

P-2019/33126

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0008677**Solicitud de patente a nombre de **BAYER ANIMAL HEALTH GMBH.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad BAYER ANIMAL HEALTH GMBH., domiciliada en Monheim am Rhein, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3642** notificado electrónicamente el 17 de marzo de 2022, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual se solicitó prórroga de 30 días el 13 de junio de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al Título de la Solicitud

El examinador ha indicado que el título presenta un error tipográfico. En dicho respecto, siguiendo la sugerencia del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar:

"COMPOSICIÓN LÍQUIDA ÁCIDA QUE COMPRENDE PRADOXIFLOXACINA Y ÁCIDO CÍTRICO O TIOGLICEROL".

2. Modificación a las Reivindicaciones y claridad

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de ocho (8) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se modificó la reivindicación 1 incluyendo las características de la antigua reivindicación 4 y parte de las características de la antigua reivindicación 6.

- 2.2** Se modificó la reivindicación limitando las cantidades de los componentes así:
10 a 25 % de pradofloxacin. Dicha modificación se encuentra sustentada en la página 3, líneas 15-16 de la solicitud PCT;
5 a 20 % del ácido específico. Dicha modificación se encuentra sustentada en la página 3, línea 32 a página 4, líneas 8-16 de la solicitud PCT;
0,05 a 0,5 % de ácido cítrico y tioglicerol como antioxidante. Dicha modificación se encuentra sustentada en la página 4, líneas 8-16 de la solicitud PCT y las reivindicaciones originales 2, 3 y 4;
el pH de la composición de 3 a 4,8. Dicha modificación se encuentra sustentada en la página 3, líneas 25-26 de la solicitud PCT.
- 2.3** Se eliminó la característica (d) de la reivindicación 1 y se adicionó a la nueva reivindicación 2.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye ocho (8) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de reivindicaciones que el anteriormente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las antiguas reivindicaciones 1 a 8 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO 2007/101560 (D1).

En este sentido, me permito señalar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

De acuerdo con lo anterior, el solicitante desea manifestar respetuosamente su desacuerdo, ya que teniendo en cuenta las modificaciones presentadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones realizadas, por cuanto **dichas características no se encuentran divulgadas en los documentos citados por el examinador**, y de acuerdo con los argumentos presentados a continuación:

Características de la reivindicación 1vs D1

(1) 10 a 25 % (p/v) pradofloxacina

D1 revela que una "fluoroquinolona se emplea **típicamente** en una cantidad" general de 1 a 30 % si el peso corporal es superior a 80 kg. Para un peso corporal inferior a 80 kg, normalmente se utiliza una cantidad de 0,1 a 15 % de una fluoroquinolona. Por lo tanto, D1 describe al menos dos listas diferentes de cantidades "típicas" en combinación con el término general "fluoroquinolona". El experto en la materia necesitaría seleccionar entre diferentes pesos posibles para determinar una cantidad potencial de fluoroquinolona.

Por lo tanto, el experto en la materia no puede derivar directa y ambiguamente (i) la cantidad de 10 a 25 % (p/v) en combinación con (ii) pradofloxacina a partir de D1.

Además, los ejemplos 1, 2 y 3 de D1 describen el uso de pradofloxacina. Sin embargo, la pradofloxacina se utiliza únicamente en una cantidad del 3,0 %.

Los ejemplos 5 y 6 de D1 utilizan trihidrato de pradofloxacina en cantidades del 5 %. El peso molecular del trihidrato de pradofloxacina es aproximadamente 1136 veces mayor

que el peso molecular de pradofloxacin. Por lo tanto, las cantidades del ejemplo 5 se refieren realmente al 4,4 % y del ejemplo 6 al 1,76 % de pradofloxacin.

En otras palabras, los ejemplos simplemente describen pradofloxacin en una cantidad de 1,76 % a 4,4 %.

Por lo tanto, los ejemplos de D1 tampoco describen la cantidad bastante alta de 10 a 25 % (p/v) de pradofloxacin.

- (2) 5 a 20 % (p/v) de un ácido seleccionado de ácido acético, ácido glucónico, gluconolactona, ácido metanosulfónico

D1 no describe el uso de un ácido seleccionado entre ácido acético, ácido glucónico, gluconolactona o ácido metanosulfónico en la composición para ajustar el pH (cf. solicitud, página 3, línea 25 a página 4, línea 7).

D1 simplemente describe los ácidos como "*sustancias adicionales que mejoran la tolerancia local tras la aplicación*". Para estas sustancias en general y no expresamente para los ácidos, D1 establece que estas sustancias pueden usarse en concentraciones de "0,05 a 10 %" (...), "especialmente preferiblemente de 0,5 a 5 %". Por lo tanto, las cantidades utilizadas de D1 tienden a ser menores que las concentraciones reclamadas.

Solo el ejemplo 5 de D1 utiliza ácido clorhídrico en una cantidad del 9 %. Sin embargo, no se reclama el ácido clorhídrico. Los ejemplos 1, 2, 4 y 6 agregan una base, es decir, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en lugar de un ácido para ajustar el pH.

