

SEÑORA DIRECTORA
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Asunto:	Solicitud No.:	NC2021/0004131
	Oficio No.:	19657
	Referencia:	Respuesta examen de patentabilidad

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, identificado como aparece al pie de mi firma, en calidad de apoderado de la sociedad solicitante **YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD.**, doy respuesta al **Oficio No. 19657**, de conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

1. MODIFICACIONES A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

El solicitante aporta un nuevo capítulo reivindicatorio, conformado por 21 reivindicaciones, en el que se realizan las siguientes modificaciones:

- 1.1.** La reivindicación 1 ahora menciona que el rango de florfenicol está entre el 25% y 35% en peso, el de poloxámero entre 7% y 20% en peso, el de cosolvente orgánico entre 1,5% y 20% en peso, y que *“la relación de concentración entre dicha hidroxipropilcelulosa y dicho cosolvente orgánico está entre 1:6 y 1:20, y en donde más del 90% de dicho florfenicol está en forma insoluble”*. Estos cambios encuentran su soporte en la antigua reivindicación 2 y en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 9, líneas 5 a 12, y 25 a 29; página 9, líneas 22 a 24; y página 6, líneas 27 y 28, entre otras.
- 1.2.** Se eliminan las reivindicaciones 2 a 4 y 7 del capítulo reivindicatorio.
- 1.3.** Se incluye una nueva reivindicación 2 que reclama un rango de hidroxipropilcelulosa entre 0,5% y 1,5% en peso, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 12 a 14.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

- 1.4. Se incluye una nueva reivindicación 3 que reclama un rango de poloxámero entre 9% y 16% en peso, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 9, líneas 10 a 12 y los ejemplos 6 a 8.
- 1.5. La antigua reivindicación 5 pasa a ser la 4 en el nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.6. La antigua reivindicación 6 pasa a ser la 5 en el nuevo capítulo reivindicatorio.
- 1.7. Se incluye una nueva reivindicación 6 que reclama un rango de NMP entre 8% y 12% en peso, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 24 a 27.
- 1.8. Se incluye una nueva reivindicación 7 que menciona una combinación de los rangos preferentes ya reclamados en las anteriores reivindicaciones y un medio acuoso que es agua con un tampón opcional. El soporte de esto se encuentra en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 29 y 30.
- 1.9. Se incluye una nueva reivindicación 8 que comprende el rango de florfenicol reclamado en la antigua reivindicación 3 con características mencionadas en las anteriores reivindicaciones.
- 1.10. Se incluye una nueva reivindicación 9 que reclama *“La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho poloxámero está presente en una cantidad de entre 7 y 16 % en peso”*. El soporte de esto se encuentra en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 9, líneas 10 a 12 y los ejemplos 6 a 8.
- 1.11. Se incluye una nueva reivindicación 10 que reclama un rango preferente de cosolvente orgánico, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 24 a 25.
- 1.12. Se incluye una nueva reivindicación 11 en donde el cosolvente orgánico es N-metil pirrolidona, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 11, líneas 28 a 30.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

- 1.13.** Se incluye una nueva reivindicación 12 que reclama un rango preferente de NMP, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 22 a 27.
- 1.14.** Se incluye una nueva reivindicación 13 que reclama una relación de concentración preferente entre la hidroxipropilcelulosa y el cosolvente orgánico, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 9, líneas 30 a 32.
- 1.15.** Se incluye una nueva reivindicación 14 que reclama un rango preferente de hidroxipropilcelulosa, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 15 a 17.
- 1.16.** Se incluye una nueva reivindicación 15 que reclama una combinación de los rangos preferentes mencionados.
- 1.17.** Se incluye una nueva reivindicación 16 que reclama *“Una composición farmacéutica que comprende florfenicol en una carga de entre 35 % en peso y 50 % en peso, poloxámero, un vehículo acuoso y un cosolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y PEG 400, en donde dicha composición está desprovista de hidroxipropilcelulosa y en donde dicha composición es una composición inyectable a temperatura ambiente, en donde más del 90 % de dicho florfenicol está en forma insoluble”*. El soporte de esto se encuentra en la antigua reivindicación 4, y en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 4, líneas 25 a 29; página 11, líneas 4 a 14 y ejemplo 7.2.
- 1.18.** Se incluye una nueva reivindicación 17 que reclama *“La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho cosolvente orgánico está presente en una cantidad de entre 3 y 15 % en peso”*, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 22 a 27.
- 1.19.** Se incluye una nueva reivindicación 18 que reclama *“La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 o 17, en donde dicho poloxámero está presente en una cantidad de entre 7 y 16 % en peso”*, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 9, líneas 5 a 12.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

