tengo conocimiento de ninguna razón para que una persona con experiencia ordinaria en la técnica, que lea [D1] y las otras referencias citadas, espere que la incidencia sustancialmente más alta de erosión de la mucosa observada para el diclorhidrato de betahistina por [D1] mejoraría en rangos de pH ácidos más altos, incluido el pH de 4,5 a 6,5... Y, como lo discutió anteriormente el Dr. Elder, en su Declaración [arriba], **yo esperaría que si el diclorhidrato de betahistina causa una erosión gástrica significativa, probablemente cause una irritación nasal significativa si se aplica como una composición intranasal, incluso si el pH se ajusta a los niveles de pH reivindicados.** Por estas razones, en mi opinión, un experto en la materia se habría desanimado de usar diclorhidrato de betahistina en una composición intranasal, en base a las erosiones mucosas gástricas severas descritas por [D1], incluso si el pH de la formulación se ajustara a un rango de 4,5 a 6,5...

9. Dicho de otra manera, una persona con experiencia ordinaria en la técnica, después de haber revisado [D1], no habría tenido una expectativa razonable de que ajustar el pH del diclorhidrato de betahistina... resolvería o reduciría sustancialmente las propiedades erosivas de la mucosa del diclorhidrato de betahistina enseñadas por [D1].

Además, todo esto es cierto a pesar de D2. Más bien, D2 no revela experimentos que refuten los hallazgos de D1 y, por lo tanto, D2 no habría superado el prejuicio técnico explicado anteriormente del experto en la materia contra una composición farmacéutica para administración intranasal a un paciente humano como se reivindica.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

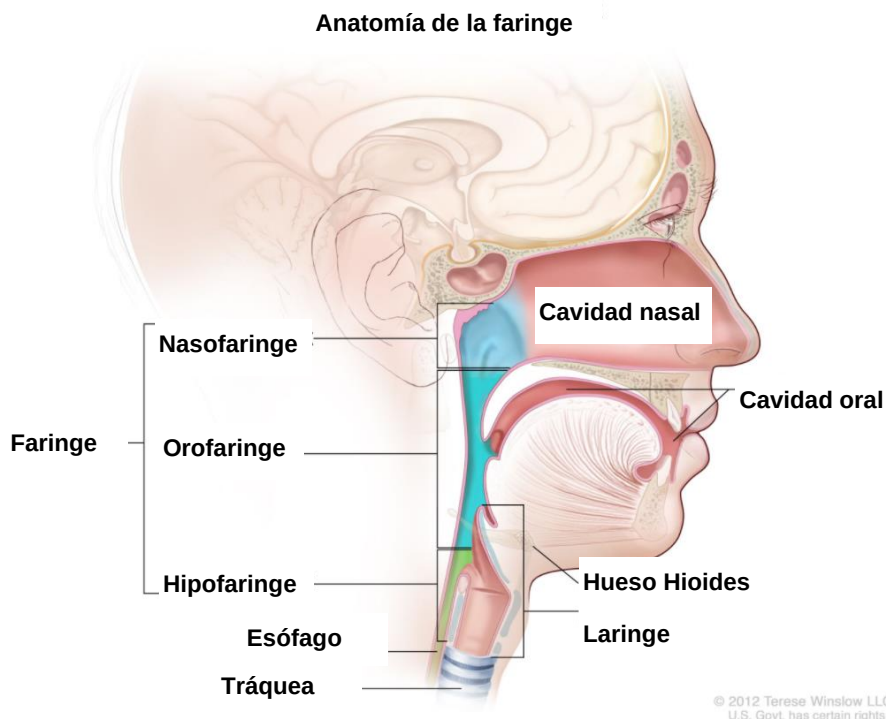
USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Al respecto, el Examinador señala que “Se aclara que los experimentos de D2 sí evalúan la administración intranasal, toda vez que la solución de diclorhidrato de betahistina de 8mg/ml se aplica en **la nasofaringe, que está ubicada dentro de la cavidad nasal.**” (negrilla fuera de texto).

Sin embargo, la nasofaringe no está absolutamente "ubicada dentro de la cavidad nasal" y, en cambio, es distinta de la cavidad nasal como se muestra, por ejemplo, en la siguiente ilustración del Instituto Nacional del Cáncer (anotada para mostrar la trompa de Eustaquio (TE)):



Por lo tanto, como se explicó anteriormente, "los experimentos de D2" no evalúan en absoluto la administración intranasal.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Más bien, **D2** describe el tratamiento de la disfunción de la TE y, posteriormente, los experimentos de **D2** solo involucran una composición formulada para **administración oral** e inadecuada para administración intranasal (Vasomotal®). En particular, los experimentos examinan la administración de esta formulación a través de una inyección en la bulla de las ratas y luego... el lavado a través de la trompa de Eustaquio, mediante la aplicación en la nasofaringe o mediante una inyección intraperitoneal (página 14, líneas 8 a 17).

