

Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **15268620**

Solicitud de Patente de Invención titulada: “*Composiciones tópicas que comprenden una prostaglandina*”

Solicitante: Topokine Therapeutics, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NO. 14954. EXAMEN DE FONDO**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 9 de enero de 2018:

1. Respuesta a las objeciones del Examinador

1.1 Claridad de la reivindicación 1

El examinador menciona que la reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo porque no incluye las proporciones de los componentes de la formulación.

1.2 Novedad

El examinador reconoce la novedad de la presente invención. Por lo tanto, el requisito a sustentar es el nivel inventivo.

1.3 Nivel inventivo

El examinador considera que los documentos **D1** (US20100234466) titulado "*Compositions and Methods for Reducing Body Fat*" y el documento **D2** (US8318678) titulado "Cosmetic composition" afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 20 de la presente solicitud.

El examinador efectúa una comparación entre las características técnicas del estado de la técnica y la presente invención de la siguiente forma:

Características esenciales	D1	D2
Una composición que comprende	Composición para reducir la grasa corporal que comprende:	Composiciones tópicas que contienen
latanoprost	Latanoprost (Resumen, párr. 0040)	Bimatoprost 0.1 a 10% (Ejemplo 1, emulsión aceite en agua)
miristato de isopropilo	Miristato de isopropilo (Párr. 0059)	Miristato de isopropilo 5.00% (Ejemplo 1, emulsión aceite en agua)
petrolato	Petrolato (párr. 0050)	15 a 40% de componente lipofílico como el petrolato (col. 5, líneas 60-61; col. 6 línea 4)

El examinador en forma resumida afirma lo siguiente:

"El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga latanoprost, la composición puede contener un agente emoliente como el miristato de isopropilo y un vehículo oleoso como petrolato.

El examinador indica que la diferencia entre la anterioridad y la presente invención consiste en que la anterioridad no enseña el rango de concentración del miristato de isopropilo seleccionado en la presente solicitud.

El examinador afirma que el efecto que logra incluir esta concentración de miristato de isopropilo consiste en proveer una fórmula tópica para eliminar la grasa corporal. Sin embargo, la descripción carece de información que permita evidenciar el efecto inesperado o sorprendente.

El examinador también considera que el documento D2 enseña composiciones para uso tópico específicas que comprenden bimatoprost, y que adicionalmente, la composición comprende miristato de isopropilo.

El examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia seleccionaría como agente para el incremento de la penetración el miristato de isopropilo en una proporción como lo enseña el documento D2 en la formulación divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

2. Respuesta a las observaciones del examinador

2.1 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, el cual se encuentra totalmente sustentado en la memoria descriptiva originalmente presentada.

2.1.2 Claridad de la reivindicación 1

El examinador podrá notar que el capítulo reivindicatorio se modificó de tal forma que incluye las proporciones de los componentes de la siguiente forma:

"Una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato, en donde la concentración de latanoprost está entre 0.01% y 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo está entre 1% y 10% p/p; y la concentración de petrolato está entre 70% y 99% p/p.

La composición de conformidad con la reivindicación 1, que consiste esencialmente en latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato, en donde la concentración de latanoprost está entre 0.01% y 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo está entre 1% y 10% p/p; y la concentración de petrolato está entre 70% y 99% p/p".

De esta forma se da por superada la anterior observación.

2.1.3 Argumentos en favor del nivel inventivo de la presente invención.

El examinador menciona que **D1 (US2010/0234466)** es el documento más cercano a la presente invención pues divulga composiciones de uso tópico útiles para la reducción de la grasa corporal que comprende latanoprost que se administra en una concentración entre 0.0001 y 5% p/v y que la composición puede contener un agente emoliente como el miristato de isopropilo y un vehículo oleoso como petrolato.

El examinador reconoce que la anterioridad no enseña el rango de concentración del miristato de isopropilo seleccionado en la presente solicitud.

El examinador afirma que la persona del oficio seleccionaría como agente para el incremento de la penetración el miristato de isopropilo en una proporción como lo enseña el documento D2 en la formulación divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud y por lo tanto se considera obvia.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se menciona que la composición comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato, en donde la concentración de latanoprost está entre 0.01% y 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo está entre 1% y 10% p/p; y la concentración del petrolato está entre 70% y 99% p/p.

Mi representante, afirma que la combinación específica de los tres componentes junto con sus específicas proporciones tal como se reivindica en la reivindicación 1 y sus dependientes no son obvias con respecto a los documentos D1 y D2.