- 1.20.** Se incluye una nueva reivindicación 19 que reclama *“La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en donde dicho cosolvente orgánico es N-metil pirrolidona”*, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 10, líneas 18 a 21.
- 1.21.** Se incluye una nueva reivindicación 20 que reclama una combinación de los rangos preferentes antes mencionados.
- 1.22.** Se incluye una nueva reivindicación 21 que reclama *“La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho poloxámero comprende poloxámero 407”*, con el debido soporte en el capítulo descriptivo de la solicitud, por ejemplo, en la página 11, línea 31 a la página 12, línea 2.
- 1.23.** Se ajustan la numeración y dependencias teniendo en cuenta los cambios realizados.

Estas modificaciones cumplen con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. ARGUMENTOS A FAVOR DE LA CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

- 2.1.** En relación con las cantidades de los componentes de la composición, el solicitante desea indicar que dichos valores han sido incluidos a lo largo del capítulo reivindicatorio como describe el numeral 1 de este documento.
- 2.2.** En referencia a la aparente repetición de materia en las reivindicaciones 1, 3 y 4, las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, por lo que se solicita retirar la objeción.

En este sentido, se solicita dar por superadas las objeciones de claridad, ya que el pliego reivindicatorio presentado actualmente cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

3. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador ha determinado como estado de la técnica más cercano a la invención el documento titulado “Study of pharmacokinetics of an in situ forming gel system for controlled delivery of florfenicol in pigs” (Z. X. Gent et al., *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*) y el documento “Pharmaceutical composition of florfenicol” (US5082863) de ahora en adelante conocidos como D1 y D2 respectivamente.

4. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

4.1. La reivindicación 1 reclama:

“Una composición farmacéutica que comprende florfenicol en una carga de entre 25 % en peso a 35 % en peso, entre 7% y 20% en peso de poloxámero, hidroxipropilcelulosa, un portador acuoso y entre 1,5 y 20% en peso de un cosolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), y PEG 400, en donde dicha composición es una composición inyectable a temperatura ambiente, en donde la relación de concentración entre dicha hidroxipropilcelulosa y dicho cosolvente orgánico está entre 1:6 y 1:20, y en donde más del 90% de dicho florfenicol está en forma insoluble.”

4.2. La reivindicación 8 reclama:

“Una composición farmacéutica que comprende florfenicol en una carga de entre 35 % en peso y 50 % en peso, poloxámero, hidroxipropilcelulosa, un portador acuoso y un cosolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y PEG 400, en donde dicha composición es una composición inyectable a temperatura ambiente, y en donde más del 90 % de dicho florfenicol está en forma insoluble.”

4.3. La reivindicación 16 reclama:

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

“Una composición farmacéutica que comprende florfenicol en una carga de entre 35 % en peso y 50 % en peso, poloxámero, un vehículo acuoso y un cosolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) y PEG 400, en donde dicha composición está desprovista de hidroxipropilcelulosa y en donde dicha composición es una composición inyectable a temperatura ambiente, en donde más del 90 % de dicho florfenicol está en forma insoluble.”

- 4.4. D1 no revela ningún detalle sobre la formulación. Por lo tanto, y teniendo en cuenta las modificaciones, las reivindicaciones 1 a 21 son inventivas. Así mismo, D1 no revela que la carga de florfenicol se pueda elevar a 35-50 % en peso. Mientras que D2 revela un sistema orgánico único supuestamente capaz de disolver el florfenicol a estas dosis, la limitación de que más del 90 % esté en forma no disuelta, si se incluye, y la presencia de un medio acuoso, es contraria a D2, por lo cual la reivindicación 8 es inventiva. Las reivindicaciones 9 a 15 revelan detalles sobre las composiciones que no se mencionan en ninguna anterioridad, por lo tanto, las reivindicaciones son inventivas. Asimismo, las reivindicaciones 16 a 21 son inventivas, ya que no hay ninguna motivación para omitirlas de D1 HPMC.
- 4.5. D2 se refiere a una composición orgánica. La solución técnica completa es la provisión de un **“...sistema de disolvente orgánico único...”** (columna 1, líneas 56-61). La solución se prepara *“...mezclando el disolvente de pirrolidona y el agente reductor de viscosidad con aproximadamente el 90% del componente de polietilenglicol. El florfenicol se disuelve en la solución y **el volumen se ajusta con el polietilenglicol restante. La solución transparente resultante se esteriliza por filtración...**”* (columna 2, líneas 25-31). El florfenicol es poco soluble en agua, por ejemplo *“...baja solubilidad en agua, aproximadamente 1,3 mg/ml...”* (columna 1, líneas 19-20), pero también *“...exhibe baja solubilidad en muchos disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables como 1,2-propanodiol, glicerina y alcohol bencílico”* (columna 1, líneas 23-25). Sin embargo, en el sistema orgánico único es sorprendentemente soluble.
- 4.6. Por lo tanto, se establece que D2 es a) único, b) orgánico y c) un sistema. Esto significa que la composición se selecciona cuidadosamente para proporcionar los resultados

