

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

REF: Expediente No. **NC2021/0010326**, solicitud de patente de invención a favor de **LABORATORIOS SALVAT, S.A.** Título: **UNA UNIDAD DE ENVASADO DE DOSIS ÚNICA QUE ES UN ENVASE DE SOPLADO, LLENADO Y SELLADO (BLOW-FILL-SEAL, BFS) QUE COMPRENDE UNA COMPOSICIÓN LÍQUIDA ESTÉRIL FARMACÉUTICA O VETERINARIA EN SOLUCIÓN, DONDE: LA COMPOSICIÓN COMPRENDE UNA CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA DE CLOTRIMAZOL O UNA SAL FARMACÉUTICA O VETERINARIAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, JUNTO CON UNO O MÁS EXCIPIENTES O VEHÍCULOS FARMACÉUTICA O VETERINARIAMENTE ACEPTABLES**

**RESPUESTA A EXAMEN DE
FONDO**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 14437 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 28 de agosto de 2023.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Capítulo Reivindicatorio

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- La reivindicación 1 ha sido modificada para mencionar que el envase de soplado, llenado y sellado tiene un volumen desde 0,05 hasta 8 mL. Asimismo, en el literal a) allí mencionado ahora se establece: “un agente solubilizante que es polietilenglicol, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol es desde 0,1 hasta 5% en peso con respecto al volumen total de la composición”. La referencia en el literal b) a “*el envase tiene un volumen desde 0,05 hasta 8 mL*”, con la condición de que, ha sido eliminado. Estas modificaciones tienen base en las reivindicaciones originales 2 y 5, respectivamente.
- Las reivindicaciones 2-5 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, la numeración y dependencia de las reivindicaciones ha sido modificada de conformidad.

- La reivindicación 6 (nueva reivindicación 2 debido al cambio de numeración), ha sido modificada, y ahora menciona *“donde el polietilenglicol de la composición comprendida en el envase”*.
- La reivindicación 9 (nueva reivindicación 5 debido al cambio de numeración) ha sido modificada y ahora menciona *“donde el contenido de agua de la composición comprendida en el envase”*.
- La reivindicación 10 (nueva reivindicación 6 debido al cambio de numeración) ha sido modificada y ahora menciona características adicionales a la unidad de envasado de dosis única establecidas en los literales a) y b). Esta reformulación se realizó con el propósito no sólo de adicionar características adicionales a la materia reclamada, sino también con el fin de resaltar que la misma corresponde a una reivindicación independiente, ya que su dependencia previa a las reivindicaciones 1-9 ha sido eliminada.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente. Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486.

2. Título

Con relación al título de la solicitud, me permito señalar que, siguiendo la sugerencia del Examinador, el título ha sido modificado de la siguiente forma:

“UNA UNIDAD DE ENVASADO DE DOSIS ÚNICA QUE ES UN ENVASE DE SOPLADO, LLENADO Y SELLADO (BLOW-FILL-SEAL, BFS) QUE COMPRENDE UNA COMPOSICIÓN LÍQUIDA ESTÉRIL FARMACÉUTICA O VETERINARIA EN SOLUCIÓN, DONDE: LA COMPOSICIÓN COMPRENDE UNA CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFECTIVA DE CLOTRIMAZOL O UNA SAL FARMACÉUTICA O VETERINARIAMENTE ACEPTABLE DEL MISMO, JUNTO CON UNO O MÁS EXCIPIENTES O VEHÍCULOS FARMACÉUTICA O VETERINARIAMENTE ACEPTABLES”

Así las cosas, me permito manifestar que el mismo refleja claramente el objeto descrito por la solicitud y más aún el concepto inventivo total reclamado por el Solicitante. Además, es claro que el título de la invención se encuentra relacionado con el campo industrial de la solicitud y presenta pleno sustento en el Capítulo Descriptivo. Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

