

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

Expediente (Año-Exp) : **2019-NC2019/0008657**
Respuesta Oficio : **9818**
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:

- **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:



El señor examinador manifiesta que:

- *“Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras, concisas, ni están sustentadas en la descripción, dado que reclaman una composición que comprende “un agente potenciador de la viscosidad”, “un agente amortiguador del pH”, “uno o más agentes humectantes” y concentraciones de diclorhidrato de betahistina de “1 a 1000 mg/ml”, ..., comoquiera que la solicitud solo ilustra una composición que comprende el viscosante polivinil pirrolidona, el agente buffer de fosfato de sodio dibásico con fosfato de sodio monobásico, los humectantes glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol, y concentraciones de diclorhidrato de betahistina de 10, 50 y 200 mg/ml. (...)”*
- *“De la descripción se desprende que los humectantes: glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol son esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver, pero estos no se mencionan en la reivindicación 1. Se sugiere incluirlos en la reivindicación independiente 1.(...)”*

Con respecto a las concentraciones de diclorhidrato de betahistina, la reivindicación 1 modificada especifica que la composición comprende diclorhidrato de betahistina a una concentración de 10 mg/mL a 200 mg/mL.

Con respecto al agente amortiguador de pH, la página 24 de la Memoria Descriptiva explica cómo “el agente amortiguador ajusta el pH de la composición dentro de un intervalo adecuado para permitir la absorción rápida de la betahistina a través de la mucosa nasal y para minimizar la irritación” y las reivindicaciones ya especifican el pH como tal.

Finalmente, con respecto al agente mejorador de la viscosidad y al agente humectante, la reivindicación 1 enmendada especifica que la composición comprende un agente humectante, y el Solicitante proporciona los siguientes ejemplos adicionales:

Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de betahistina luego de la administración intranasal de cuatro formulaciones diferentes en perros Beagle.



Una formulación correspondía a la formulación ya ensayada en el Ejemplo 5 (VI), y tres formulaciones eran variantes de la misma, como se muestra en la Tabla 30:

Tabla 30 – Variantes de Formulación probadas en canes

	Concentración % (p/v)			
Formulación	V1	V2	V3	V4
Diclorhidrato de betahistina	10/20	10/20	10/20	10/20
Fosfato de sodio dibásico	0,0975	0,0975	0,0975	0,0975
Fosfato de sodio monobásico	0,5525	0,5525	0,5525	0,5525
EDTA	0,02	0,02	0,02	-
Glicerina	0,1	0,1	-	-
Propilenglicol	2	2	2	0,5
Polietilenglicol 400	3,75	-	-	-
Sucralosa	-	0,15	0,15	0,15
Cloruro de banzalconio	0,02	0,004	-	-
Metilparabeno	-	-	0,1	0,1
Polivinilpirrolidona	0,4	0,4	-	-
Hidroxipropilmetilvelulosa	-	-	0,1	0,1
10 M NaOH/HCl 10%	a pH 5,0	a pH 5,0	a pH 5,0	a pH 5,0

Las formulaciones se prepararon como se describe en el ejemplo 1. Se añadió sucralosa para enmascarar el sabor en las variantes 2 a 4, mientras que HPMC reemplazó a la PVP como **agente potenciador de la viscosidad** en las variantes 3 a 4, y el metilparabeno reemplazó al cloruro de benzalconio como conservante en las variantes 3 y 4. El metilparabeno fue pre-solubilizado al 0,25 % p/v en agua mezclando durante al menos 8 h a 50 °C y luego agregado a la solución amortiguadora. Se eliminó el polietilenglicol 400 en las Variantes 2-4 y la glicerina de las Variantes 3 y 4 con el



objetivo de simplificar la formulación. La viscosidad de las cuatro formulaciones (con betahistina al 20% p/v) estuvo entre 1,9 y 3,5 cps.