Incluso si las cantidades del 0,05 al 10 % se superponen con las cantidades reclamadas del 5 al 20 % en el intervalo del 5 al 10 %, el experto en la materia no aplicaría la enseñanza de D1 en el intervalo superpuesto por las siguientes razones:

D1 usa cantidades muy pequeñas de pradofloxacin (ver arriba). Además, cinco de seis ejemplos de D1 enseñan que se requiere una base para ajustar el pH de la composición de pradofloxacin que tiene incluso cantidades bajas de pradofloxacin. Por lo tanto, D1 enseña a usar solo cantidades bajas de pradofloxacin y agregar adicionalmente bases tales como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

Al leer D1, el experto en la materia no añadiría del 5 al 10 % de un ácido si desea llegar a una composición líquida que tenga una tolerancia local mejorada tras la aplicación parenteral.

D1 describe ácidos que pueden usarse para formar sales de fluoroquinolonas. Por tanto, estos ácidos no se añaden a la composición y por tanto no pueden ajustar el pH de la composición.

El experto en la materia no puede derivar directa e inequívocamente de D1, en particular sin seleccionar de varias listas, que (i) los ácidos reclamados se usan en (ii) las cantidades de 5 a 20 %.

- (3) 0,05 a 0,5 % (p/v) de un antioxidante que se selecciona de ácido cítrico y tioglicerol

La composición de D1 utiliza simplemente "compuestos de azufre antioxidantes" (D1, resumen, ejemplos, reivindicación 1 y reivindicación 2). D1 describe que "los compuestos de azufre antioxidantes se emplean normalmente en concentraciones de 0,05 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 8% y especialmente preferiblemente de 0,5 a 5%". Solo se usa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ en todos los ejemplos 1 a 6 en concentraciones de 0,2 % y de 0,5 %. Además, ninguno de los ejemplos de D1 utiliza ácido cítrico o tioglicerol como antioxidante.

Por lo tanto, este pasaje de texto y los ejemplos no describen un rango de concentración de ningún otro antioxidante que no sea el compuesto de azufre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, en particular no de ácido cítrico o tioglicerol.

Además, el ácido cítrico, el tioglicerol y el compuesto de azufre usados en los ejemplos de D1 tienen diferentes modos de acción:

Al disolverse en agua, se genera bisulfito: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{Na}^+ + 2 \text{HSO}_3^-$, donde el bisulfito HSO_3^- se oxida luego a sulfato SO_4^{2-} y 2H^+ por oxígeno O_2 o cualquier otro agente oxidante presente en una composición.

El ácido cítrico y el tioglicerol reclamados actúan como antioxidantes mediante la formación de complejos de trazas de iones metálicos, en particular iones de metales pesados, en composiciones que normalmente aceleran las reacciones de oxidación. En

otras palabras, actúan como formadores de complejos de manera muy diferente a los antioxidantes de azufre utilizados en D1, que solo pueden reducirse u oxidarse.

Por lo tanto, un rango amplio dado de un antioxidante de azufre que tal vez tuvo éxito en D1 no significa necesariamente que el mismo rango amplio de ácido cítrico o tioglicerol funcionarían para la invención.

Por ejemplo, al solicitante le gustaría señalar la declaración de uno de los inventores, la cual se adjunta al presente memorial. La inventora Dra. Iris Heep confirmó que altas cantidades de ácido cítrico dieron como resultado una formación de partículas inaceptable en las composiciones. Por lo tanto, solo se pueden usar las cantidades de ácido cítrico reclamadas sin riesgo de formación de partículas (cf. solicitud, p. 3, líneas 27 a 31).

Esto evidencia que no se puede esperar que una cantidad dada del antioxidante de azufre usado en D1 tenga éxito para otro antioxidante, en particular no para ácido cítrico o tioglicerol usando un modo de acción diferente.

Por lo tanto, las cantidades de antioxidantes de D1 no se traducen en cantidades de ácido cítrico o tioglicerol como antioxidante.

D1 no divulga el ácido cítrico como antioxidante y tampoco divulga las concentraciones de 0,05 a 0,5 % de ácido cítrico o tioglicerol como antioxidante.

(4) La composición líquida tiene un pH de 3 a 4,8

D1 revela que el pH de las formulaciones líquidas es normalmente de 2 a 11, preferiblemente de 3 a 8 y especialmente preferiblemente de 4 a 8.

El rango muy amplio de un pH de 2 a 11 representa casi toda la escala de pH de 0 a 14. Por lo tanto, este rango parece ser una elección arbitraria sin ningún respaldo de ejemplos reales y es cuestionable si este rango de pH tiene realmente sentido para composiciones parenterales. Los rangos más estrechos de 3 a 8 y de 4 a 8 parecen ser valores de pH más factibles para las composiciones parenterales de D1, sin embargo, estos rangos ya apuntan a un pH más alto, en particular abarcando el rango neutro e incluso básico.

Esto está respaldado además por los ejemplos: los ejemplos 1, 2 y 6 indican un pH de 7,4, en el que se usa una base como NaOH para ajustar el pH a 7,4. Los ejemplos 3 y 4 no indican un pH, sin embargo, el ejemplo 4 usa nuevamente una base, en ese caso KOH para ajustar el pH de la composición. Simplemente el ejemplo 5 usa ácido clorhídrico para ajustar el pH a un pH de 5,0. Sin embargo, el ácido clorhídrico a pH 5 da como resultado una concentración muy baja de pradofloxacin disuelta con riesgo de recristalización con el tiempo (Ver la declaración adjunta).