3. Claridad de las Reivindicaciones

i) El Examinador manifiesta que las reivindicaciones 1 a 9 no son claras, ya que en ella se entremezclan conceptos diferentes de productos que se pretenden proteger. Por una parte, se pretende reclamar una unidad de envasado (BFS) que además de las características técnicas propias del envase primario, se pretende caracterizar por el contenido de la misma. Por otra parte, al revisar las reivindicaciones dependientes 2 a 9 se observa que se pretenden reclamar características que no son complementarias de la unidad de envasado, sino de la composición farmacéutica o veterinaria que está contenida en la reivindicación 1. Sumado a lo anterior, la materia reclamada en las reivindicaciones

10 a 15 corresponde a características de un envase secundario, que no necesariamente complementan ni la composición farmacéutica ni la unidad de envase de las reivindicaciones 1 a 9. Se sugiere replantear la forma en que se encuentra caracterizada la materia que se pretende proteger, realizando una aproximación correcta y adecuada del objeto de la invención.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar que tal y como se explica en la memoria de la presente solicitud, al intentar preparar unidades de envasado de dosis única de una solución de clotrimazol por la tecnología BFS convencional (que incluye esterilización con vapor a presión y posterior secado con aire estéril de los conductos antes de las etapas de extrusión del polímero, moldeo, rellenado, sellado y desmoldeado), los inventores observaron un aumento significativo de las impurezas relacionadas con clotrimazol. Esta degradación era completamente inesperada teniendo en cuenta que no se habían encontrado problemas de estabilidad en los envases multidosis fabricados con los mismos materiales poliméricos y que contenían una composición líquida de clotrimazol con exactamente los mismos excipientes.

Después de llevar a cabo un programa de desarrollo destinado a resolver los problemas de estabilidad en estos envases, los inventores de esta invención finalmente fueron capaces de encontrar que, controlando el contenido de agua de la composición en el interior del envase de dosis única hasta un determinado nivel máximo, la composición era estable durante el almacenamiento y presentaba menos impurezas. Si bien es verdad que la identificación de ese problema en el proceso de fabricación y su posterior modificación fueron claves para poder llegar a obtener una composición estéril de clotrimazol estable con la tecnología BFS, hay que tener presente que la contribución de los inventores mediante la presente invención no se limita únicamente a proporcionar un envase o una composición de clotrimazol por separado sino que por primera vez permite proporcionar un nuevo producto ventajoso: una solución estéril de clotrimazol monodosis que es estable durante el almacenamiento. Por tanto, la invención se basa en los dos aspectos conjuntamente.

De todas formas y como complemento a lo anterior, en respuesta a la objeción emitida por ese Despacho, se ha adaptado la redacción de la reivindicación 1 para intentar separar las características del envase en el preámbulo y las de la composición en la parte caracterizadora de la reivindicación. Adicionalmente, las reivindicaciones 2-5 han sido eliminadas y las antiguas reivindicaciones 6-9 han sido modificadas de igual forma de conformidad con los cambios efectuados en la reivindicación independiente. Por consiguiente, al considerar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta cumple con los lineamientos de la Decisión 486 de 2000, respetuosamente solicito a ese Despacho analizar el pliego de reivindicaciones aquí adjunto y retirar las objeciones al respecto.

ii) El Examinador señala que las reivindicaciones 2 a 9 no son claras porque no contienen características técnicas de la unidad de envasado sino de una composición farmacéutica, sin embargo, en el preámbulo se señala que se trata de una unidad de envasado. Se sugiere delimitar correctamente el pliego reivindicatorio.

En respuesta a lo anterior, nuevamente me permito manifestar que las reivindicaciones 2-5 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, las objeciones al respecto han sido superadas.

Por otro lado, con respecto a las reivindicaciones 6-9 (nuevas reivindicaciones 2-5 debido al cambio de numeración), me permito enfatizar que éstas se dirigen a la unidad de envasado de dosis única establecida en la reivindicación independiente 1. Concretamente, estas reivindicaciones enuncian características específicas e importantes del producto reclamado, tales como: i) definición del polietilenglicol de la composición, ii) material del envase de soplado, llenado y sellado, iii), la característica de que dicha unidad de envasado es estéril, iv) contenido de agua de la composición comprendida en el envase.

