

Señora Directora

DIRECCION 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 TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 No. **13543**, notificado el 31 de agosto de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **1** reivindicación, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 2 y 3; y
- en la Reivindicación 1 se limita la concentración del ingrediente N-acetilcisteína (NAC) a "*8 mg/ml*" y el rango de la concentración de colistina a "*2 a 8 µg/ml*", lo cual encuentra soporte en los Ejemplos 1 y 2 del Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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.

Carrera 4 No. 72A - 35 Edificio Siski - Código Postal 110221 - Bogotá, Colombia
Teléfono: +57 60-1 347 3611 - Fax: +57 60-1 211 8650

II. ARTE PREVIO

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 27 de febrero de 2017.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2012080700	<i>"A composition comprising an antibiotic and a dispersant or an anti-adhesive agent"</i>	21 de junio de 2012
D2	<i>Hindler, J. A., & Humphries, Journal of clinical microbiology</i>	<i>"Colistin MIC variability by method for contemporary clinical isolates of multidrug-resistant Gram-negative bacilli"</i>	13 de marzo de 2013

III. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que la composición farmacéutica sinérgica que se reclama podría derivarse supuestamente de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, el Examinador afirma que no existe un efecto técnico asociado a las diferencias entre la presente invención y D1, las cuales radican en la concentración efectiva del antibiótico, pues considera que D1 ya da a conocer el efecto sinérgico de la asociación entre colistina y N-acetilcisteína.

Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención definida en la nueva Reivindicación 1.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención se ha limitado a una composición farmacéutica sinérgica que contiene N-acetilcisteína (NAC) y colistina, en donde la NAC se encuentra en una concentración específica de 8 mg/ml y la colistina se encuentra comprendida un rango de entre 2 y 8 µg/ml.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada por la presente invención, me permito referirme a D1, el cual si bien divulga composiciones que comprenden NAC y colistina, no proporciona ninguna sugerencia o motivación frente a la concentración específica de NAC o

el rango particular en el que la colistina debe ser incorporada en dicha composición para exhibir los efectos técnicos demostrados a lo largo del Capítulo Descriptivo. Particularmente, considero que la divulgación en D1 de los valores la concentración inhibitoria fraccional (CIF) sobre la interacción de dichos componentes no representa una motivación suficiente para deducir de manera obvia y evidente TODAS las características estructurales esenciales que definen la composición reclamada, a saber, ingredientes y cantidades particulares de los mismos.

En este sentido, me permito resaltar que el Examinador parece basar su análisis en una búsqueda sesgada de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. Lo anterior, se hace evidente al considerar que el Examinador cita el siguiente fragmento de D1 para argumentar que la persona medianamente versada en la materia encontraría sugerencias en dicho documento para anticipar la concentración de NAC:

“1.9 Determination of the Mucolytic Activity

The mucolytic activity of cysteamine was compared to other mucolytic agents such as N-acetylcysteine (Mucomyst®), DNase I (Dornase Alfa®), alginate lyase and cysteamine hydrochloride by measuring the viscosity of a mucin solution following treatment. The mucin of porcine stomach (Sigma-Aldrich, Gillingham, UK) was prepared in sterile purified water at 20% (w/v). The mucolytic agents were prepared at 10 mg/ml in 20% (w/v) mucin solution. The velocity of the mucin was measured following approximately 5 minutes exposure to the mucolytic agents.”

En dicho fragmento, el Examinador pasa por alto que la concentración de NAC de 10 mg/ml divulgada en D1, se refiere a una prueba *in vitro* en la que se mide la disminución de la viscosidad de una solución al 20% de mucina (porcina) en presencia de “agentes mucolíticos” (en general). En este caso, la disminución de la viscosidad es un efecto que no tiene ninguna relación con la propiedad de letalidad que exhibe la composición recamada en la presente solicitud. Además, se logra cuando se usa NAC sola e *in vitro*, lo cual sugiere condiciones bastante diferentes.