Las formulaciones se probaron con betahistina 10 y 20 % p/v en grupos de 5 canes machos y 5 hembras cada uno (para 20 o 40 mg por animal) con un período de lavado de dos días entre ellos. Es decir, los animales recibieron primero betahistina al 10 % y luego, después de un período de lavado de 2 días, betahistina al 20 %. El peso del can fue un promedio de alrededor de 7,3 kg y alrededor de 11,6 kg en el primer día de tratamiento para canes hembra y macho, respectivamente. Se recogieron muestras de sangre para la evaluación farmacocinética antes de la dosificación, luego 2, 5, 10, 20, 30 y 60 minutos después de la dosis y se colocaron en hielo hasta la preparación del plasma. Las muestras de plasma, dejadas en hielo, se prepararon mediante centrifugación a +4 °C y luego se almacenaron a <-70 °C hasta su envío para el bioanálisis. Las concentraciones plasmáticas de betahistina se determinaron usando los métodos analíticos descritos en el Ejemplo 5.

Las características farmacocinéticas de la betahistina fueron similares entre las cuatro formulaciones, como se muestra en las FIG. 13 (C_{max}) y 14 (AUC).

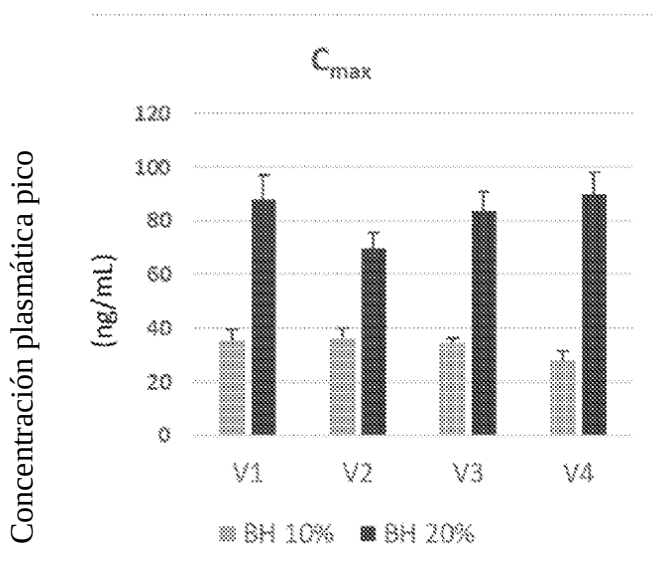


Fig. 13



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

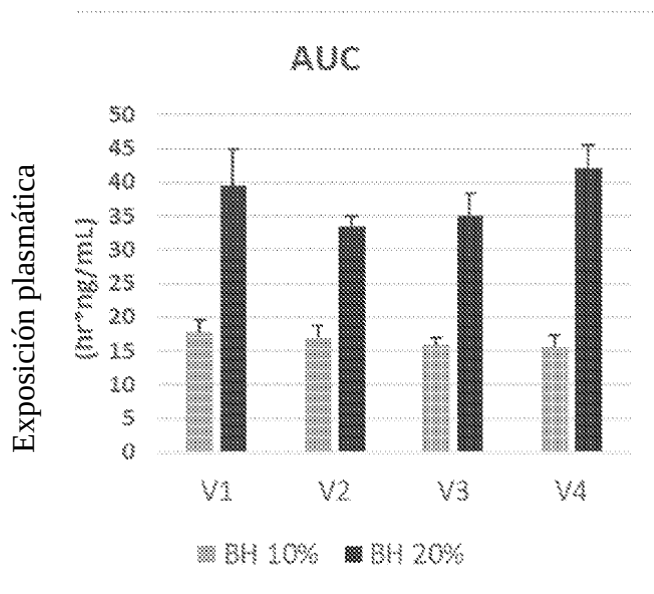


Fig. 14

Además, para evaluar el impacto potencial de la viscosidad en las características farmacocinéticas de las formulaciones de betahistina intranasal, la Variante 4 (betahistina al 10 % p/v) se probó más en canes con tres variaciones en el contenido de HPMC: Variante 4.0, (HPMC al 0,1 %; viscosidad= 2,5 cps) y Variantes 4.1 (HPMC 0,124 %; 3,4 cps) y 4.2 (HPMC 0,2 %; 5,5 cps). Las características farmacocinéticas de las tres formulaciones de viscosidad diferentes fueron similares: la $C_{m\acute{a}x}$ media fue de 35,0, 37,3 y 34,2 ng/ml y el AUC medio fue de 17,9, 19,7 y 17,1 h*ng/ml.