Por lo tanto, es más que claro que la materia de estas reivindicaciones pretende caracterizar de forma más precisa el envase reclamado que a su vez comprende una composición líquida farmacéutica. Así, nuevamente, me permito recordar al Examinador, que hay que tener presente que la contribución de los inventores mediante la presente invención no se limita únicamente a proporcionar un envase o una composición de clotrimazol por separado, sino que por primera vez permite proporcionar un nuevo producto ventajoso: una solución estéril de clotrimazol monodosis que es estable durante el almacenamiento. Por tanto, la invención se basa en los dos aspectos conjuntamente.

Así las cosas, al considerar que las reivindicaciones son claras y concisas, atentamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto.

iii) Con respecto a las reivindicaciones 10-15, me permito señalar que el Examinador manifiesta que no son claras porque se presentan como dependientes de las reivindicaciones 1 a 9, pero tal como se señaló anteriormente, las reivindicaciones 1 a 9 aparentemente se encuentran dirigidas hacia la composición farmacéutica o veterinaria y por tanto el concepto de caracterizar un envase secundario por los componentes de la formulación es ambiguo, impreciso y presenta una contradicción en el objeto pretendido. Se sugiere delimitar correctamente el objeto de interés.

En respuesta a lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que reivindicación 6 (antigua reivindicación 10 debido al cambio de numeración) ha sido modificada y ahora corresponde a una reivindicación independiente dirigida al envase secundario que comprende una o más unidades de envasado de dosis única y sus características pertinentes. Así las cosas, me permito señalar que según la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad establece que, una reivindicación independiente es la que contiene todas las características esenciales de la invención y es autosuficiente, y por lo tanto, al considerar las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones aquí adjuntas, las reivindicaciones 6-11 (previamente 10-15) cumplen con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho retirar las objeciones al respecto, y aceptar y analizar la materia reclamada modificada.

4. Nivel inventivo

i) Con referencia al nivel inventivo de la solicitud, me permito señalar que contrario a los señalamientos del Examinador, ni D1 ni D2 podrían afectar el nivel inventivo de la solicitud, ya que las enseñanzas de estos documentos difieren notablemente de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial de respuesta.

ii) Para dar respuesta a las objeciones a este respecto, me permito señalar que como se explica en la memoria de la solicitud (ver página 6, líneas 11-18), la presente invención se basa en el hecho de que al intentar preparar formulaciones monodosis de pequeño volumen de una solución de clotrimazol utilizando la tecnología BFS estándar, los

inventores se encontraron inesperadamente con un problema de falta de estabilidad, en particular, observaron un aumento significativo de dos impurezas derivadas de la degradación del clotrimazol: imidazol y (2-clorofenil)difenilmetanol.

Este problema surgió de una manera totalmente inesperada para los inventores, ya que los envases multidosis fabricados con los mismos materiales poliméricos y que contenían la misma formulación (es decir, solución de clotrimazol en polietilenglicol como excipiente, como el descrito en D2) no proporcionaron ningún problema de estabilidad. Tras analizar todas las etapas del proceso y realizar numerosas pruebas, los inventores descubrieron que la inestabilidad estaba probablemente causada por la etapa de esterilización por vapor en el proceso BFS, en la cual se esteriliza el conducto de la máquina BFS a través del cual tiene que circular la composición para llenar los envases, con el fin de eliminar cualquier posible fuente de contaminación microbiana. Una vez más, esto sorprendió a los inventores porque en el mercado existen productos de clotrimazol basados en emulsiones acuosas. En consecuencia, es evidente que el clotrimazol no es por sí mismo inestable al agua.

Así pues, los inventores de la presente invención descubrieron que era posible preparar una unidad de envasado de dosis única de tipo BFS de una composición líquida estéril de clotrimazol estable cuando el contenido de agua residual en la formulación se controlaba por debajo de ciertos valores (bajos). En otras palabras, la presente invención **se basa en haber identificado un problema técnico desconocido hasta la fecha de prioridad de la presente solicitud: la inestabilidad de una composición de clotrimazol contenida en un envase monodosis con un volumen de 0,05 a 8 mL cuando se obtiene por BFS donde la máquina ha sido esterilizada por esterilización al vapor.** Entonces, el problema a resolver por la presente invención se dirige a proporcionar una unidad de envasado de dosis única de tipo BFS que sea estéril y estable en el tiempo.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que la solicitud tal como fue presentada incluye datos experimentales de estabilidad que comparan la estabilidad de dos composiciones según la reivindicación 1 con la estabilidad de una formulación BFS monodosis comparativa con mayor contenido de agua (no incluidas en la reivindicación 1):

– **Ejemplo 1** - Solución de clotrimazol envasada en BFS de dosis única en PEG (contenido de agua 1,2%) - datos de estabilidad en la tabla 1.