Curiosamente, los resultados de tolerancia in vivo solo se dan para los ejemplos 2 y 6 de D1. Por tanto, D1 enseña que el pH fisiológico de 7,4 se tolera mejor. El ejemplo 5 no se menciona por lo que parece que esta formulación no ha cumplido los criterios que subyacen a la invención de D1.

Por el contrario, el pH reclamado de 3 a 4,8 es ácido en comparación con el rango de D1 que abarca valores de pH ligeramente ácidos, neutros y también básicos.

El intervalo de pH reclamado de 3 a 4,8 es una selección muy estrecha de los amplios intervalos de D1, en el que los puntos finales del rango reclamado 3 y 4,8 están muy lejos del pH de los ejemplos tolerables de D1.

Además, el rango reclamado da como resultado una composición lista para usar que es química y físicamente estable. La composición reivindicada está libre de formación de partículas durante el almacenamiento y sin degradación oxidativa de pradofloxacin y por lo tanto mantiene el color de la solución (solicitud, página 1, línea 29 - página 2, línea 2; página 6, líneas 8-9; página 7, líneas 8-11; página 9, línea 25 a página 11, línea 10). Esto también lo confirma la declaración.

Por lo tanto, el rango reclamado da como resultado un efecto técnico que de hecho no se puede alcanzar con la composición de D1 y, por lo tanto, es cualitativamente diferente. En particular, (i) se puede disolver una gran cantidad de pradofloxacin (ii) proporcionando una formulación estable sin riesgo de recristalización.

La prueba de color de las páginas 9 a 10 de la solicitud muestra que una composición con ácido cítrico o tioglicerol (ejemplos 1 y 2 y ejemplos 5 y 6, respectivamente, de la solicitud) fue químicamente estable durante 10 meses a 25 °C y 6 meses a 40 °C sin cambio de color o con un cambio de color mínimo. No se informó de la formación de partículas, lo que demuestra que las soluciones también eran físicamente estables. La

declaración también confirma la estabilidad química y física de las formulaciones que tienen un rango de pH ácido con ácido cítrico o tioglicerol como antioxidante.

En contraste con eso, las composiciones con el disulfito de sodio compuesto de azufre inorgánico, que es el *único* antioxidante utilizado en D1, mostraron que se formaron una gran cantidad de subproductos y la composición no cumplió con la especificación requerida y, por lo tanto, no era aceptable para su uso como medicamento. Esto también lo confirma la declaración.

Por lo tanto, el rango reclamado da como resultado un efecto técnico diferente de (i) proporcionar una alta concentración de pradofloxacin y (ii) proporcionar una estabilidad química y física que difiere claramente del efecto previsto de buena tolerancia y propiedades farmacocinéticas de D1 y no puede alcanzarse por la composición antioxidante de D1.

Por lo tanto, el experto en la materia no habría derivado las características reclamadas de D1 y, por lo tanto, no habría llegado a la presente invención a partir de D1.

Haciendo referencia nuevamente a la declaración de la inventora, la Dra. Iris Heep, que supervisó los experimentos que condujeron a la invención, la declaración evidencia que fue sorprendente que el bisulfito de sodio ya no fuera adecuado para una formulación de pradofloxacin, en particular con altas cantidades de pradofloxacin.

Este informe sobre las dificultades experimentales demuestra de manera impresionante que no se podía prever si una composición con un ácido específico y/o un antioxidante específico sería química y físicamente estable. En particular, muestra que el efecto del bisulfito de sodio no puede traducirse en una alta concentración de pradofloxacin, ya que se requiere un pH ácido para disolver cantidades altas de pradofloxacin que no es compatible con el bisulfito de sodio, lo que da lugar, entre otros, a productos de degradación descarboxilados de pradofloxacin.

Discusión de D1

Respecto a D1, el examinador indica que

"...el incluir ácidos orgánicos para obtener composiciones inyectables de pradofloxacin ácidas ya está divulgado en D1 que se refiere a que la composición puede tener ácidos carboxílicos tales como el ácido láctico o el ácido propiónico. Además, es bien conocido

en el estado del arte que los ácidos que no generan precipitados y brindan más estabilidad a las soluciones inyectables de las fluoroquinolonas son el ácido metanosulfónico, ácido láctico o ácido propiónico”.

El solicitante respetuosamente desea manifestar su desacuerdo y se refiere a lo anterior.

D1 se refiere a composiciones que son composiciones parenterales bien toleradas y tienen un buen perfil farmacocinético (D1, página 14, línea 16 a página 15, línea 8). Por lo tanto, D1 no aborda ningún problema de estabilidad de pradofloxacina y ni siquiera reconoce el problema técnico objetivo que subyace a la invención. Cuando el problema ni siquiera se reconoce, la solución no puede ser obvia.

En particular, las composiciones de D1 usan pequeñas cantidades de pradofloxacina de 1,76 % a 4,4 % en comparación con el rango reclamado de 10 a 25 % (ver arriba). Sin embargo, las cantidades mayores de pradofloxacina reclamadas afectan el pH de la composición reivindicada, la interacción con otros ingredientes, así como la cantidad de ingrediente farmacéutico activo que debe estabilizarse. Por lo tanto, cualquier problema de formulación que pueda surgir de D1 no es en absoluto comparable con las grandes cantidades declaradas de pradofloxacina.