Estos ejemplos muestran que las características farmacocinéticas de las formulaciones de betahistina intranasal no se vieron significativamente afectadas por (i) el reemplazo del agente que aumenta la viscosidad (es decir, de PVP por HPMC; variantes 3 y 4) o (ii) la reducción o eliminación de humectantes (es decir, de propilenglicol o glicerina y PEG 400, respectivamente; variantes 3 y 4).



Por lo tanto, las reivindicaciones se restringen a una generalización razonable del tipo de compuestos que han sido probados, como exige el Examen.

En conclusión, las reivindicaciones son inventivas, claras, concisas y sustentadas por la descripción.

Con las aclaraciones y modificaciones 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:

- **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).

En el Examen de Patentabilidad, el Sr. Examinador alega las reivindicaciones carecen de actividad inventiva frente al documento **D2** (WO2009/143572; Anderson) en vista de **D1** (EP0397025; Passarotti).

Sin embargo, el Examen caracteriza erróneamente tanto a D2 como a D1.

Primero, con respecto a D2, el Examen señala (énfasis agregado):

*D2 ... divulga una composición farmacéutica de **gotas nasales que contienen una solución o suspensión de diclorhidrato de betahistina** (pág. 11, lín.*



10)(pág. 14, lín. 8) y **un agente amortiguador de pH** (pág. 12, lín. 18) para el tratamiento de disfunciones del tubo de Eustaquio (pág. 4, lín. 11 y 12).

D2 no revela en absoluto tal composición.

En la Página 11, líneas 10 a 14 (es decir, "línea 10") de D2 se lee:

"Las soluciones o suspensiones se pueden aplicar directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma de dosis única o multidosis. En el caso de un cuentagotas o una pipeta, esto puede lograrse administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión.(...)"

Esta descripción simplemente contempla las rutas de administración en general y no dice nada sobre el diclorhidrato de betahistina (y un agente amortiguador del pH), mucho menos con respecto a la cavidad nasal.

En la Página 14, líneas 8 a 17 de D2, se lee:

" (...) Antes de cada serie activa, se inyectaron 5 µl de diclorhidrato de betahistina de una solución de etanol de 8 mg/ml (de Solvay Pharma S. A.; Vasomotal) aplicados en una solo bolo (un total de 40 µg) en la bulla, y luego se lavaron a través de la trompa de Eustaquio (5 animales, Figura 4), se aplicaron en la nasofaringe (5 animales Figura 3) o se inyectaron 10 µl por vía peritoneal (5 animales Figura 5). Cinco animales fueron tratados con 5 µl de solución salina normal aplicada a la nasofaringe y en cinco animales se inyectaron 5 µl de solución salina normal en la bulla. Estos últimos sirvieron como control. Para cada grupo de cinco animales, los datos sin procesar primero se normalizaron con respecto a la última serie de control antes de las manipulaciones experimentales y se sometieron a una transformación de



arcoseno. Los resultados de control y experimentales para cada una de las mediciones se compararon mediante pruebas t no pareadas, con $\alpha = 0,05$.(...)"

Esta divulgación solo se refiere a una composición que, si bien comprende diclorhidrato de betahistina, está formulada para **administración oral** y no es apta para la administración intranasal (Vasomotal®), como lo demuestran **dos** declaraciones de expertos (aportadas con la respuesta al Examen anterior). D2 **no** revela en absoluto esta composición como "gotas nasales" como sugiere el Examen en la cita anterior y, en cambio, revela expresamente que esta composición fue "inyectada".