– **Ejemplo 2**- Solución monodosis de clotrimazol envasada en PEG (contenido de agua 0,8%, contenido de oxígeno <10%) - datos de estabilidad en la tabla 2.

– **Ejemplo comparativo 1**- Solución de clotrimazol envasada en BFS de dosis única en PEG (contenido de agua 5,2% (lote F1 SVT12), y 5,6% (lote F1 SVT13) - datos de estabilidad en las tablas 3 y 4.

Como puede observarse en las tablas mencionadas, cuando no se controló el contenido de agua a un valor igual o inferior al 4%, **se observó una degradación significativa de clotrimazol y un aumento de impurezas más allá de los niveles aceptables (véanse las tablas 3 y 4).** Por el contrario, en **las soluciones con un contenido de agua del 1,2% o el 0,8% (véanse las tablas 1 y 2), la estabilidad cumplió con las especificaciones del producto.** Adicionalmente, el solicitante aporta junto a esta respuesta **datos experimentales adicionales que muestran los resultados de estabilidad de soluciones de clotrimazol en envases monodosis preparadas por tecnología BFS con un contenido de agua superior a los de los ejemplos 1 y 2 pero dentro de los valores definidos en la reivindicación 1, en particular 1,7%, 2,7%, 3,8% y 4,0% (peso/peso).**

Tal como puede observarse también estas 4 composiciones demostraron ser estables y cumplieron con las especificaciones de producto.

En conclusión, los datos experimentales incluidos en la solicitud original y los datos adicionales aportados en esta respuesta permiten concluir que el efecto técnico inesperado se produce en todo el rango reivindicado que es un contenido de agua igual o inferior a un 4% en peso.

Así, al respecto de los datos experimentales, ese Despacho indica que no es posible observar el efecto técnico sorprendente o superior asociado a la unidad de envase, puesto que las pruebas están dirigidas en todo momento hacia la composición farmacéutica o veterinaria que está contenida en ella y por esto no es posible atribuir un efecto técnico en sí a la unidad de envase. Nuevamente, como se ha indicado anteriormente, **la invención se basa en el control de la cantidad de agua contenida en el envase que contiene la composición de clotrimazol que resulta de la esterilización de la máquina de BFS con vapor**. Por tanto, al valorar la actividad inventiva, ésta no puede valorarse al envase por separado y más aún cuando la composición y la cantidad de agua son también características del envase definido en la reivindicación 1.

Además, según lo consignado en los lineamientos internacionales de estudios de estabilidad de medicamentos, la estabilidad debe realizarse con la composición incluida en su envase (producto asociado a la unidad de envase). Así las cosas, no es posible llevar a cabo el estudio por un lado del envase y por otro lado de la composición como lo pretende el Examinador, ya que eso infringiría la normativa internacional.

En este sentido, los datos obtenidos muestran que cuando la unidad de envase se fabrica sin la precaución de limitar el agua, la estabilidad del medicamento es inaceptable; por tanto, si se pretende obtener este tipo de forma farmacéutica monodosis que permite administrar de forma limpia y precisa el medicamento, es necesario e indispensable controlar el contenido en agua.

Análisis de la actividad inventiva partiendo desde el documento D1

Continuando con el análisis efectuado por parte del ese Despacho, el Examinador indica que la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y D1 consiste en que el clotrimazol es el único principio activo de la composición. Si bien es cierto que existe esta diferencia, me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que además el envase de la reivindicación 1 presenta otras cuatro diferencias adicionales. Así, la reivindicación 1 se diferencia de D1 en que:

- i) el envase es un recipiente BFS (es decir, un recipiente fabricado mediante tecnología BFS),
- ii) la composición comprendida en el envase es estéril,
- iii) la composición tiene un contenido máximo de agua,
- iv) la composición líquida es una solución en la que el agente solubilizante es polietilenglicol,
- v) el único ingrediente activo de la composición es el clotrimazol.