Además, D2 menciona la administración a través del oído medio, es decir, el extremo opuesto de la abertura de la TE como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, **D2** claramente tiene como objetivo administrar betahistina en la TE para obtener los máximos efectos locales.

Por el contrario, la administración intranasal de la presente invención proporciona, por ejemplo, efectos sistémicos. Como entendería el experto en la materia, la administración nasofaríngea (como en **D2**) definitivamente no es lo que uno intentaría para efectos sistémicos.

En este sentido, el Examinador también señala que “D2 también refiere que en la invención se incluyen composiciones tópicas que comprenden betahistina en la forma de gotas nasales o en spray nasal (pág. 4, lín. 12), lo cual demuestra que D2 sí enseña y sugiere composiciones intranasales de diclorhidrato de betahistina.”

Sin embargo, **D2** simplemente proporciona una divulgación amplia y genérica sobre una variedad de posibles composiciones tópicas de betahistina que se pueden aplicar a la nasofaringe o a una abertura de la TE para tratar la disfunción de la TE y, como se explicó



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

anteriormente, no evalúa la administración intranasal (que , como se indicó anteriormente, comprende la administración a la mucosa nasal).

Si el experto hubiera deseado continuar con la administración intranasal de betahistina, podría haber consultado “*Shelton & Eiser, Histamine receptors in the human nose, Clin. Otolaryngol., 1994, 19, 45-49*” (anteriormente proporcionado y en adelante “Shelton”), que se publicó después de D1 y describe la administración intranasal de betahistina.

Shelton examinó los efectos de la administración intranasal de betahistina y descubrió que provocaba estornudos, picazón y rinorrea (página 47, columna izquierda).

Además, las composiciones que comprenden betahistina requieren una administración frecuente debido a la corta vida media de la betahistina, lo que es especialmente relevante cuando la composición está destinada al tratamiento de una enfermedad a largo plazo. A la luz de estos requisitos y de los experimentos de Shelton, el experto en la materia no habría intentado en absoluto desarrollar una composición de betahistina para administración intranasal.

Por lo tanto, es evidente que existía un prejuicio técnico importante contra las composiciones de betahistina y, en particular, contra las composiciones de diclorhidrato de betahistina.

De hecho, esto es confirmado por las dos declaraciones de expertos discutidas anteriormente.

Por ejemplo, la **1ª Declaración** (Páginas 7-8) explica, con énfasis añadido :



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

20. ... Como señalé en mi primera declaración, en mi opinión, [D2] proporciona una divulgación amplia y genérica sobre una variedad de posibles composiciones tópicas de betahistina que se pueden aplicar a la nasofaringe o una abertura de la TE [(trompa de Eustaquio)] para el tratamiento de la disfunción de la TE; sin embargo, [D2] no describe ninguna formulación de betahistina específica distinta de la formulación de Vasomotal® ejemplificada. Vasomotal® es una solución etanólica de 8 mg/ml de diclorhidrato de betahistina disponible comercialmente, de Solvay Pharma S.A. (col. 8, ll. 52-54), y está formulada para administración oral. En [D2], se inyectó Vasomotal® en la bulla de las ratas (es decir, se inyectó en el oído medio de las ratas a través de la membrana timpánica) y luego se lavó a través de la TE, o se aplicó en la nasofaringe o se inyectó peritonealmente (col. 8 , ll. 52-57). **Por lo tanto, [D2] no revela la administración intranasal de Vasomotal® y, en consecuencia, no puede haber evaluado la tolerabilidad intranasal de Vasomotal®.** Como un experto en la materia, creo que [D2] no añade nada más que [D1] al conocimiento de un experto en la materia, ya que [D2] no ejemplifica la administración intranasal. **Por lo tanto, en mi opinión, en el momento de la invención, un experto normal en la técnica habría considerado las enseñanzas de Shelton como las más relevantes para los efectos de las formulaciones de betahistina intranasal.** Además, como se señaló anteriormente, incluso si un experto en la técnica hubiera considerado formular composiciones de betahistina intranasal a favor del argumento, el técnico no se habría sentido motivado para formular la sal de diclorhidrato de betahistina para administración intranasal, ya que el técnico esperaría que diclorhidrato de betahistina sea extremadamente erosivo para la mucosa nasal en vista de [D1].

