

a que los niveles alcanzados se consideraron en el intervalo de protección para estas enfermedades correspondientes (titulaciones de SN de BVDV-1 de 1:256-512; BVDV-2 $\pm$ 256 o más; titulación de SN de IBR de 1:32).

5 En conclusión, las formulaciones liposomales ofrecen una opción segura y nueva para suministrar antígenos muertos para enfermedades que no solo requieren del anticuerpo sino también de CMI para la protección. Las formulaciones fueron comparables con las vacunas que contienen Quil-A en cuanto a
10 la eficacia. El efecto de CpG en la eficacia se pudo reproducir, sin embargo, ORN no fue eficaz para mejorar la inmunidad contra la exposición a BVDV.

Ejemplo 4 - virus de la gripe porcina

El objetivo de este estudio era evaluar la respuesta
15 inmunitaria y la eficacia de varias vacunas de SIV (virus muerto, pH1N1 y H3N2) que contenían inmunomoduladores y formulaciones adyuvantes novedosas. La eficacia se determinó tanto por parámetros inmunológicos (humoral y celular) como por criterios de valoración de eficacia incluyendo síntomas
20 clínicos, viremia, diseminación viral y lesiones pulmonares.

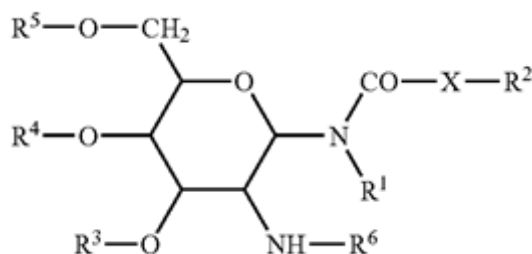
Animales.

Se usaron cerdos de tres semanas de edad (21 $\pm$ 3 días) de ambos sexos para este estudio. Los animales no tenían antecedentes de exposición a PRRSV, *Mycoplasma hyopneumoniae*.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un liposoma esencialmente libre de saponina, en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, la membrana externa comprende:

- a) un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquilos C_{10} - C_{20} y las dos restantes son alquilos C_1 - C_4 ;
- b) un esteroles seleccionado del grupo que consiste de β -sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol, y colesterol;
- c) un fosfolípido, y
- d) un glicolípido de fórmula I:



Fórmula I

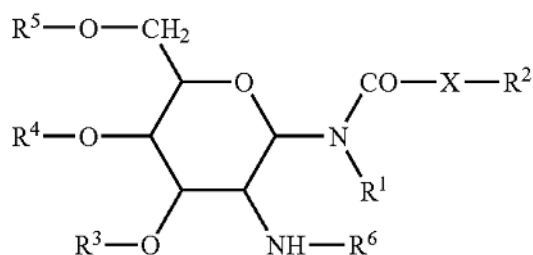
donde, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-NH-$; R^2 es hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, $-SO_4^{2-}$, $-PO_4^{2-}$, $-CO$ alquilo C_{1-10} ; R^6 es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, L-cisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitino, L-fenilalanilo, L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos.

2. El liposoma de la Reivindicación 1, donde dicho liposoma está libre de saponina.

3. El liposoma de la Reivindicación 1, donde el compuesto de amonio cuaternario es bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA), el esteroles es colesterol y el glicolípido es N-(2-deoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida o una sal de este.