De esta manera, el control del contenido del agua residual que se origina durante la esterilización por vapor de la máquina BFS, a valores bajos, tiene el efecto de proporcionar un producto estable. Por lo tanto, el problema a resolver por la presente invención puede

verse en *¿Cómo obtener una composición de clotrimazol envasada en un envase de dosis única que sea estéril y al mismo tiempo mantenga la estabilidad durante el almacenamiento del producto?*. La respuesta a dicho cuestionamiento resulta en solución proporcionada mediante el producto definido en la reivindicación 1, tal como se ha demostrado mediante datos experimentales.

Como se describe en la presente solicitud, la tecnología de soplado, llenado y sellado (blow-fill-seal, BFS) es ampliamente considerada hoy en día como la forma preferida de procesamiento aséptico de composiciones de fármaco por varias agencias reguladoras de medicamentos, entre las que se incluye la FDA. La técnica de BFS, que es un proceso continuo sin intervención humana en un área cerrada estéril en el interior de una máquina, incluye las etapas de "formar" el envase que ha de contener la composición farmacéutica estéril (p. ej., soplando en un molde), "llenarlo" con la composición farmacéutica y "sellarlo". Por tanto, esta tecnología puede usarse para fabricar asépticamente formulaciones farmacéuticas líquidas estériles.

Considerando lo anterior, **D1 no describe la tecnología BFS, ni la esterilización por vapor de la zona de contacto entre el producto y la máquina BFS con el fin de evitar cualquier posible contaminación microbiológica de la composición preparada mediante este proceso.** De hecho, D1 menciona tubos esterilizables hechos de polipropileno (párrafo [0093]) pero en cualquier caso, a diferencia de la composición comprendida en el envase de la reivindicación 1, **D1 no describe si la composición contenida en el envase es o no estéril, ya que la descripción guarda silencio sobre este aspecto.** Es más, teniendo en cuenta las condiciones de fabricación descritas en los ejemplos de D1, **un experto en la materia entendería que la composición no es estéril, ya que no están indicadas operaciones asépticas ni ningún procedimiento para retirar o destruir la carga microbiológica de la composición.**

De hecho, como se puede ver en los ejemplos de D1, este documento no se centra en soluciones, sino que se centra **en suspensiones oleosas**. No hay ni un solo ejemplo en D1 que ilustre una solución y todavía menos una solución de clotrimazol en polietilenglicol. Las enseñanzas de D1 indican claramente que las composiciones de base oleosa son las preferidas. Además, el polietilenglicol se define en D1 como base acuosa (ver párrafo [0073]). Así, un experto en la materia partiendo de D1 se hubiera centrado en suspensiones oleosas en vez de soluciones y no estaría motivado a usar una solución de clotrimazol en polietilenglicol. Las suspensiones oleosas, obviamente, no contienen agua. Por esta razón, **es evidente que los inventores de D1 no previeron que el agua pudiera causar inestabilidad.**

En este orden de ideas, D1 no describe ni sugiere ninguna restricción en el contenido de agua en la formulación. Todo lo contrario: D1 no sólo indica que el agua es una posible base líquida para la composición, sino que incluso puede ser el componente principal de la formulación en una cantidad superior al 94% (D1, párrafos [0075], [0088]).

Adicionalmente, D1 no investiga la estabilidad de las composiciones ni proporciona ningún dato de estabilidad. Las enseñanzas de D1 recomiendan el uso de ácidos para estabilizar la composición (párrafo [0091]) y aporta varios ejemplos en los que incluye ácido sórbico (ejemplos 4,10,11,12 y 13). Así, siguiendo las enseñanzas de D1 y con el fin de tener una composición estable un experto en la materia estaría motivado a incluir esos ácidos estabilizantes, lo cual es completamente distinto al alcance de la presente solicitud.

En conclusión, por todas las razones mencionadas anteriormente, la reivindicación 1 es inventiva frente a D1.