Como puede observarse del documento D1 se describen varios ingredientes activos entre los cuales se nombra Latanoprost y se mencionan bastantes tipos de portadores, por ejemplo, agua, solución salina, crema de Shephard™, Aquaphor™, loción Cetaphil™, polyethylene glycol-1000, crema HEB, petrolato, alcoholes, solventes orgánicos no tóxicos, glicerina, aceite mineral, silicona, lanolina, ácidos grasos, aceites vegetales, parabenos, y ceras. Este documento también cita varios ingredientes opcionales que se pueden incluir en una composición como el miristato de isopropilo.

Sin embargo, el documento D1 no da ninguna indicación ni sugerencia de la combinación específica de los tres elementos con concentraciones específicas, como las que ahora se reivindican en la reivindicación 1:

Una composición que comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato, en donde la concentración de latanoprost está entre 0.01% y 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo está entre 1% y 10% p/p; y la concentración del petrolato está entre 70% y 99% p/p.

El documento D1 no da ninguna indicación con respecto a cuales parámetros son críticos o cuales de los muchas posibilidades suministran una formulación tópica de latanoprost con propiedades deseables.

De hecho, antes de la presente invención, los inventores se enfrenaron a numerosos retos para desarrollar la composición tópica para el suministro de latanoprost al tejido adiposo. La formulación requería suministrar el compuesto a través del estrato corneo (una formidable barrera física), la epidermis, la dermis, y la microcirculación dérmica y dentro de la grasa. Por favor, ver la página 4 de la descripción de la presente invención.

La formulación también requería suministrar el compuesto con razonable eficacia sin causar irritación o causando muy poca (si se aplicaba cerca al ojo) y que fuera estéril.

Por favor, ver página 5 de la descripción de la presente invención.

Adicionalmente la formulación requería poseer otras cualidades para su comercialización tal como facilidad de elaboración, estabilidad (vida de estante) y buenas cualidades táctiles y de estética. Por favor ver la página 5 de la descripción de la presente invención.

Solo después de una larga experimentación los inventores encontraron una composición que cumpliera con los anteriores requisitos que comprende la combinación reivindicada de tres vías con latanoprost, isopropil miristato, y petrolato y con proporciones específicas.

Por favor ver ejemplo 1 de la solicitud. Los inventores encontraron, además, que tal formulación era bien tolerada sin originar irritación de la piel ni ocular y que era física y químicamente estable. Ver por favor los ejemplos 5 y 9-11 de la solicitud. Es importante anotar que la estabilidad es una propiedad impredecible que solo se puede determinar empíricamente, y que formulaciones adecuadas deben ser descartadas frecuentemente por cuanto resultan inestables.

Adicionalmente, los inventores encontraron que las formulaciones de latanoprost que comprenden miristato de isopropilo y petrolato demostraron un suministro de latanoprost superior comparado con otras formulaciones estudiadas. Ver por ejemplo, el ejemplo 6, tabla 4 página 93 de la descripción de la presente solicitud.

La tabla 4 se muestra abajo. Por ejemplo, los inventores encontraron una formulación de latanoprost que comprende 5% de miristato de isopropilo (MI), 80% de petrolato blanco (WPJ), y 15% de propilenglicol (PG) suministrando 2.8 veces más latanoprost comparado con la formulación de latanoprost que incluye polisorbato 80 (PS) en vez de miristato de isopropilo, ver por ejemplo, la primera y segunda entrada de la tabla 4.

Otras formulaciones estudiadas basadas en petrolato latanoprost que no incluyeron miristato de isopropilo demostraron de manera similar un suministro pobre. Ver por ejemplo, las entradas 3 y 5 de la tabla 4. Adicionalmente, las formulaciones que no incluyeron ni miristato de isopropilo ni el petrolato demostraron un suministro pobre y que no son adecuados comercialmente. Ver por ejemplo, entradas 6 a 10 de la tabla 4. De estas, la segunda mejor formulación estudiada, el 99% de dimetilsulfoxido (DMSO) (la entrada 10 de la tabla 4), es vista por los inventores como no adecuada comercialmente ya que el DMSO puede causar irritación en la piel y en los ojos.

Tabla 4

CUADRO 4

Formulación del vehículo	Masa del fármaco (ng, media)
PG 15%, IM 5%, WPJ 80%	10,808
PG 15%, PS 5%, WPJ 80%	3795
PG 7.5%, LL 7.5%, PS 5%, WPJ 80%	3635
PG 7.5%, PS 5%, WPJ 87.5%	2082
PG 15%, PS 15%, WPJ 70%,	1127
Etanol 70%, PG 30%	3930
Etanol 75%, DGME 25%	1260
Etanol 75%, LL 25%	890
Etanol 50%, LL 25%, DGME 25%	840
Gel DMSO 99%	5850

DGME = dietilenglicol monometil éter, DMSO = dimetilsulfóxido, IM = miristato de isopropilo, LL = lactato de laurilo, PG = propilenglicol, PS = polisorbato 80, WPJ = petrolato blanca.