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

descritos: carga de fármaco relativamente alta, inyectabilidad y estabilidad. Esto a su vez significa que no se esperan modificaciones para mantener estas características. El examinador no debería considerar que el experto en la materia utilizaría un “sistema orgánico único” para modificarlo con agua, lo que arruinaría las tres características de este.

- 4.7. Para demostrar este efecto, se remite respetuosamente al examinador a la solicitud de patente US20090170954. La publicación trata de las formas de recuperar florfenicol a partir de diversas composiciones farmacéuticas. Así, por ejemplo, el Ejemplo 1A revela que diluyendo exactamente la misma composición que en el Ejemplo 1 de D2 con agua en una proporción ligeramente superior a 1:4 a temperatura ambiente se obtiene una recuperación superior al 90% de florfenicol a partir de este “sistema orgánico único”. Asimismo, en el Ejemplo 9 se recuperó completamente otra solución orgánica, con una dilución 1:5 con agua a temperatura ambiente, con un 94% de recuperación.
- 4.8. Evidentemente, las composiciones de D2 son completamente incompatibles con el agua. Si la composición es destruida por el agua, también lo son todos los beneficios que ofrece, que se pierden por completo con la introducción del agua.
- 4.9. Por lo tanto, el razonamiento del examinador es erróneo. Es imposible derivar nada útil de D2, en vista del conocimiento general común en la técnica farmacéutica, y en vista de la publicación US20090170954 en particular.
- 4.10. En cuanto a **D1**, el examinador escribe explícitamente que “...*si se parte de D1, que enseña florfenicol, poloxámero y un derivado de celulosa, se asume que el efecto de liberación invariable es igual...*” (énfasis añadido, página 5, párrafo 12). Esto es completamente especulativo y muy desconcertante. ¿Por qué el examinador asume que D1 revela baja variabilidad, mientras que el ejemplo 1 de la presente solicitud demuestra explícitamente que esto no es cierto? Independientemente de si el examinador cree que la hidroxipropilcelulosa es opcional o no, el hecho sigue siendo el mismo: las composiciones de D1 tienen una gran variabilidad. Como se ha explicado anteriormente, la composición 1.5 fue la composición que con cierta probabilidad fue utilizada por D1, pero esta no revela ninguna composición en absoluto: “**Las desviaciones estándar relativas medias (promedio de todos los valores RSD del perfil de liberación) fueron**

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

del 34,7 % para la composición 1.5. Cabe destacar que la desviación estándar relativa media para la composición de 2.5 [de acuerdo con la invención], emparejada con la carga de fármaco al 20%, en las mismas condiciones fue del 9,2%, diferencia que se encontró estadísticamente significativa mediante la prueba t de Student de dos colas incluso asumiendo una distribución heterocedástica ($p = 0,0124$), y aún más significativa con el cálculo pareado ($p = 0,0018$)". Dicho esto, se le pide al examinador tener en cuenta la prueba estadística como un argumento válido a pesar de las suposiciones hechas.

- 4.11.** Ahora, con respecto a la declaración adicional – “...el objeto de D1, puesto que la formación in situ de un sistema en gel para liberación controlada de un agente biológicamente activo con un buen perfil de liberación sostenida para una formulación inyectable ya había sido prevista en dicho documento (Pág. 597, Col. 1; Pág. 599, Col. 1)” (énfasis añadido). El examinador se basa en gran medida en esta afirmación. Sin embargo, ¿D1 realmente revela esta formulación? D1 no revela ninguna formulación, sino que describe en general ciertos principios sobre cómo se puede realizar dicha formulación. Es decir, la siguiente información es toda la información que hay en D1 sobre la formulación (página 597, columna de la izquierda):

Preparation of in situ forming gels

Gels of FFC were prepared with the cold method (Schmolka, 1972). Briefly, certain amounts of P407, P188, and HPMC were added to cold water previously cooled at 4 °C and then stored at 4 °C in the refrigerator until a clear and uniform solution was formed. An appropriate amount of FFC to yield 20% (w/v) was then added slowly with continuous stirring, and finally, volume was adjusted.