Del mismo modo, la 2ª Declaración (página 4) explica, con énfasis añadido:



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

10. ... Como experta en la materia, veo a [D2] como una divulgación amplia y genérica sobre una variedad de posibles composiciones tópicas de betahistina que se pueden aplicar a la nasofaringe o una abertura de la TE para tratar la disfunción de la TE; sin embargo, [D2] no describe ninguna formulación de betahistina específica distinta de la formulación de Vasomotal® ejemplificada. Vasomotal® es una solución etanólica de 8 mg/ml de diclorhidrato de betahistina disponible comercialmente, de Solvay Pharma S.A. (col. 8, ll. 52-54), y está formulada para ser adecuada **para la administración oral**. En [D2], se inyectó Vasomotal® en la bulla de las ratas (es decir, se inyectó en el oído medio de las ratas a través de la membrana timpánica) y luego se lavó a través de la TE, o se aplicó en la nasofaringe o se inyectó peritonealmente (col. 8 , ll. 52-57). **Es decir, [D2] no describe la administración intranasal (que comprende la administración a la mucosa nasal) de Vasomotal® y, en consecuencia, no puede haber evaluado la tolerabilidad intranasal de Vasomotal®.** También entiendo que Otolanum AG midió el pH de una muestra de Vasomotal® y encontró que el pH era 2,71, que está... fuera del rango de pH de 4,4 a 6,4 indicado en las presentes reivindicaciones. En resumen, como un experto en la materia, creo que [D2] no agrega nada más que [D1]... al conocimiento de un artesano con conocimientos habituales, ya que [D2] no ejemplifica la administración intranasal.

Además, los hechos antes mencionados, es decir, que **D2** no habría superado el prejuicio técnico explicado anteriormente del experto en la materia contra una composición farmacéutica para administración intranasal a un paciente humano como se reivindica y, por el contrario, **no** evalúa la administración intranasal (que comprende la administración a la mucosa nasal) – se destacan por el hecho adicional de que **la mucosa de la nasofaringe (como en la administración nasofaríngea de D2) difiere de la de la nariz**



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

como lo demuestra, por ejemplo, Coalson: “La mucosa [de la nasofaringe] difiere de la de la nariz” (énfasis añadido).

Al respecto, el Examinador señala que “En referencia a que en la fecha de prioridad existía un prejuicio técnico contra las composiciones de betahistina para administración intranasal, y en particular para composiciones de diclorhidrato de betahistina, se aclara que esto no es cierto, dado que ya era conocido en el estado del arte, por Pilicheva, B, et al, que el diclorhidrato de betahistina es biocompatible y permeable por la vía intranasal, y que la administración nasal es una ruta alternativa para absorción sistémica e inicio de acción rápido (pág. 1, col. 1, párr. 2), por consiguiente, D1 y D2 sí sugieren la obtención de composiciones intranasales como la reclamada.”

Sin embargo, Pilicheva simplemente no dice nada para refutar el hecho de que un experto hubiera esperado que el diclorhidrato de betahistina causara una erosión severa de la mucosa nasal, incluso si el pH se ajustaba al rango declarado, o el hecho de que Shelton examinó los efectos de la administración intranasal de betahistina y descubrió que provocaba estornudos, picazón y rinorrea (página 47, columna de la izquierda). Por lo tanto, incluso en vista de Pilicheva, existía un prejuicio técnico significativo contra las composiciones de betahistina, y especialmente contra las composiciones de diclorhidrato de betahistina, para administración intranasal.

Además, este prejuicio se habría visto aumentado por los hechos de que:

- (i) **D1** enseña además que, en comparación con la sal de diclorhidrato, las sales de ácido policarboxílico de betahistina tienen características fisicoquímicas, toxicológicas y farmacocinéticas ventajosas (página 2, líneas 26 a 27), y que esto hace que estas sales sean más simples y convenientes para usar y manejar (página 2, línea 28);



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

(ii) Las composiciones que comprenden betahistina generalmente requieren una administración frecuente (p. ej., varias veces al día) debido a una vida media plasmática muy corta y una tasa rápida de eliminación de betahistina;

(iii) Dado que las composiciones reivindicadas están destinadas al tratamiento de afecciones crónicas como la enfermedad de Meniere, sería necesario administrar dichas composiciones durante un período de tiempo prolongado, como días o meses; y

(iv) la composición de Vasomotal® de **D2** sería más irritante debido a la presencia en ella de etanol, que actúa como un agente desecante y puede causar sequedad de la mucosa nasal que conduce a problemas como sangrado nasal, que se habría exacerbado aún más por la administración repetida durante un período de tiempo prolongado como se habría esperado para las composiciones intranasales destinadas al tratamiento de afecciones crónicas.

