

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 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

Solicitante: ZAMBON S.P.A.

Fecha de solicitud: 27 de agosto de 2019

RESPUESTA AL SEGUNDO 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 **5990** notificado el 04 de mayo de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **3** reivindicaciones, en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- se ha incluido la actual reivindicación 3 que encuentra soporte en la antigua reivindicación 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. ESTADO DE LA TÉCNICA

Quien examina determinó los siguientes documentos como relevantes 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).

D2, referido al documento Hindler, J. A., & Humphries, Journal of clinical microbiology, titulado "*Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli*" y publicado el 13 de marzo de 2013, divulga la evaluación de diferentes concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) del agente antimicrobiano colistina mediante test de susceptibilidad sobre aislados clínicos de bacterias multirresistentes (MDR) (resumen).

III. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO

Quien examina afirma que la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones 1 y 2, carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. En respuesta, disiento respetuosamente de la opinión de quien examina, pues su conclusión no se deriva de una lectura justa de D1.

De hecho, en lo que respecta a la combinación específica de colistina y NAC reivindicada, D1 solo revela que NAC y colistina tienen un efecto aditivo que, en la comprensión de la persona versada en la materia, corresponde a la suma de los efectos (en este caso actividad bactericida) lograda por cada ingrediente activo cuando se administra solo.

Así, llamo respetuosamente la atención de quien examina al Anexo 1, que presenta la tabla que D1 enseña y que hace referencia a la actividad de NAC en combinación con colistina. Esta tabla muestra claramente que no se observa sinergia en *Pseudomonas* al usar NAC y colistina.

Quien examina argumenta adicionalmente que D1 revela valores de CIF (concentración inhibitoria fraccional) de alrededor de 0.5, que se considera que indican sinergia. Sin embargo, como se desprende del Anexo 1, los inventores han dado a esos valores el significado de un efecto aditivo y esto debe tomarse como la divulgación derivada de D1.

Por lo tanto, la enseñanza que la persona versada en la materia derivaría de una lectura justa de D1 es que la combinación de colistina y NAC no proporciona ninguna ventaja sobre una sola administración de NAC y colistina por separado, en *Pseudomonas*.

Esta conclusión es justo lo contrario de lo que el solicitante ha demostrado en la presente solicitud para *A. baumannii* y *S. maltophilia*.

Aunque otras combinaciones de un antibiótico, como la tobramicina y un dispersante, que es específicamente la cisteamina, proporcionan un efecto sinérgico (es decir, más que la suma de cada activo proporcionado solo), esto no es lo que D1 ofrece específicamente para la combinación de NAC y colistina.

Por lo tanto, considero que la conclusión de quien examina (de que la sinergia entre la colistina y la NAC ya se sugirió en D1) no es correcta y se deriva únicamente de una lectura sesgada de D1.

Asimismo, quien examina argumenta que la dosis de colistina y NAC, en la reivindicación 1 tal como se presentó en la respuesta anterior, fue sugerida por D2.

D2 describe pruebas *in vitro* que usan colistina en bacterias, donde se describen algunas dosis de colistina. Sin embargo, estas dosis se refieren a la colistina cuando se usa sola, no en combinación con NAC, por lo que no pueden sugerir la combinación actual de dosis de NAC y colistina.

Además, se afirma con vehemencia que las pruebas realizadas en D2 y en la presente Solicitud no son las mismas (ver D2: “Métodos de prueba de susceptibilidad a la colistina”, p. 1679). En este párrafo se dice que “...la MIC de colistina se determinó mediante BMD con polisorbato 80 (BMD-T), microdilución en caldo/tubo (TDS), y el Etest, etc., como se resume en la Tabla 1”.

Estas pruebas son diferentes de las utilizadas en la presente Solicitud (Ejemplo 1 y 2: ensayos de tablero de ajedrez y de muerte por tiempo) y la MIC derivada no se puede comparar. Los mismos autores de D2 afirman que la MIC medida en diferentes soportes proporciona resultados diferentes, debido a una absorción diferente de colistina en diferentes sustratos, ver pág. 1683, columna izquierda, párrafos 1 y 2.