4. El liposoma de la Reivindicación 1, que comprende además, un oligonucleótido inmunoestimulante seleccionado del grupo que consiste en un ribonucleótido inmunoestimulante, un oligodesoxirribonucleótido CpG y una combinación de estos.
5. El liposoma de la Reivindicación 4, donde dicho oligonucleótido inmunoestimulante comprende cualquiera de las SEQ ID NO: 1-14.
6. Una formulación adyuvante que comprende el liposoma de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en dicha formulación adyuvante, la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección.
7. La composición adyuvante de la Reivindicación 6, donde dicha formulación adyuvante es libre de saponina.
8. Una composición de vacuna que comprende una cantidad eficaz de un componente antigénico y una cantidad inmunológicamente eficaz de la formulación adyuvante de la Reivindicación 6, en donde en dicha composición de vacuna la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección.
9. La composición de vacuna de la Reivindicación 8, donde dicha composición de vacuna es libre de saponina.
10. La composición de vacuna de la Reivindicación 8, donde el componente antigénico se selecciona del grupo que consiste en antígenos bovinos, antígenos caprinos, antígenos porcinos, antígenos de aves de corral, antígenos equinos, antígenos caninos, y antígenos felinos.
11. La composición de vacuna de la Reivindicación 8, donde el oligonucleótido inmunoestimulante comprende un oligodesoxirribonucleótido CpG.

12. La composición de vacuna de la Reivindicación 8, donde el componente antigénico comprende IBR, BVDV-1 y BVDV-2.
13. La composición de vacuna de la Reivindicación 11, donde el antígeno comprende un antígeno de aves de corral.
14. La composición de vacuna de la Reivindicación 13, donde el antígeno es profilina.
15. La composición de vacuna de la Reivindicación 10, donde el componente antigénico comprende un virus de ARNcs y donde la composición de vacuna está esencialmente libre de oligodesoxirribonucleótido CpG.
16. La vacuna de la Reivindicación 15, donde el virus de ARNcs es un virus de la gripe.
17. La vacuna de la Reivindicación 16, donde el virus de la gripe es un virus de la gripe porcina (SIV) inactivado.
18. Un método para la preparación del liposoma de la Reivindicación 1, dicho método comprende:
- a) disolver en un solvente orgánico el compuesto de amonio cuaternario, el estero, el fosfolípido y el glicolípido de la fórmula I:



Fórmula I

donde, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-NH-$; R^2 es hidrógeno o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, $-SO_4^{2-}$, $-PO_4^{2-}$, $-COalquiloC_{1-10}$; R^6 es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, L-

cisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenilalanilo, L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos;

- b) retirar el solvente orgánico y formar una película;
- c) rehidratar la película en un solvente acuoso formando de ese modo una composición rehidratada;
- d) microfluidizar la composición rehidratada.

19. El método de la Reivindicación 18, donde el solvente acuoso comprende un oligonucleótido inmunoestimulante.

20. El liposoma esencialmente libre de saponina de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que las relaciones en peso del compuesto de amonio cuaternario: el esterol: el fosfolípido: el glicolípido son 1: 0,75-1,25:1,5-2,5:1,5-2,5, respectivamente.

21. El liposoma esencialmente libre de saponina de acuerdo con la Reivindicación 20, en el que las relaciones en peso del compuesto de amonio cuaternario: el esterol: el fosfolípido: el glicolípido son 1: 1: 2: 2.

22. El liposoma esencialmente libre de saponina de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que

- a) el peso total del compuesto de amonio cuaternario y el esterol es aproximadamente el 10-60% del peso total del glicolípido y el fosfolípido;
- b) el compuesto de amonio cuaternario comprende al menos aproximadamente el 5% p/p del peso total del compuesto de amonio cuaternario, el esterol, el fosfolípido y el glicolípido; y;
- c) el glicolípido es al menos aproximadamente el 20% p/p del peso total del compuesto de amonio cuaternario, el esterol, el fosfolípido y el glicolípido.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0000496

Solicitud de patente de invención titulada: “COMPOSICIONES DE ADYUVANTE LIPOSOMAL QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO, UN ESTEROL, UN FOSFOLÍPIDO Y UN GLICOLÍPIDO”

Solicitantes: ZOETIS SERVICES LLC.