- 4.12.** D1 no revela formulaciones en lo absoluto. Para proporcionar datos comparativos, los inventores de la presente solicitud investigaron la literatura y realizaron varias inferencias para reconstruir las formulaciones realmente utilizadas, mucho más allá de un esfuerzo razonable, y estas formulaciones reconstruidas demuestran que la formulación D1 no tiene un “buen perfil de liberación sostenida”, ya que su variabilidad es inaceptable para una composición farmacéutica.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

- 4.13.** Del mismo modo, cualquier inferencia extraída por el examinador sobre el perfil de liberación son necesariamente especulaciones, ya que las formulaciones no se presentan en D1, y tampoco los perfiles de liberación.
- 4.14.** Por lo tanto, incluso sin modificaciones, las publicaciones D1 y D2 no hacen evidente la materia reivindicada, por varias razones.
- No hay manera de que la enseñanza de D2 pueda ser utilizada en D1 por las razones expuestas anteriormente. Brevemente, como la composición de D2 es, de hecho, destruida demostrablemente por el componente indispensable de D1 y las presentes reivindicaciones, el medio acuoso, también se destruyen todos los beneficios de D2 cuando se utiliza solo. Esto es lo que espera el experto en la materia y también se demuestra en la técnica.
 - No hay enseñanza de ninguna composición específica en D1, por lo tanto, cualquier conclusión sobre la solución de un problema técnico es una especulación.
 - Los hechos demostrados en la presente solicitud muestran que las composiciones que probablemente correspondan con lo enseñado en D1 tienen una variabilidad inaceptablemente alta para una composición farmacéutica. En contraste, las composiciones ejemplificadas en la solicitud demuestran una variabilidad baja. Este efecto es inesperado en la técnica.
 - Dado que la variabilidad de liberación del fármaco de la composición de D1 no puede evaluarse a partir de D1, cualquier mejora es sorprendente e impredecible en vista de D1 (y D2, para este propósito), y más aún cuando es demostrada por los solicitantes.
 - Cualquier conclusión sobre la variabilidad que no se demuestre, como el “suponer” del examinador, es inadmisibles, ya que es errónea, una especulación o una visión retrospectiva inadmisibles.
- 4.15.** En cuanto a la hidroxipropilcelulosa (**HPC**) como componente opcional, el solicitante pide al examinador leer detenidamente las reivindicaciones. Se dice que, dependiendo de la carga de fármaco, la HPC puede volverse opcional; con una carga entre el 25 y el 35 % en peso, el componente es esencial, y la sinergia se demuestra en los ejemplos, como se

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

ha argumentado antes. El efecto no se pudo reproducir con la HPMC, y como se menciona en la solicitud se cree que esto se debe a que el derivado de celulosa debe tener cierta solubilidad en etanol al 96 % (página 10, líneas 1 a 11); la HPC cumple estos requisitos, la HPMC no. Cuando la carga de fármaco está entre el 35 y el 50 % en peso de florfenicol, la situación cambia ligeramente: la HPC sigue proporcionando los mejores resultados en referencia a la variabilidad de la liberación del fármaco (véase nuestra respuesta anterior con el análisis estadístico), sin embargo, muy sorprendentemente, incluso sin ningún derivado de celulosa, la variabilidad se volvió menor que la conocida en la técnica, aunque mayor que con la HPC.

- 4.16.** Por lo tanto, para la solución técnica en todo el alcance de las reivindicaciones actualmente pendientes, la HPC no es un componente opcional. La afirmación del examinador “...es claro que la presencia de la hidroxipropilcelulosa **es opcional** dentro de la composición, por lo que no se puede considerar esencial para el desarrollo de la invención reclamada, **especialmente cuando la concentración del activo va entre 25 al 35% de la composición.**” (página 4, último párrafo) es exactamente contraria al significado literal del lenguaje de la reivindicación. El examinador no proporciona ningún fundamento de por qué cree que esto puede ser cierto. La suposición es errónea y, por tanto, todas las conclusiones basadas en ella son erróneas.
- 4.17.** Por otro lado, en aras de la exhaustividad, el Ejemplo 4 de la presente solicitud demuestra la disminución de la variabilidad cuando se utilizan otros cosolventes en lugar de NMP. Estas formulaciones no están optimizadas para la velocidad de liberación o el punto de gelificación. De este modo, demuestran que la variabilidad se reduce en presencia de estos cosolventes y HPC. Asimismo, los Ejemplos 5 y 6 demuestran que es posible alcanzar una alta carga de fármaco con cosolvente, ejemplificada por NMP. Estas formulaciones no están optimizadas y no se puede inferir que estas formulaciones no funcionarán de la misma manera con otros disolventes que se han demostrado adecuados en el Ejemplo 4, como se reivindica en la reivindicación 1 en estudio. Dicho esto, **se debe permitir la generalización del concepto inventivo.**
- 4.18.** Adicionalmente, y como se explicó anteriormente, la **solubilidad** del florfenicol no afecta el rendimiento de las formulaciones divulgadas. La declaración del examinador