En la Página 12, líneas 12 a 20 de D2 se lee:

"(...)Debe entenderse que además de los ingredientes activos particularmente mencionados anteriormente, las composiciones tópicas de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir tales otros agentes como aglutinantes, edulcorantes, espesantes, aromatizantes, amortiguadores de pH, desintegrantes, recubridores, conservantes, lubricantes y/o retardadores de tiempo. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los sistemas de amortiguadores de pH se utilizan habitualmente para proporcionar valores de pH de un rango deseado e incluyen amortiguadores de ácido carboxílico, por ejemplo, acetato, citrato, lactato y succinato. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa,...(...)"

Esta divulgación indica expresamente que los "agentes amortiguadores" **no** están necesariamente incluidos, sino que son opcionales.

Por lo tanto, D2 **no** describe en absoluto una composición formulada como "gotas nasales" que comprenda "diclorhidrato de betahistina", y mucho menos en combinación con "un agente amortiguador del pH".

En segundo lugar, en cuanto a D1, el Examen establece:



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 ... enseña que la biodisponibilidad y toxicidad del diclorhidrato de betahistina y fumarato de betahistina son comparables (pág. 2, lín. 40)(pág. 3, lín. 23 a 25).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la glicerina como agente potenciador de la viscosidad, de la composición sugerida en D1 en la composición de D2,(...)”

Por lo tanto, el Examen sugiere que D1 divulga al diclorhidrato de betahistina y fumarato de betahistina como comparables (equivalentes).

D1 **no** divulga en absoluto al diclorhidrato de betahistina y fumarato de betahistina como equivalentes.

En la Página 2, líneas 39 a 40 de D1 se lee:

(...)”La Tabla 1 y la Tabla 2 muestran los resultados obtenidos, que prueban que, mientras que la toxicidad es sustancialmente la misma para las dos sales, el efecto sobre las erosiones gástricas mejora notablemente en el caso de la sal de fumarato.”

Esta divulgación indica expresamente que solo la "toxicidad" era comparable, mientras que "el efecto sobre las erosiones gástricas fue notablemente mejorado en el caso de la **sal de fumarato**" (énfasis añadido).

En la Página 3, líneas 23 a 27 de D1 se lee:

(...)”Una prueba de biodisponibilidad en ratas demuestra que el producto tiene sustancialmente la misma biodisponibilidad cuando se administra como diclorhidrato y como fumarato. El fármaco se adsorbe rápidamente y, en ambos casos, la curva plasmática presenta un pico a los 15 minutos de la administración. Las AUCs, en el tiempo de 0-3 horas, para fumarato de betahistina y diclorhidrato de betahistina no evidencian diferencias significativas (8,2 vs 7,6 h.µg/ml, respectivamente).”

Esta descripción claramente solo se refiere a la biodisponibilidad.

D1 enseña claramente que el diclorhidrato de betahistina y el fumarato de betahistina, aunque tienen algunas propiedades comparables, no son en absoluto equivalentes.



De hecho, D1 concluye expresamente en la página 2, líneas 26-28:

“En comparación con la base de betahistina o las sales conocidas hasta ahora, particularmente el diclorhidrato, las sales de la invención tienen características fisicoquímicas, toxicológicas y farmacocinéticas ventajosas, que hacen más simple y conveniente su uso y manejo”. (Subrayado para destacar)

Por lo tanto, el diclorhidrato de betahistina **no** es expresamente una sal de la invención de D1, sino un ejemplo comparativo que se muestra que tiene propiedades inferiores en comparación con las sales de la invención de D1, es decir, en comparación con el fumarato de betahistina.

Tercero, con respecto a la concentración declarada de diclorhidrato de betahistina, el Examen cita “(pág. 9, ln. 30) (pág. 11, ln. 10) (pág. 14, ln 8)” de D2 y “(pág. 8, ejemplo 14)” y “(p. 5, líneas 11-12)” de D1.

Ninguna de estas descripciones menciona una concentración de diclorhidrato de betahistina en una composición intranasal como la que se reivindica.