Por lo tanto, incluso si el experto en la materia implementara la enseñanza de D1, lo que no haría, ya que D1 trata un problema diferente, la formulación de D1 utilizada con la *mayor* cantidad reclamada de pradofloxacina no daría como resultado una composición química y físicamente estable (cf. solicitud, página 10, Tabla 1).

A partir de D1, el experto implementaría el pH fisiológico de alrededor de 7,4 añadiendo bases y llegaría a una formulación que no es estable al almacenamiento. D1 no proporciona orientación sobre el uso de uno de los ácidos reclamados y tampoco sobre las cantidades reclamadas y mucho menos sobre la obtención de una composición ácida. Como se mencionó anteriormente, el experto en la materia no usaría una cantidad mayor de pradofloxacina basándose en la enseñanza de D1.

Además, la declaración muestra que no se podría usar ningún ácido para ajustar el pH de la formulación. La solubilidad difirió mucho cuando se usaron diferentes ácidos, incluso al mismo pH. La cantidad disuelta de pradofloxacina aumentó con la disminución del pH cuando se usaron algunos ácidos. Para otros ácidos, la cantidad disuelta fue la misma en un rango de valores de pH y de repente cayó a concentraciones bajas en un

valor de pH específico. Durante el almacenamiento, se formaron partículas cuando se usaron ácidos específicos.

Por lo tanto, el experto en la materia no pudo predecir

- (i) qué ácido permitiría disolver una alta concentración de pradofloxacina,
- (ii) qué ácido no conduciría a la formación de partículas con el tiempo, y
- (iii) qué ácido no afectaría negativamente a la estabilidad química.

Con respecto a la elección del antioxidante, D1 no insinúa el uso de ácido cítrico como antioxidante y tampoco las cantidades bajas requeridas de ácido cítrico o tioglicerol.

Los inventores se sorprendieron de que las concentraciones muy bajas de ácido cítrico o tioglicerol fueran adecuadas para estabilizar las altas cantidades de pradofloxacina durante el largo tiempo prescrito que cumplía con las especificaciones para la aprobación del fármaco.

Además, los inventores aprendieron de los experimentos de solubilidad que el ácido cítrico en concentraciones más altas condujo a la formación de partículas con pradofloxacina. Los inventores se sorprendieron de que el ácido cítrico en las cantidades reivindicadas no diera como resultado la formación de partículas. Además, los experimentos con varios antioxidantes mostraron que ningún antioxidante era adecuado para prevenir reacciones de oxidación en combinación con las altas cantidades de pradofloxacina y/o el ácido utilizado para ajustar el pH de la formulación.

En particular, D1 enseña a utilizar el bisulfito de sodio compuesto de azufre que, sin embargo, no puede proporcionar una composición estable como se muestra en la solicitud (página 10, Tabla 1) y en la declaración. Además, dado que el mecanismo del azufre, en particular el bisulfito de sodio, difiere del mecanismo de formación de complejos del ácido cítrico o el tioglicerol, tampoco era obvio para el experto elegir el ácido cítrico o el tioglicerol como antioxidante alternativo, y mucho menos en las bajas cantidades de antioxidantes reclamadas.

Además, D1 enseña un rango extremadamente amplio de pH en la parte general de la descripción, en la que D1 simplemente muestra evidencia para un pH de 7,4 que se puede alcanzar una composición bien tolerada. Esto también prueba que el experto en la materia a partir de D1 no usaría un pH ácido de 3 a 4,8. En particular, dado que los inventores observaron cambios repentinos de solubilidad en un rango de pH ácido

pequeño cuando se usaron ácidos específicos, el experto en la materia no puede predecir qué rango de pH es adecuado para (i) disolver grandes cantidades de pradofloxacin, (ii) proporcionar formulaciones estables química y físicamente, y (iii) una buena tolerabilidad de las formulaciones. La declaración evidencia que ningún pH ácido o rango de pH es adecuado para la formulación.

Por lo tanto, D1 no enseña ni sugiere qué ingredientes, concentraciones y/o parámetros podrían ser importantes para obtener una composición química y físicamente estable con altas cantidades de pradofloxacin.

En conclusión, partiendo de D1, el experto en la materia no habría llegado a la presente invención de forma evidente.

Además, una composición según la presente invención se encuentra en la última etapa del proceso de autorización de comercialización en los EE.UU. Nuestros estudios y ensayos han demostrado una excelente eficacia, calidad y seguridad para el uso en animales y estamos seguros de que la composición cumple con los estrictos requisitos de aprobación del mercado veterinario. Se espera que el producto ingrese al mercado en poco tiempo.

De acuerdo con lo anterior, simplemente no hay nada en el estado de la técnica, que guiaría a la persona experta a llegar, como es natural, a la presente invención como se reclama en las reivindicaciones propuestas. En este orden de ideas, el solicitante desea manifestar que el análisis de nivel inventivo realizado por el examinador es el resultado de una evaluación del tipo "*hindsight*" o retrospectivo. De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva. El examinador parece tener la idea de que el simple hecho de que D1 mencione una formulación farmacéutica en forma líquida haría que la persona experta alcance la presente invención. En este respecto, el solicitante está totalmente en desacuerdo.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho **no** llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos.