Análisis de la actividad inventiva partiendo desde el documento D2

Por otro lado, incluso si las enseñanzas de D2 se combinaran con las de D1, un experto no llegaría a la solución descrita en la reivindicación 1. Entre otras razones, simplemente por el hecho que **D2 tampoco describe una unidad de envasado de dosis única que es un envase obtenido por técnica de soplado, llenado y sellado (blow-fill-seal, BFS)**. De hecho, el documento D2 corresponde al Resumen de características del producto de Canesten y describe una solución no estéril de clotrimazol al 1% en PEG400 envasada en un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) de 20 mL con cuentagotas y tapón de rosca.

Así, ese Despacho indica, que teniendo en cuenta los datos incluidos en la solicitud de patente, la composición del documento D2 es la que produjo la menor cantidad de impurezas relacionadas con clotrimazol y que no se demuestra que el producto de la presente invención de mejores resultados que los obtenidos en el estado de la técnica.

En respuesta a lo anterior, me permito señalar respetuosamente, que el análisis de la actividad inventiva realizado por el Examinador es incorrecto ya que la composición del ejemplo comparativo 2 de D2, es una multidosis no estéril que no ha sido preparada mediante tecnología BFS.

Como se ha indicado previamente, el problema al que se enfrentaron los inventores fue *¿Cómo obtener un producto farmacéutico estéril y estable en el tiempo cuando esta composición se tenía que envasar en un recipiente de pequeño volumen, destinado a una sola administración, y preparado mediante tecnología BFS?*. Es evidente que este problema no afecta a los productos que no han sido preparados por esta tecnología y además no son estériles. Por tanto, **no tiene sentido comparar la estabilidad de las composiciones estériles según la reivindicación 1 y la composición según D2 porque D2 no ha sido preparada mediante esta tecnología y, por lo tanto, el problema de inestabilidad causado por el método de fabricación es inexistente.**

Por el contrario, la composición de la presente invención debe compararse con otra composición preparada mediante la misma tecnología que incluya esta causa de inestabilidad en la composición. Así, como se ha argumentado anteriormente, lo relevante aquí es que se ha demostrado en la presente invención que controlando la cantidad de agua en la composición se resuelve el problema.

Finalmente, cabe destacar que, a diferencia de la reivindicación 1, donde el envase que contiene la composición estéril es para un solo uso, **el documento D2 se refiere a una composición multidosis, que se utiliza varias veces.** La apertura y cierre del envase para administrar la composición incrementa el riesgo de contaminación microbiana del producto. Además, dado que el envase puede tocar el oído purulento, en cada administración, el riesgo de contaminación microbiológica del producto se incrementa dramáticamente a lo largo del periodo del tratamiento. Esto puede ser muy relevante cuando se tratan condiciones como por ejemplo otomicosis asociadas a tímpano perforado, en que la administración de un producto contaminado puede ser un riesgo para el paciente. Así, una composición estéril como la comprendida en el envase de la reivindicación 1, el cual se desecha tras su aplicación, tiene la ventaja de que evita el riesgo de sobre contaminación microbiológica y aporta así seguridad al paciente. En este sentido es destacable que aun combinando las enseñanzas de D2 con las de D1, un experto en la materia no llegaría al envase de la reivindicación 1 que contiene una composición estéril porque ninguno de los dos documentos contempla composiciones estériles.

Finalmente, la dosis administrada mediante la composición multidosis de D2 es bastante imprecisa (posología de Canesten: "unas gotas bastan para tratar una zona del tamaño de la mano"). Esto obliga al paciente a contar el número de gotas que se coloca en el oído, lo que puede llevar a error en el conteo dado que el paciente no puede ver las gotas que caen. En cambio, el medicamento contenido en el envase de la reivindicación 1 no requiere contar, solo verter el contenido con lo que el posible error en la dosis administrada es mucho menor, lo cual otra vez aporta seguridad para el paciente. Lo anterior, son características que el Examinador ha omitido en el análisis de la actividad inventiva de la presente solicitud.

Así las cosas, para tener las ventajas anteriores el envase de la reivindicación 1 de esta solicitud, se precisa un método de fabricación complejo (BFS) que requiere además unas condiciones operativas muy precisas y totalmente inesperadas como es el control del agua.