En la Página 9, líneas 29 a 31 de D2 se lee:

“En otra realización, una concentración eficaz de betahistina (calculada a partir de la base libre)/portador puede estar entre 0,1 y 50 mg/ml, por ejemplo, de 0,5 a 10 mg/ml, de 0,5 a 30 mg/ml, de 0,5 a 20 mg/ml , 0,5 a 15 mg/mL o 0,5 a 10 mg/mL.”

Esta divulgación se refiere claramente a una concentración de "betahistina" en general y no dice nada acerca de una concentración de "diclorhidrato de betahistina" específicamente, mucho menos en una composición intranasal como se reivindica.

La página 11, línea 10 a 14 de D2, como se muestra arriba, no dice nada sobre ninguna concentración, mucho menos sobre cualquier concentración de diclorhidrato de betahistina, y mucho menos en una composición intranasal como se reivindica.



La página 14, línea 8 a 17 de D2, como se muestra arriba, indica una concentración de diclorhidrato de betahistina, pero claramente lo hace solo para una composición formulada para **administración oral** e inadecuada para la administración intranasal (Vasomotal®).

De nuevo, D2 no describe una composición intranasal que comprenda diclorhidrato de betahistina, mucho menos en combinación con un agente amortiguador del pH, y por lo tanto no puede revelar una concentración de diclorhidrato de betahistina en dicha composición.

En la Página 8, ejemplo 14 de D1 se lee:

EJEMPLO 14

SOLUCIÓN PARA USO INTRANASAL.

100 ml de solución contienen:

Fumarato de betahistina	0,500 - 5,000 g
p-hidroxibenzoato de metilo	0,080 g
p-hidroxibenzoato de propilo	0,020 g
Glicerina	20.000 g
Agua depurada	c.s.p. a 100.000ml

Esta descripción se refiere claramente al fumarato de betahistina, no al diclorhidrato de betahistina.

En la Página 5, líneas 8 a 15 de D1 se lee:

“Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2, pero a partir de 13,62 g de betahistina y 14,614 g de ácido adípico, se obtienen 28 g de una sal en forma de aceite no cristizable.

Asimismo, se obtienen las siguientes sales en forma oleosa:

- maleato de betahistina
- adipato de betahistina
- citrato de betahistina



- pamoato de betahistina
- ftalato de betahistina”

Esta descripción se refiere claramente al maleato, adipato, citrato, pamoato y ftalato de betahistina, no al diclorhidrato de betahistina.

De nuevo, D1 muestra el diclorhidrato de betahistina como un ejemplo comparativo que tiene propiedades inferiores en comparación con, por ejemplo, el fumarato de betahistina y, por lo tanto, no puede enseñar una concentración de diclorhidrato de betahistina en una composición intranasal como se reivindica.

En resumen, el Examen está escogiendo y eligiendo incorrectamente entre D2 y D1 de una manera que **no** lo habría hecho un experto en el arte.

En el primer caso, los agonistas de histamina generalmente no se administraron por vía intranasal y en su lugar se administraron por vía oral. Además, se sabía específicamente que los pacientes toleraban mal la betahistina intranasal, como lo demuestra “Shelton & Eiser, Histamine receptors in the human nose, *Clin. Otolaryngol.*, 1994, 19, 45-49” (“Shelton”). Shelton descubrió que la betahistina intranasal causaba estornudos, picazón y rinorrea. Teniendo en cuenta a Shelton, el experto en la materia no consideraría tolerables las composiciones de betahistina intranasal y esperaría que una tolerabilidad tan deficiente tuviera un impacto significativo y adverso en la adherencia/cumplimiento del paciente, especialmente porque las composiciones que comprenden betahistina requieren una administración frecuente debido a la corta vida media de la betahistina. lo cual es especialmente relevante cuando la composición está destinada al tratamiento de una enfermedad a largo plazo. En vista de los efectos secundarios conocidos, y el hecho de que las composiciones de agonistas de histamina generalmente no se administraron por vía intranasal y en su lugar se administraron por vía oral, un experto en la materia no habría estado motivado para preparar



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

composiciones intranasales que contienen betahistina, y mucho menos que contienen diclorhidrato de betahistina como se reivindica en la presente solicitud.