De hecho, los autores de D2 concluyen en la página 1684 que: “los laboratorios deben permanecer conscientes de los resultados variables que pueden ocurrir cuando se utilizan diferentes métodos para la prueba de la MIC de colistina”.

Por lo tanto, deseo resaltar que las pruebas utilizadas en D2 y la presente invención son diferentes y que la persona versada en la materia no derivaría de D2 una MIC para las presentes pruebas (realizadas con *A. baumannii* y *S. maltophilia*), porque las condiciones y los ensayos son diferentes. D2 tampoco sugiere la concentración de colistina en la combinación sinérgica con NAC observada en la presente invención, porque NAC ni siquiera se menciona en D2.

De hecho, junto con la enseñanza de D2, la única comparación que tiene sentido para la persona versada es la que se lleva a cabo en las mismas condiciones o, mejor aún, en los mismos ensayos.

Esto es lo que el Solicitante ha hecho en la Parte Experimental de la presente Solicitud y en los resultados informados mostrados en las Figuras 1-3, donde se muestran la colistina sola en diferentes dosis, NAC sola en diferentes dosis y su combinación.

Solo en estas condiciones se pueden determinar las diversas dosis en la combinación sinérgica y calcular matemáticamente la sinergia, cuando esté presente, de modo que pueda distinguirse de un simple efecto aditivo, como se muestra en D1.

Las Figuras 1-3 de la presente solicitud muestran las curvas de tiempo de muerte en las mismas condiciones de ensayo de NAC, colistina y su combinación. En particular, muestran que NAC a 1,6 mg/ml ya muestra un efecto biológico en la reducción de la MIC de colistina (ver Ejemplo 1 y la Figura 1):

“Se calcularon los índices de la concentración inhibitoria fraccional (CIF) y la sinergia se definió como valores de CIF <0,5. La sinergia entre colistina y NAC

también se confirmó mediante ensayos de letalidad realizados con un aislado, utilizando dos concentraciones diferentes de colistina (2 y 8 µg/ml, que representan concentraciones alcanzables en suero y fluido del revestimiento epitelial - ELF, respectivamente) y NAC (1.6 y 8 mg/ml, probablemente alcanzables en ELF por administración tópica)."

Al calcular el parámetro CIF (como se describe en la página 15, líneas 14 a 20), el Solicitante ha demostrado que lo que ha obtenido es un verdadero efecto sinérgico.

Teniendo en cuenta los datos de la presente solicitud, se observa que el Solicitante ha demostrado el efecto sinérgico entre colistina y NAC mediante análisis estadístico con la evaluación de FICI, una medida real de sinergia, y mediante diluciones en serie de colistina y NAC tanto en bacterias cepas (Figuras 1-3).

En particular, la presente solicitud ha demostrado que la NAC a 3,2 mg/ml y 8 mg/ml, permite reducir la MIC de colistina unas 60 veces (es decir, véase la fig. 2: la MIC de colistina disminuye de 128 µg/ml a entre 2 y 8 µg/ml).

En otras palabras, el Solicitante ha demostrado que la NAC aumenta la eficacia de la colistina en *A. baumannii* y *S. maltophilia*, patógenos en los que no se ha demostrado previamente ni sinergia y ni tan siquiera un simple efecto aditivo (D1 muestra datos sobre *P. aeruginosa*). En la práctica, esto significa que la NAC disminuye la MIC de colistina y reduce la cantidad de colistina para tratar infecciones por *A. baumannii* y *S. maltophilia*, efecto que es extremadamente importante para los antibióticos que pueden tener efectos colaterales graves a dosis muy altas.

IV. 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 amablemente un tercer examen de patentabilidad, para lo que adjunto el comprobante

de pago de examen adicional, en conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

V. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **3** reivindicaciones;
2. Comprobante de pago por Modificación Voluntaria del Capítulo Reivindicatorio;
3. Comprobante de pago por examen de patentabilidad adicional;
4. Anexo 1: Tabla extraída del documento D1.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16844-0841-0006-3

KAM\KAM\ID-309288\WPC16844

No. M-2022-309288\KAM