En el presente caso, para el examinador puede resultar "**obvio**" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que **el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.**

De acuerdo con lo anterior y teniendo en cuenta que el documento D1 **no mencionan, describen o sugieren de forma individual o en combinación,** todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte.**

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 8, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

5. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones.
- Declaración de la inventora Dra. Iris Heep en inglés y su traducción al español.
- Comprobante de pago correspondiente a tasa por modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Composición líquida que comprende:
 - (a) 10 a 25 % (p/v) pradofloxacina
 - (b) 5 a 20 % (p/v) de un ácido seleccionado de ácido acético, ácido glucónico, gluconolactona, ácido metanosulfónico,
 - (c) 0,05 a 0,5 % (p/v) de un antioxidante que se selecciona de ácido cítrico y tioglicerol,
 - (d) y agua como solvente,en donde la composición tiene un pH de 3 a 4,8.
2. Composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además auxiliares y/o aditivos farmacéuticos.
3. Composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antioxidante es ácido cítrico.
4. Composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antioxidante es tioglicerol.
5. Composición líquida de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antioxidante está presente a una concentración de 0,05 a 0,3 % (p/v).
6. Composición líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en: ácido glucónico, gluconolactona, ácido metanosulfónico.
7. Composición líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, donde el ácido es ácido glucónico o gluconolactona.
8. Composición líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden que es una solución.

**Statement by the inventor Dr. Iris Heep
regarding unique features of a formulation containing
pradofloxacin and citric acid or thioglycerol**

I. Goal of the invention and summary of the development process

Our goal was to provide a liquid ready to use composition of pradofloxacin with good storage stability that would be well tolerated by animals without swelling or necrosis at the injection site and would show good serum kinetics after injection.

During the development of the claimed formulation, we observed several difficulties. The aqueous solution of pradofloxacin was not chemically stable and storage resulted in certain degradation products that were identified visually by a change of colour of the formulation and by using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) as analytical method. This instability was also observed when we additionally used various antioxidants in the formulation that should prevent the formulation from oxidation. Moreover, we observed that some of the compositions formed particles over time that would have negatively impacted the administration and the tolerability of the composition when applied to the animals which is not acceptable for a pharmaceutical product. However, chemical and physical instabilities may have a direct impact on the serum kinetics. By that, the instability may impact the biological activity of the formulation and its safety profile. Therefore, such instabilities are not acceptable for a pharmaceutical composition. The desire to use sufficiently high concentrations of pradofloxacin to maintain a suitable application volume even exacerbated the problems described above. In addition, it was quite difficult to dissolve sufficiently high amounts of pradofloxacin in the first place.

Therefore, we investigated several excipients such as acids and antioxidants that are typically used for parenteral compositions as well as different parameters like pH value and concentrations of pradofloxacin and of the excipients. In the initial solubility experiments we discovered to our surprise that depending on the choice of acids, we obtained very different concentrations of dissolved pradofloxacin even at the same pH value. Moreover, some of the acids caused a particle formation in the compositions whereas others did not, even though the formulations had the same pH value. It was also surprising

that well-known antioxidants could not sufficiently prevent the formulation from oxidation and only one antioxidant of the herein mentioned antioxidants led to sufficiently stable compositions. In particular, the combination of acids and antioxidants such as sodium bisulfite turned out to be more problematic than expected, since side products were observed.

II. Experimental results

II.1 Solubility of pradofloxacin

We found that pradofloxacin is poorly soluble at neutral pH values. Some acids or bases resulted in increasing concentrations of dissolved pradofloxacin with increasing concentrations of acids or bases. In contrast to that, for other acids the solubility increased considerably within a small pH range, whereas in other pH ranges the solubility was more or less constant even though the acid concentrations were increasing. Interestingly, the solubility of pradofloxacin was very different for the various acids and bases. Moreover, we found that some solutions showed particle formation over time depending on which acids were used. Hence, we could not foresee which acid or base would lead to the desired solubility of pradofloxacin as well as to a physically stable solution.

This can be illustrated by the examples of hydrochloric acid and methane sulfonic acid:

The solubility of pradofloxacin using **hydrochloric acid** at a pH of 3.1 was only 2.2 % (corresponding to 2.2 g/100 ml solution) and 0.7 % at a pH of 5.1. Hence, the solubility of pradofloxacin was in general very low and slightly increased with higher concentrations of hydrochloric acid.

In contrast to that, the solubility of pradofloxacin using **methanesulfonic acid** did not increase with an increasing acid concentration in the range between pH 3 to 4.5: the solubility was stable in a concentration range of 38.5 % to 39.0 % between a pH of 3 and a pH of 4.5. At a pH of 5, the solubility suddenly dropped to a low concentration of 2.2 %.

After determining the solubility-pH profiles for several acids and bases, we further investigated the solubility and initial stability of the acids that seemed to be suitable for adjusting the pH of the formulation at a pH of 4 in more detail. The results are illustrated in Table 1 below.