Además, incluso si D2 revelara una composición intranasal que comprende diclorhidrato de betahistina y un agente amortiguador del pH tal como lo sostiene el Examen (D2, como se detalla anteriormente, no revela en absoluto tal composición), e incluso si D1 hubiera motivado a un experto en la materia “a incluir glicerina como agente potenciador de la viscosidad” en esa composición (inexistente) como afirma el Examen (que el Solicitante no concede), el experto en la materia **también habría utilizado fumarato de betahistina en lugar de clorhidrato de betahistina como se enseña expresamente en D1, especialmente porque D2 revela fumarato de betahistina (página 8, línea 15).**

Además, 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 expresamente (página 6, parte superior de la columna derecha; énfasis agregado):

Prácticamente, cualquier concentración por debajo de 50 µg/mL podría 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. (Negrilla para destacar)

Por tanto, el experto en la materia habría esperado que: (i) cualquier concentración por encima de 50 µg/ml sería perjudicial para el epitelio nasal; y (ii) la concentración declarada, que es al menos dos órdenes de magnitud por encima de 50 µg/mL, sería insegura.



Incluso si D2 revelara una composición intranasal que comprendiera diclorhidrato de betahistina y un agente amortiguador del pH tal como se sostiene en el Examen (D2, como se detalla anteriormente, no revela en absoluto dicha composición), incluso si D1 hubiera motivado a un experto en la materia “a incluir glicerina como un agente potenciador de la viscosidad” en esa composición (inexistente) como afirma el Examen (que el Solicitante no reconoce), e incluso si el experto en la materia lo hubiera hecho sin usar también fumarato de betahistina en lugar de clorhidrato de betahistina como enseña expresamente D1 (que el experto en la materia no lo habría hecho), el experto en la materia **no** habría utilizado la concentración reivindicada de diclorhidrato de betahistina.

Apartado 7 del Examen

Con respecto a la explicación previa del Solicitante de cómo el estado de la técnica, en su conjunto, se aparta de la composición reivindicada, en el Examen se establece que:

(...)... si bien en el documento D1 se enseña que el diclorhidrato de betahistina causa erosiones gástricas, el documento D2 por su parte divulga la administración de una solución de diclorhidrato de betahistina en la nasofaringe, por lo tanto, teniendo en cuenta las enseñanzas de D2 una persona con conocimiento técnico en la materia sí podría encontrar sugerencia para administrar el diclorhidrato de betahistina en la cavidad nasal y con ello considerar las enseñanzas de D1 para formular gotas intranasales de una sal de betahistina, tal como el diclorhidrato de betahistina”.

Sin embargo, como se explicó anteriormente, la nasofaringe es distinta de la cavidad nasal. Además, esto no aborda los hechos explicados anteriormente de que: (1) incluso si el experto en la materia hubiera modificado D2 como sostiene en el Examen (lo que no habría hecho), también habría usado fumarato de betahistina en lugar de diclorhidrato de betahistina como es enseñado expresamente por D1; y (2) incluso si el experto en la materia hubiera usado diclorhidrato de betahistina (lo que no habría hecho), lo habría usado en una concentración muy por debajo de la concentración declarada como sugirió 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

Con respecto a la explicación previa del Solicitante de cómo D2 no puede refutar las conclusiones experimentales del resto del estado de la técnica, el Examen establece que:

“... esta Oficina no asiste la razón al solicitante en su argumento según el cual D2 no involucra una composición de administración intranasal, ya que aunque la administración de la composición probada haya sido a través de la nasofaringe, a lo largo del capítulo descriptivo se menciona que la administración tópica de las composiciones es preferiblemente vía nasal (pág. 7, lín. 13), incluyendo dentro de estas, a las formulaciones intranasales (pág. 12, lín. 5).”