Por lo anterior, la concentración de NAC divulgada en D1 no representa un punto de partida obvio que sugiera la concentración de NAC reclamada en la Reivindicación 1, tal y como lo afirma el Examinador en el mencionado Oficio 13543, y mucho menos representa algún indicio

que sugiera la concentración de NAC en combinación con colistina en las concentraciones específicas reclamadas en la Reivindicación 1.

En vista de lo anterior, es claro entonces que D1 no sugeriría a la persona medianamente versada en la materia ni la concentración de NAC a utilizar *in vivo*, ni la concentración a la que se observa la sinergia entre NAC y colistina. Incluso, si el Examinador supusiera que la persona del oficio medianamente versada en la materia encontraría una sugerencia en D2 para hallar la concentración de colistina, las divulgaciones de dicho documento no tienen nada que ver con las concentraciones a las que se logra la sinergia, tal y como se reclama en la Reivindicación 1 ahora modificada. 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 de manera individual, no en combinación con NAC, por lo que no pueden sugerir la combinación actual de la concentración de NAC y colistina.

Además, aun cuando el Examinador insiste en que los valores de CIF que se muestran en D1 demuestran sinergismo entre colistina y NAC; en lo cual reitero, difiero respetuosamente pues D1 no proporciona ninguna referencia específica sobre un efecto sinérgico producto de la combinación de NAC y colistina, sino más bien sugiere un efecto aditivo, lo cual en la práctica es bastante diferente de un efecto sinérgico y de hecho, significa una simple agregación de componentes que proporciona la suma de los efectos logrados por cada ingrediente activo cuando se administra de manera individual; D1 o su combinación con D2, no sugieren de ninguna manera una combinación de NAC y colistina en las concentraciones particulares que muestran actividad sinérgica.

De hecho, la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 concluiría que la combinación de colistina y NAC no proporciona ninguna ventaja sobre una sola administración de NAC y colistina de manera individual, en *Pseudomonas*, más aún, teniendo en cuenta los resultados demostrados en la Tabla 1 de D1 para los índices de CIF, en donde es evidente que la combinación de NAC y colistina (Col) no proporcionó actividad definida como sinérgica sobre ciertas cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, pero sí efecto aditivo. Por lo tanto, considero que la conclusión a la que llega el Examinador frente a la supuesta sugerencia de D1 de la sinergia entre la colistina y la NAC es incorrecta y obedece a una lectura sesgada de las enseñanzas de D1.

Finalmente, me permito resaltar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP), uno de los indicios claves para el reconocimiento de la actividad inventiva de una solicitud de

patente radica en que la materia reclamada tenga características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o presente un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo. En este caso, ambos requisitos se tienen por cumplidos, pues la estructura de la composición farmacéutica aquí reclamada; entendida como un conjunto de ingredientes y sus cantidades particulares, no se encuentra sugerida de manera obvia y evidente a partir del arte previo que cita el Examinador. Además, en relación con los efectos técnicos inesperados que exhibe la composición de la presente invención cabe señalar el efecto que se muestra en las Figuras 1 a 3 del Capítulo Descriptivo, en donde se demuestra que es posible reducir 4 veces (de 8 a 2 µg/ml) la concentración de colistina logrando el mismo efecto de eliminación de bacterias, lo cual representa un resultado importante y es un indicio claro de un efecto técnico mejorado e impredecible del arte previo.

Además, 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), demostrando así 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.

Así las cosas, nada en el arte previo habría motivado a la persona normalmente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues las composiciones y las ventajas asociadas a sus características estructurales esenciales no pudieron haber sido predichas con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona normalmente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichas composiciones.

En conclusión, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona normalmente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de

tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, la presente invención reviste de nivel inventivo.

IV. PETICIÓN

1. Considerando que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de 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 1 reivindicación;
2. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16844-0841-0006-3
ANR\ANR\ID-309585\WPC16844
No. M-2022-309585\ANR