Table 1

Acid	Solubility (% = g/100 ml)
Acetic acid	44
Citric acid	1
Glucono delta-lactone	24
Hydrochloric acid	2
Lactic acid	42
Methanesulfonic acid	38
Propionic acid	36
Phosphoric acid	12

Table 1 evidences that the solubility of pradofloxacin in an aqueous solution is surprisingly dependent on the choice of acid to adjust the pH of the solution to, for example, pH 4.

Even though pradofloxacin was completely dissolved in the aqueous solutions with the above mentioned acids, particle formation was observed for some of these acids over time. For example, we observed that the use of citric acid and hydrochloric acid induced particle formation seemingly based on crystallized pradofloxacin, which is why citric acid and hydrochloric acid were not suitable for a pradofloxacin formulation.

In the following, we show our results of the stability study at a pH of 4.5 with suitable physiological tolerability that we conducted based on the above solubility experiments. We present the results that we obtained using glucono delta-lactone. In the initial experiments, formulations with glucono delta-lactone and a pH of 4 showed a maximum concentration of 24 % pradofloxacin which is close to as well as slightly above the desired concentration

of pradofloxacin. This acid was thus especially suitable to additionally study the potential risk of particle formation with the desired pradofloxacin concentration.

II.2 Stability of pradofloxacin formulations

We tested aqueous formulations containing 22.73 % pradofloxacin trihydrate, various antioxidants, and gluconolactone to adjust the pH to 4.5. As antioxidants, we used ascorbic acid, sodium ascorbate, glutathione, tartaric acid, citric acid, thioglycerol and sodium bisulfite in 0.15 % concentrations. The highest concentration of sodium EDTA that could be dissolved and was used was 0.05 %. The solutions were stored at 5 °C, 25, 40 and 60 °C in the dark.

The fresh solutions had a yellow colour. The colour changed when oxidation processes took place. For example, an orange or brown colour indicated the presence of degradation products.

Ascorbic acid, sodium ascorbate, glutathione and sodium EDTA

We observed discoloration from yellow over orange to brownish upon storage at different temperatures for **ascorbic acid**, **sodium ascorbate** and **glutathione** used in amounts of 0.15 % and **sodium EDTA** in a concentration of 0.05 %. As mentioned above, since higher amounts of sodium EDTA could not be dissolved in the formulation, the highest concentration of sodium EDTA that could be tested was 0.05 %.

These antioxidants were not suitable for pradofloxacin formulations, because the solutions turned brown very quickly.



Figure 1: Solutions with 0.15 % ascorbic acid at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.



Figure 2: Solutions with 0.15 % sodium ascorbate at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.



Figure 3: Solutions with 0.15 % glutathione at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.



Figure 4: Solutions with 0.05 % sodium EDTA at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.

Tartaric acid

Tartaric acid was also not a suitable antioxidant, because particle formation occurred within a few (about 4) weeks at different storage temperatures. The particle formation was observed at different concentrations of tartaric acid, even when used at concentrations lower than 0.15 %.



Figure 5: Solutions with 0.15 % tartaric acid at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.

Citric acid, thioglycerol, and sodium bisulfite

In contrast to the above tested antioxidants, the formulation with **citric acid** and the formulation with **thioglycerol** showed no discoloration and maintained the typical yellowish colour of the pradofloxacin solutions.



Figure 6: Solutions with 0.15 % citric acid at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.



Figure 7: Solutions with 0.15 % thioglycerol at 5, 25, 40, 60 °C after 1 month storage.

Analytical HPLC tests were additionally performed to confirm the positive results for the formulations with citric acid or with thioglycerol, because they showed no visual sign of degradation (no discoloration). No degradation of pradofloxacin was observed in the HPLC chromatograms of the formulations using citric acid or thioglycerol as antioxidant.

In addition, no particle formation was observed. We were surprised that we obtained a chemically and physically stable formulation with citric acid, since the above solubility experiments with higher amounts of citric acid – when compared to the quantity of citric acid as an antioxidant – showed a tendency to the crystallization of pradofloxacin.

Thus, citric acid and thioglycerol were suitable for the pradofloxacin composition.

The antioxidant **sodium bisulfite** that was used so far as well as in the prior art document US 20150080387 A1 showed with *low* concentrations of pradofloxacin also no discoloration. However, in the HPLC analysis we discovered a pradofloxacin side product that was caused by the decarboxylation of pradofloxacin. We finally found that this was caused by the acidic pH value combined with sodium bisulfite.

Therefore, it was surprising that sodium bisulfite was no longer suitable for a pradofloxacin formulation, in particular with high amounts of pradofloxacin.

In conclusion, citric acid and thioglycerol were the antioxidants of the above mentioned tested antioxidants that resulted in chemically stable and physically stable aqueous acidic formulations of pradofloxacin that in particular showed no change of colour and no particle formation. The other tested acids and antioxidants were not suitable to provide stable formulations of pradofloxacin.

Declaración de la inventora Dra. Iris Heep sobre las características únicas de una formulación que contiene pradofloxacin y ácido cítrico o tioglicerol

I. Objetivo de la invención y resumen del proceso de desarrollo

Nuestro objetivo era proporcionar una composición líquida lista para usar de pradofloxacin, con buena estabilidad de almacenamiento, que fuera bien tolerada por los animales sin hinchazón ni necrosis en el lugar de la inyección, y que mostrara una buena cinética sérica después de la inyección.