Por lo tanto, en vista del estado de la técnica, incluidos **D1**, **D2** y Pilicheva, un experto en la materia se habría alejado de la administración intranasal a un paciente humano de una composición farmacéutica que comprende betahistina, y especialmente, de la administración intranasal a un paciente humano de una composición farmacéutica que comprende diclorhidrato de betahistina como se reivindica.

En consecuencia, las reivindicaciones son inventivas al menos por las razones anteriores.

De hecho, la patentabilidad de las reivindicaciones correspondientes en el examen de EE. UU., JP y EP, por ejemplo, ya ha sido reconocida sobre D1, D2 y Pilicheva.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

No obstante, y únicamente para avanzar en el procesamiento, la reivindicación 1 se ha modificado para indicar "donde la composición comprende diclorhidrato de betahistina en una concentración de **1 mg/mL** a 1000 mg/mL" (énfasis agregado).

Pilicheva muestra que la viabilidad celular disminuye a medida que aumenta la concentración de diclorhidrato de betahistina (Figura 7 en la página 6, parte superior de la columna izquierda) y concluye explícitamente que “prácticamente, cualquier concentración **por debajo** de 50 µg/mL puede considerarse inofensiva para el epitelio nasal. Esto es **esencial** para el uso seguro de las formulaciones de [diclorhidrato de betahistina] destinadas a la administración intranasal” (página 6, parte superior de la columna derecha; énfasis agregado), **es decir, que es esencial que la concentración no supere los 50 µg/mL ya que ciertamente sería perjudicial.**

Por lo tanto, en la medida en que Pilicheva podría haber afectado el prejuicio técnico discutido anteriormente, Pilicheva habría llevado al experto a: (i) esperar que cualquier concentración por encima de 50 µg/mL sería dañina para el epitelio nasal; (ii) esperar que una concentración como la de la nueva reivindicación 1, que es al menos dos órdenes de magnitud por encima de 50 µg/mL, sería dañina para el epitelio nasal; y (iii) alejarse mucho de las nuevas reivindicaciones por al menos esa razón.

En otras palabras, con respecto a las reivindicaciones enmendadas, Pilicheva solo habría aumentado considerablemente el prejuicio técnico explicado y discutido anteriormente. En consecuencia, las reivindicaciones son inventivas y las objeciones pueden ser consideradas superadas.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Con las Actuales reivindicaciones y Capitulo reivindicatorio corregidos, los requisitos de novedad y Nivel Inventivo objetados por el Examinador se ven superados y este no amplia el alcance de la invención.

Por lo antes expuesto, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento, sin perjuicio de lo cual desde ya nos acogemos a lo dispuesto por el inciso segundo del artículo 45 de la decisión 486 de la Comunidad Andina que a la letra dice: “(...) Cuando la oficina nacional competente estimare que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notifica al solicitante dos o más veces (...)” (Subrayado para destacar).

ANEXOS

- Reivindicaciones corregidas
- Adjuntamos las declaraciones tal como fueron presentadas ante la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica, arriba citadas de los doctores:
- Dr. David P. Elder “**1ª Declaración**” y
- Dra. Maureen D. Donovan, “**2ª Declaración**.”
-

Confirmamos a su despacho que en la fecha se han pagado las tasas por las modificaciones a la Memoria Descriptiva y a las reivindicaciones que se aportan con esta respuesta a examen de patentabilidad mediante el sistema SIPI, el número de reivindicaciones del actual pliego no supera el que se pagó al momento de la presentación como modificaciones voluntarias, por lo tanto no hay lugar al pago de excedente en reivindicaciones tal como puede ser verificado en el expediente citado.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com

Fondo 956
Rta Ar. 45



Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en la Oficina ubicada en la Carrera 13A No. 28-38 Ofc. 230 MZ. 2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C. o al correo electrónico: tmtamayo@gmail.com.

Del señor Jefe,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Milena Mejía Osorio', is written over the printed name.

MILENA MEJÍA OSORIO,

CC 42.150.298 y TP 196.033 del C.S.J.



COLOMBIA - Bogotá

Carrera 13-A No. 28-38 Bufete 230
Parque Central Bavaria,
Bogotá DC / Colombia / (Latam)

COLOMBIA - Medellín

Cll 11 No 43-B 50
Ed. Calle 11 Oficina 207,
El Poblado, Medellín / Colombia.

USA:

COL 12010 TM Tamayo
10000 NW 25 Th St Unit 1 L
33172-2204, Miami / FL, U.S.A.

- WhatsApp: (571) 3188044989
- info@tmtamayo.com
- Teléfono: (571) 3419841
- Redes: @tmtamayo
- www.tmtamayo.com