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

“...únicamente el DMP es el solvente orgánico que influye en el efecto de la solubilización del florfenicol” (página 5, párrafo 11, suponiendo que se refiere a NMP) es irrelevante. Al comparar la composición 2.4 (sin NMP) con la composición 2.3 (con NMP), se observa claramente que en presencia de NMP la liberación del fármaco es más lenta, significativamente más lenta, como lo demuestra la estadística F2 implementada por la FDA ($F2=30,9$; con 50 y más, los perfiles son similares). Además, las formulaciones 2.1 (10 % NMP) y 3.1 (5 % NMP) varían en diferentes cantidades de NMP, pero demuestran un perfil de liberación estadísticamente similar ($F2=59,4$). El examinador se equivoca: la solubilidad del florfenicol, en particular en NMP, no juega cualquier papel, sino que es significativamente más complejo que el mero efecto sobre la solubilidad (página 9, líneas 13 a 32).

- 4.19.** En relación con el **problema a resolver**, D1 revela que existe una composición que contiene 20% de florfenicol que se puede transformar en una inyección de liberación sostenida con poloxámeros, HPMC y agua. D1 no revela ningún detalle sobre la formulación o la variabilidad del perfil de liberación. El trabajo experimental presentado en la solicitud demuestra que las composiciones que probablemente sean conformes con D1 exhiben una variabilidad inaceptable.
- 4.20.** La diferencia técnica es que las composiciones reivindicadas incluyen entre 25 y 50 por ciento de florfenicol, siguen siendo inyectables, incluyen HPC, particularmente cuando la carga de fármaco está entre 25 y 35%, e incluyen un cosolvente que es NMP, DMSO o PEG400.
- 4.21.** El efecto técnico de este cambio es una variabilidad significativamente reducida, lo que hace que las composiciones sean adecuadas para el registro reglamentario y con hasta un 50% de carga de fármaco. Por lo tanto, el problema a resolver es cómo producir composiciones inyectables de florfenicol adecuadas para el registro reglamentario con una carga superior al 25%. La solución constituye exactamente la diferencia técnica, produciendo el efecto técnico deseado.
- 4.22.** El efecto técnico es completamente inesperado a partir de D1, incluso si se sabe a partir de D2 que el florfenicol es soluble en NMP. Se sabe que las soluciones de NMP de florfenicol precipitan en presencia de agua. El uso de HMPC (o cualquier otro derivado de

celulosa que no sea soluble en etanol como se prescribe en el párrafo 0024) conduce a composiciones que no se pueden inyectar. Los inventores llevaron a cabo una prueba utilizando HPMC, metilcelulosa y carboximetilcelulosa, siguiendo las líneas del Ejemplo 6.1-6.4, y ninguno de estos derivados proporcionó una solución inyectable a temperatura ambiente.

- 4.23.** Finalmente, el solicitante recuerda amablemente al examinador que la Guía para Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad señala en el numeral 4.7.5.3 que *“El estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada debe proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.”* Dicho esto, y teniendo en cuenta los argumentos presentados anteriormente, la presente solicitud no se pudo derivar a partir de los documentos D1 y D2, por lo cual una persona versada en la materia no los habría utilizado para llegar a la presente divulgación, y su uso en este examen representa un análisis retrospectivo.
- 4.24.** Al menos por las razones anteriores, las composiciones reivindicadas no son obvias y no deben limitarse indebidamente como para privar a los inventores de la generalización justa de su concepto inventivo.

5. PETICIÓN

Teniendo en cuenta que se ha dado respuesta a todas las observaciones realizadas por su Despacho, demostrando que la solicitud es clara, concisa, novedosa e inventiva, amablemente se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

6. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 21 reivindicaciones.
- Recibo de pago por modificación de capítulo reivindicatorio.
- Recibo de pago por 3 reivindicaciones adicionales.

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900

7. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 – 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico patentes@gomezpinzon.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.

C.C. 80.421.942 de Bogotá

T.P. 74.555 del C.S.J.

CXP

Bogotá

Calle 67 n.º 7-35 Of. 1204
Edificio Caracol
+57 1 319 2900

Medellín

Cra. 43A n.º 1- 50 Of. 209
San Fernando Plaza
+57 4 444 3815

Cali

Calle 3 Oeste n.º 3A-10
Barrio El Peñón
+57 1 319 2900