Durante el desarrollo de la formulación reivindicada, observamos varias dificultades. La solución acuosa de pradofloxacin no era químicamente estable y el almacenamiento dio como resultado ciertos productos de degradación que se identificaron visualmente por un cambio de color de la formulación y mediante el uso de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) como método analítico. Esta inestabilidad también se observó cuando usamos adicionalmente varios antioxidantes en la formulación que deberían evitar que la formulación se oxide. Además, observamos que algunas de las composiciones formaron partículas con el tiempo que habrían tenido un impacto negativo en la administración y la tolerabilidad de la composición cuando se aplicaron a los animales, lo que no es aceptable para un producto farmacéutico. Sin embargo, las inestabilidades químicas y físicas pueden tener un impacto directo en la cinética sérica. Debido a lo anterior, la inestabilidad puede afectar la actividad biológica de la formulación y su perfil de seguridad. Por lo tanto, tales inestabilidades no son aceptables para una composición farmacéutica. El deseo de usar concentraciones suficientemente altas de pradofloxacin para mantener un volumen de aplicación adecuado incluso exacerbó los problemas descritos anteriormente. Además, era bastante difícil disolver cantidades suficientemente altas de pradofloxacin en primer lugar.

Por lo tanto, investigamos varios excipientes, tales como ácidos y antioxidantes, que se usan normalmente para las composiciones parenterales, así como diferentes parámetros, tal como el valor de pH, y las concentraciones de pradofloxacin y de los excipientes. En los experimentos iniciales de solubilidad descubrimos para nuestra sorpresa que, dependiendo de la elección de los ácidos, obteníamos concentraciones muy diferentes de pradofloxacin disuelto incluso al mismo valor de pH. Además,

algunos de los ácidos provocaron la formación de partículas en las composiciones mientras que otros no, aunque las formulaciones tenían el mismo valor de pH. También fue sorprendente que los antioxidantes bien conocidos no pudieran prevenir suficientemente la oxidación de la formulación y sólo un antioxidante de los antioxidantes mencionados en el presente documento condujo a composiciones suficientemente estables. En particular, la combinación de ácidos y antioxidantes, tal como el bisulfito de sodio, resultó ser más problemática de lo esperado, ya que se observaron productos secundarios.

II. Resultados experimentales

II.1 Solubilidad de pradofloxacino

Encontramos que pradofloxacino es poco soluble a valores de pH neutro. Algunos ácidos o bases dieron como resultado concentraciones crecientes de pradofloxacino disuelto con concentraciones crecientes de ácidos o bases. Por el contrario, para otros ácidos la solubilidad aumentó considerablemente dentro de un pequeño rango de pH, mientras que en otros rangos de pH la solubilidad fue más o menos constante a pesar de que las concentraciones de ácido iban en aumento. Curiosamente, la solubilidad de pradofloxacino fue muy diferente para los diversos ácidos y bases. Además, encontramos que algunas soluciones mostraron formación de partículas con el tiempo dependiendo de los ácidos que se usaron. Por lo tanto, no pudimos prever qué ácido o base conduciría a la solubilidad deseada de pradofloxacina, así como a una solución físicamente estable.

Esto se puede ilustrar con los ejemplos de ácido clorhídrico y ácido metanosulfónico:

La solubilidad de pradofloxacina utilizando **ácido clorhídrico** a un pH de 3,1 fue sólo del 2,2% (correspondiente a 2,2 g/100 ml de solución) y del 0,7% a un pH de 5,1. Por lo tanto, la solubilidad de pradofloxacina fue en general muy baja y aumentó ligeramente con concentraciones más altas de ácido clorhídrico.

Por el contrario, la solubilidad de pradofloxacina utilizando **ácido metanosulfónico** no aumentó con una concentración creciente de ácido en el rango de pH 3 a 4,5: la solubilidad fue estable en un rango de concentración de 38,5% a 39,0% entre un pH

de 3 y un pH de 4,5. A un pH de 5, la solubilidad cayó repentinamente a una concentración baja de 2,2%.

Después de determinar los perfiles de solubilidad-pH para varios ácidos y bases, investigamos más detalladamente la solubilidad y la estabilidad inicial de los ácidos que parecían ser adecuados para ajustar el pH de la formulación a un pH de 4. Los resultados se ilustran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ácido	Solubilidad (% = g/100 ml)
Ácido acético	44
Ácido cítrico	1
Glucono delta-lactona	24
Ácido clorhídrico	2
Ácido láctico	42
Ácido metanosulfónico	38
Ácido propiónico	36
Ácido fosfórico	12

La Tabla 1 evidencia que la solubilidad de pradofloxacin en una solución acuosa depende sorprendentemente de la elección del ácido para ajustar el pH de la solución a, por ejemplo, pH 4.

Aunque pradofloxacin se disolvió completamente en las soluciones acuosas con los ácidos mencionados anteriormente, se observó formación de partículas para algunos de estos ácidos con el tiempo. Por ejemplo, observamos que el uso de ácido cítrico y ácido clorhídrico inducía la formación de partículas aparentemente basadas en pradofloxacin cristalizado, razón por la cual el ácido cítrico y el ácido clorhídrico no eran adecuados para una formulación de pradofloxacin.