Sin embargo, como se explicó anteriormente, D2 no divulga formulaciones intranasales que comprendan diclorhidrato de betahistina (mucho menos en combinación con un agente amortiguador del pH), y mucho menos en la concentración reivindicada. Más bien, D2 simplemente inyectó, en la bulla de ratas, una composición formulada para **administración oral** e inadecuada para administración intranasal. Por lo tanto, aunque D2 generalmente menciona formulaciones intranasales, eso no puede refutar los resultados **experimentales** de cualquiera de D1, Shelton o Pilicheva, y mucho menos los de los tres juntos, es decir, todos los resultados experimentales en el estado de la técnica registrados. Un experto en la materia se habría alejado de la betahistina intranasal, particularmente del diclorhidrato de betahistina intranasal, e incluso más particularmente de una concentración de diclorhidrato de betahistina intranasal como se reivindica, y simplemente no habría ignorado todos los resultados experimentales en la técnica anterior de registro a favor de una divulgación amplia y genérica mediante una referencia que no ejemplifica la betahistina intranasal.

Con respecto a la explicación previa del Solicitante de que la administración intranasal de la presente invención proporciona, por ejemplo, efectos sistémicos, el Examen establece que:

(...) “la solicitud reclama múltiples viscosantes, amortiguadores de pH, humectantes y concentraciones de betahistina que no evidencian dichos efectos sistémicos, dado que concentraciones sistémicas de betahistina cuantificables y significativas, con un inicio

**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

rápido de acción y con una mayor biodisponibilidad solo se presentan en la composición ilustrada que comprende polivinilpirrolidona como viscosante, fosfato de sodio dibásico con fosfato de sodio monobásico como sistema buffer y glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol como humectantes (Ejemplo. 1); de hecho, tal y como lo menciona el solicitante, lo reclamado presenta un alcance amplio y genérico de una variedad de posibles composiciones de administración intranasal del diclorhidrato de betahistina, y como consecuencia de ello, no se atribuye un efecto técnico a la composición de la invención que comprende las múltiples opciones de componentes previamente mencionados”.

Sin embargo, **el Examen no proporciona ninguna evidencia, y mucho menos ninguna justificación, para respaldar la afirmación de que** *"concentraciones sistémicas de betahistina cuantificables y significativas, con un inicio rápido de acción y con una mayor biodisponibilidad solo se presentan en la composición ilustrada que comprende polivinil pirrolidona como viscosante, fosfato de sodio dibásico con fosfato de sodio monobásico como sistema buffer y glicerina, polietilenglicol 400 y propilenglicol como humectantes (Ejemplo. 1)".*

Por lo tanto, la conclusión del Examen de que *"la solicitud reclama múltiples viscosantes, amortiguadores de pH, humectantes y concentraciones de betahistina que no evidencian dichos efectos sistémicos"* es completamente infundada e incorrecta.

No obstante, el Solicitante:

- (1) aprecia el reconocimiento del Examen de que *"a composición de la invención presenta efectos sistémicos, los cuales no habrían sido previstos fácilmente según lo divulgado en D2"* y la sugerencia posterior de *"restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados"*; y
- (2) ha modificado la reivindicación 1 y proporciona ejemplos adicionales, como se detalló en párrafos precedentes y más explícitamente con el sustente de claridad



plateando en las reivindicaciones, de modo que se puedan retirar los rechazos plateados por el señor examinador.

De acuerdo con las correcciones presentadas y las aclaraciones citadas, la presente solicitud de patente de invención cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos en el Art. 14 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N, en el sentido de Novedad, Nivel inventivo y Aplicación Industrial, solicito dar por subsanado dicho examen y ordenar lo pertinente con el fin que el expediente en mención siga su curso normal.

ANEXOS

- Reivindicaciones corregidas

Confirmamos a su despacho que en la fecha se han pagado las tasas por las modificaciones 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.

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,



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](https://www.instagram.com/tmtamayo)
- www.tmtamayo.com