En conclusión, incluso si se combinan las enseñanzas de D1 con las de D2, un experto no llegaría a la solución reivindicada por la presente solicitud.

Por otro lado, en cuanto a las reivindicaciones dependientes 2-5, me permito señalar que las mismas directa o indirectamente de la reivindicación independiente 1. Por tanto, estas reivindicaciones también deben considerarse como inventivas al menos en virtud de su dependencia. Por otro lado, las nuevas reivindicaciones 6-11 (referidas a un envase secundario que comprende la unidad de envasado de dosis única) también son inventivas porque la unidad de envasado de dosis única de la reivindicación 1 es inventiva.

iii) Teniendo en cuenta todo lo anteriormente descrito, en este punto me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, nada en las enseñanzas de D1 y/o D2 podrían derivar en la materia tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado a este memorial de respuesta que conlleva a beneficios de estabilidad del producto.

Por lo tanto, dichos documentos citados del arte anterior no pueden ser considerados como documentos imprescindibles para afectar el nivel inventivo de la invención aquí reivindicada. Así, las reivindicaciones modificadas y adjuntas al presente memorial de respuesta son completamente inventivas sobre D1 y D2.

Es más, aceptar el estándar de nivel inventivo del Señor Examinador y de la SIC, equivaldría a destruir el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente **fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales**. Así las cosas, es necesario resaltar que la tecnología y las invenciones eventualmente avanzan y dichos avances se plasman en las mejoras específicas a lo que se ya conoce. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar "posible de alcanzar", debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable.

Tasa de examen

Adjuntamos una nueva tasa de examen **solamente** para ser utilizada si el examinador considera que existen impedimentos para la concesión. Sin embargo, si el examinador considera que la solicitud cumple con los requisitos de claridad y patentabilidad solicitamos que se proceda con la concesión de la solicitud **sin hacer uso de dicha tasa**.

iv) En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz del documento citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito a ese Despacho, analizar las modificaciones efectuadas a la materia reivindicada, retirar las objeciones de la presente solicitud y proceder con la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Datos Experimentales adicionales
- Tasa Oficial

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

Reivindicaciones

1. Una unidad de envasado de dosis única que es un envase de soplado, llenado y sellado (*blow-fill-seal, BFS*) que tiene un volumen desde 0,05 hasta 8 mL, donde:
 - a) el envase comprende una composición líquida estéril farmacéutica o veterinaria que es una solución que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, donde el clotrimazol es el único principio activo de la composición, y un agente solubilizante que es polietilenglicol, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol es desde 0,1 hasta 5% en peso con respecto al volumen total de la composición,
 - b) el contenido de agua de la composición es igual o inferior al 4% en peso con respecto al peso total de la composición.
2. Unidad de envasado de dosis única según la reivindicación 1, donde el polietilenglicol de la composición comprendida en el envase se selecciona del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y mezclas de los mismos.
3. Unidad de envasado de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el envase de soplado, llenado y sellado (BFS) está fabricado a partir de un polímero termoplástico seleccionado del grupo que consiste en polietileno (PE), polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de alta densidad (HDPE), polipropileno (PP) y mezclas de los mismos.
4. Unidad de envasado de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es estéril.
5. Unidad de envasado de dosis única según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el contenido de agua de la composición comprendida en el envase es igual o inferior al 3% en peso con respecto al peso total de la composición.
6. Envase secundario que comprende una o más unidades de envasado de dosis única, donde cada unidad de envasado de dosis única es un envase de soplado, llenado y sellado (*blow-fill-seal, BFS*) que tiene un volumen desde 0,05 hasta 8 mL, donde:

a) el envase comprende una composición líquida estéril farmacéutica o veterinaria que es una solución que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables, donde el clotrimazol es el único principio activo de la composición, y un agente solubilizante que es polietilenglicol, donde la cantidad terapéuticamente efectiva de clotrimazol es desde 0,1 hasta 5% en peso con respecto al volumen total de la composición,

b) el contenido de agua de la composición es igual o inferior al 4% en peso con respecto al peso total de la composición.

7. Envase secundario según la reivindicación 6, donde el contenido de oxígeno en el interior del envase secundario es igual o inferior al 10% en volumen con respecto al volumen total de gas.