A continuación, mostramos nuestros resultados del estudio de estabilidad a un pH de 4,5 con una tolerabilidad fisiológica adecuada que realizamos con base en los experimentos de solubilidad anteriores. Presentamos los resultados que obtuvimos

usando glucono delta-lactona. En los experimentos iniciales, las formulaciones con glucono delta-lactona y un pH de 4 mostraron una concentración máxima de 24% de pradofloxacino, que está cerca y ligeramente por encima de la concentración deseada de pradofloxacina. Por lo tanto, este ácido era especialmente adecuado para estudiar adicionalmente el riesgo potencial de formación de partículas con la concentración deseada de pradofloxacino.

II.2 Estabilidad de las formulaciones de pradofloxacina

Probamos formulaciones acuosas que contenían trihidrato de pradofloxacina al 22,73%, varios antioxidantes y gluconolactona para ajustar el pH a 4,5. Como antioxidantes se utilizó ácido ascórbico, ascorbato de sodio, glutatión, ácido tartárico, ácido cítrico, tioglicerol y bisulfito de sodio en concentraciones de 0,15%. La concentración más alta de EDTA de sodio que pudo disolverse y que se utilizó fue 0,05%. Las soluciones se almacenaron a 5°C, 25, 40 y 60°C en oscuridad.

Las soluciones frescas tenían un color amarillo. El color cambiaba cuando se producían los procesos de oxidación. Por ejemplo, un color naranja o marrón indicaba la presencia de productos de degradación.

Ácido ascórbico, ascorbato de sodio, glutatión y EDTA de sodio

Observamos una decoloración de amarillo sobre naranja a marrón al almacenarse a diferentes temperaturas para el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y el glutatión utilizados en cantidades de 0,15%, y EDTA de sodio en una concentración de 0,05%. Como se mencionó anteriormente, dado que no se pudieron disolver cantidades más altas de EDTA de sodio en la formulación, la concentración más alta de EDTA de sodio que se pudo probar fue 0,05%.

Estos antioxidantes no eran adecuados para las formulaciones de pradofloxacina, debido a que las soluciones se volvían marrones muy rápidamente.



Figura 1: Soluciones con ácido ascórbico al 0,15% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.



Figura 2: Soluciones con ascorbato de sodio al 0,15% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.



Figura 3: Soluciones con 0,15% de glutación a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.



Figura 4: Soluciones con EDTA de sodio al 0,05% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.

Ácido tartárico

El **ácido tartárico** tampoco era un antioxidante adecuado, debido a que la formación de partículas se producía en unas pocas (aproximadamente 4) semanas a diferentes temperaturas de almacenamiento. La formación de partículas se observó a diferentes concentraciones de ácido tartárico, incluso cuando se utilizó en concentraciones inferiores al 0,15%.



Figura 5: Soluciones con ácido tartárico al 0,15% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.

Ácido cítrico, tioglicerol y bisulfito de sodio

En contraste con los antioxidantes probados anteriormente, la formulación con **ácido cítrico** y la formulación con **tioglicerol** no mostraron decoloración y mantuvieron el color amarillento típico de las soluciones de pradofloxacina.



Figura 6: Soluciones con ácido cítrico al 0,15% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.



Figura 7: Soluciones con tioglicerol al 0,15% a 5, 25, 40, 60°C después de 1 mes de almacenamiento.

Además, se realizaron pruebas analíticas de HPLC para confirmar los resultados positivos para las formulaciones con ácido cítrico o con tioglicerol, ya que no mostraron signos visibles de degradación (sin decoloración). No se observó degradación de pradofloxacina en los cromatogramas de HPLC de las formulaciones que utilizan ácido cítrico o tioglicerol como antioxidante.

Además, no se observó formación de partículas. Nos sorprendió obtener una formulación química y físicamente estable con ácido cítrico, ya que los experimentos de solubilidad anteriores con cantidades más altas de ácido cítrico, en comparación con la

cantidad de ácido cítrico como antioxidante, mostraron una tendencia a la cristalización de pradofloxacin.

Por lo tanto, el ácido cítrico y el tioglicerol eran adecuados para la composición de pradofloxacin.

El antioxidante **bisulfito de sodio** que se usó hasta ahora, así como en el documento de la técnica anterior US 20150080387 A1, tampoco mostró decoloración con *bajas* concentraciones de pradofloxacin. Sin embargo, en el análisis de HPLC descubrimos un producto secundario de pradofloxacin que fue causado por la descarboxilación de pradofloxacin. Finalmente encontramos que esto fue causado por el valor de pH ácido combinado con bisulfito de sodio.

Por lo tanto, fue una sorpresa que el bisulfito de sodio ya no fuera adecuado para una formulación de pradofloxacin, en particular con altas cantidades de pradofloxacin.

En conclusión, el ácido cítrico y el tioglicerol fueron los antioxidantes de los antioxidantes probados mencionados anteriormente que dieron como resultado formulaciones ácidas acuosas químicamente estables y físicamente estables de pradofloxacin que, en particular, no mostraron cambios de color ni formación de partículas. Los otros ácidos y antioxidantes probados no fueron adecuados para proporcionar formulaciones estables de pradofloxacin.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008677
Recibo: 22-67408
Fecha: 29/07/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 704057
CUS: 1576475428

Patente PCT
COMPOSICIÓN LÍQUIDA QUE CONTIENE PRADOFLOXACINA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000