Los inventores encontraron además reemplazo del miristato de isopropilo y/o petrolato con aceite mineral también tuvieron un efecto negativo en el suministro de latanoprost. Ver por ejemplo, ejemplo 7, tabla 5 de la presente solicitud (página 93).

CUADRO 5

Formulación del vehículo	flujo de LFA (ng/cm²/h)
MO 15%, IM 5%, WPJ 80%	8
IM 5%, WPJ 95%	18
MO 15%, WPJ 85%	6
IM 5%, MO 95%	2

IM=Miristato de isopropilo, MO=aceite de mineral, WPJ= petrolato blanca.

El hallazgo de que la formulación basada en petrolato blanca proporcionó un suministro superior del latanoprost comparado con otras formulaciones fue particularmente sorprendente.

El uso del miristato de isopropilo en la formulación también resuelve ciertos problemas de fabricación. El latanoprost y el petrolato son sustancias ambas viscosas, y los inventores descubrieron, sin embargo, que el latanoprost fue altamente soluble en miristato de isopropilo y por lo tanto todos los latanoprost podrían primero ser disueltos completamente en miristato de isopropilo antes de adicionar el petrolato (ver ejemplos 3 y 4, páginas 91 y 92 de la presente solicitud. Este hallazgo permitió una mezcla más efectivas de los tres componentes para proporcionar una formulación uniforme.

El uso del miristato de isopropilo en la formulación también ayudó a superar las barreras de fabricación de un ungüento estéril. Los inventores encontraron que la irradiación gamma causa degradación de latanoprost (ejemplo 14).

Se conocía también que el petrolato era incompatible con esterilización en autoclave y mal adaptado para la microfiltración, lo cual limitó opciones adicionales disponibles en la fabricación de una formulación estéril. Por favor, ver página 88 de la solicitud en estudio. Hacemos notar a su Despacho que en el texto en español en la línea 25 aparece un error tipográfico se tradujo "es compatible" siendo lo correcto "es incompatible". Esto se puede corroborar en el párrafo [00293] página 87 de la solicitud PCT/US2014/037512.

Sin embargo, los inventores encontraron, que una formulación estéril fue posible por esterilización vía microfiltración de la solución miristato de isopropilo-latanoprost antes de la adición del petrolato estéril.

Lo anterior explica la eficacia inesperada de la formulación reivindicada que comprende latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato, en donde la concentración de latanoprost está entre 0.01% y 0.5% p/p; la concentración de miristato de isopropilo está entre 1% y 10% p/p; y la concentración del petrolato está entre 70% y 99% p/p.

Por lo anteriormente expuesto, a partir del documento D1 la persona medianamente experta en la materia no habría sido motivada a combinar latanoprost, miristato de isopropilo, y petrolato con las proporciones reclamadas en la presente reivindicación 1.

D1 solo menciona componentes individuales y en una lista muy amplia y separada. Adicionalmente, el documento D1 caracteriza el miristato de isopropilo como un ejemplo de humectante y no como un agente que confiere un suministro óptimo del activo en la grasa subcutánea o que resuelva problemas en la fabricación del proceso.

Los inventores de la presente invención inesperadamente encontraron la combinación específica de latanoprost, miristato de isopropilo y petrolato con proporciones específicas que proporciona una formulación con propiedades efectivas, tales como buena factibilidad de producción, esterilidad, estabilidad, y propiedades de tolerabilidad, también como se demostró un suministro óptimo de latanoprost en la grasa subcutánea. Teniendo en cuenta el

sin número de posibilidades proporcionadas por D1 y que no se presenta ninguna clave para dirigirse a las combinaciones más prometedoras, las enseñanzas de dicha anterioridad no afectan el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Con relación al documento D2 (US8318678) mi representada respetuosamente considera que dicho documento no afecta el nivel inventivo de la solicitud en estudio ya que dicho documento se dirige principalmente a péptidos para apariencia cosmética, dicho documento tiene muy poca relevancia con relación a las reivindicaciones modificadas de la solicitud en estudio ya que solo incluyen un listado de varios ingredientes de la formulación. Por lo tanto, dicho documento no contiene una clara motivación de combinarse con el documento D1 y llegar de una manera obvia a las reivindicaciones modificadas de la presente invención.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante no solamente cumple con el requisito de novedad sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 9,040,584 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

Hacemos notar a su Despacho que las reivindicaciones modificadas para la presente solicitud Colombiana son más limitadas que las otorgadas en la patente estadounidense US 9,040,584.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones
- Pago de examen de patentabilidad.
- Copia de la patente US 9,040,584