8. Envase secundario según la reivindicación 6, donde el contenido de oxígeno en el interior del envase secundario es igual o inferior al 5% o igual o inferior al 2%, en volumen con respecto al volumen total de gas.

9. Envase secundario según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que es una bolsa de envoltura con un complejo de lámina de aluminio.

10. Envase secundario según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, que comprende un gas inerte.

11. Envase secundario según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde el gas en el interior del envase secundario está ausente.

Re: Composición líquida de clotrimazol envasada de dosis única

Solicitud PCT n° PCT/EP2020/054250

Solicitante: LABORATORIOS SALVAT, S.A

N/Ref: P4947

Datos experimentales adicionales

Soluciones de clotrimazol en envases monodosis

Se prepararon 4 soluciones de clotrimazol en envases monodosis en un equipo de BFS Rommelag bp321M según se describe en el ejemplo 1 de la solicitud de patente tal como se presentó. La composición de dichas soluciones es la mostrada en la siguiente tabla:

INGREDIENTES	% (p/v)
Clotrimazol	1%
Polietilenglicol 400 (PEG-400)	c.s. 100%

El contenido de agua de cada solución (en peso/peso) se midió por USP 41 <921> Karl Fischer (Método I, aparato Titulador Volumétrico Karl Fischer Mettler Toledo V20S). El contenido de agua observado para cada una de las muestras fue 1,7%, 2,7%, 3,8% y 4,0%, respectivamente.

Ensayos de estabilidad

Se evaluó la estabilidad de las 4 soluciones de clotrimazol obtenidas en varias condiciones de almacenamiento (40 °C/<25% HR 3 meses, 30°C/65% HR 6 meses, 25°C/40% RH 9 meses). La estabilidad química se midió mediante el método de HPLC descrito en la USP 41 (monografía "Solución tópica de clotrimazol") en un aparato de Agilent serie 1100.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas siguientes:

Tabla 1 –F1 SVT 14 - composición envasada de dosis única (contenido de agua al 1,7%)

40°C/<25% HR			
Determinación	Especificaciones	Resultado	
		Inicial	3 meses
Clotrimazol	90,0 - 115,0%	100,6	95,9
Imidazol	≤ 0,50%	<0,05	0,23
(2-clorofenil)difenilmetanol	≤ 0,50%	<0,05	0,18
Suma de productos de degradación	≤ 2,0%	0,05	0,41

Tabla 2 –F1 SVT 15 - composición envasada de dosis única (contenido de agua al 2,7%)

30°C/65% HR			
Determinación	Especificaciones	Resultado	
		Inicial	6 meses
Clotrimazol	90,0 - 115,0%	99,20	103,6
Imidazol	≤ 0,50%	<0,05	0,14
(2-clorofenil)-difenilmetanol	≤ 0,50%	<0,05	0,14
Suma de productos de degradación	≤ 2,0%	<0,05	0,38

Tabla 3 –F1 SVT 16 - composición envasada de dosis única (contenido de agua al 3,8%)

25°C/40% HR			
Determinación	Especificaciones	Resultado	
		Inicial	9 meses
Clotrimazol	90,0 - 115,0%	99,90	95,7
Imidazol	≤ 0,50%	<0,05	<0,05
(2-clorofenil)-difenilmetanol	≤ 0,50%	<0,05	<0,05
Suma de productos de degradación	≤ 2,0%	0,06	0,11

Tabla 4 –F1 SVT 17 - composición envasada de dosis única (contenido de agua al 4,0%)

25°C/40% HR			
Determinación	Especificaciones	Resultado	
		Inicial	9 meses
Clotrimazol	90,0 - 115,0%	99,10	95,6
Imidazol	≤ 0,50%	<0,05	<0,05
(2-clorofenil)-difenilmetanol	≤ 0,50%	<0,05	0,05
Suma de productos de degradación	≤ 2,0%	0,05	0,05

Conclusión

Como se puede ver, cuando se controló el contenido de agua a valores de 1,7%, 2,7%, 3,8% y 4,0% (peso/peso), las soluciones demostraron ser estables y cumplieron las especificaciones de producto.