Nuestra Ref.: P2018/000002

RESPUESTA AL OFICIO No. 2039 NOTIFICADO EL 07 DE MAYO DE 2019
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al examen de forma el 27 de marzo de 2018. Así en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- en la Reivindicación 1 se adiciona al preámbulo la expresión *“esencialmente libre de saponina en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección”* que tienen soporte en las páginas 7 y 8 del Capítulo Descriptivo;
- se limita la Reivindicación 1 para definir el tipo de compuesto de amonio cuaternario y el esterol, lo cual tiene soporte en las páginas 11 y 12 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la múltiple dependencia de las Reivindicaciones 3, 4, 6 y 11;
- se define en la Reivindicación 3 la sigla DDA como bromuro de dimetildiocetadecilamonio;

- se adiciona en la parte caracterizante de la Reivindicación 8 la expresión “*la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección*” que tienen soporte en las páginas 7 y 8 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina de la Reivindicación 9 la expresión “*esencialmente*”;
- se elimina la Reivindicación 10;
- las nuevas Reivindicaciones 10 a 19, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 11 a 20, respectivamente;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 20 a 22 que encuentra soporte en las páginas 14 y 15 del Capítulo Descriptivo;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador considera que el título es demasiado amplio y no se relaciona con el objeto de la solicitud.

b- Siguiendo las sugerencias del Examinador y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“COMPOSICIONES DE ADYUVANTE LIPOSOMAL QUE COMPRENDEN UN
COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO, UN ESTEROL, UN FOSFOLÍPIDO Y
UN GLICOLÍPIDO”

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 3 no es clara ya que define con la sigla DDA el compuesto de amonio cuaternario. El Examinador sugiere definir la sigla por el nombre químico correspondiente.

b- i) En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial, en donde se define en la Reivindicación 3 la sigla DDA como bromuro de dimetildioctadecilamonio. Por lo que considero completamente superada la objeción del Examinador.

ii) Finalmente, me permito llamar la atención sobre las modificaciones contenidas en el Capítulo Descriptivo, en donde corrige el error tipográfico reemplazando

la expresión “GpG” por “CpG” a las que se hace referencia en la Hoja sustituta de la página 68 que adjunto al presente memorial.

4. a- El Examinador señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz del artículo *“Incorporation of CpG into a liposomal vaccine formulation increases the maturation of antigen-loaded dendritic cells and monocytes to improve local and systemic immunity”*¹ (D1) y la patente AU750379 (D2).

El Examinador establece que D1 es el documento más cercano a la presente invención porque divulga un liposoma que comprende lecitina, colesterol y CpG. La diferencia entre D1 y la presente invención consiste en que el liposoma de la presente invención incluye además un compuesto de amonio cuaternario y un glicolípido de Fórmula I. El Examinador señala que no se evidencia un efecto derivado de esta diferencia. Por lo tanto, el Examinador define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿cómo modificar el liposoma conocido en D1 con el fin de obtener liposomas alternativos?*

Sin embargo, D2 divulga un liposoma que comprende un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido. Particularmente, D2 describe un liposoma que comprende bromuro de dimetildioctadecilamonio y acetato de (N-(2-desoxi2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil) -N-octa-decildodecanoilamida. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 hubiese incluido un compuesto de amonio cuaternario y un glicolípido en el liposoma de D1, llegando de manera obvia a los liposomas descritos en la Reivindicación 1.

b- i) En primer lugar, me permito nuevamente llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual la Reivindicación 1 ahora reclama:

“Un liposoma esencialmente libre de saponina en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, la membrana externa comprende.

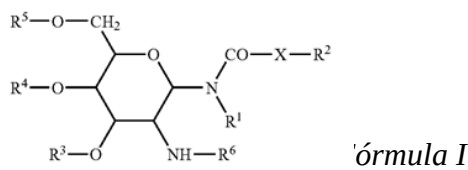
a) un compuesto de amonio cuaternario compuesta de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄;

b) un esteroles seleccionado del grupo que consiste de □□sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol;

c) un fosfolípido, y

d) un glicolípido de fórmula I.

¹ Neeland, M. R. et al. (2014). *Incorporation of CpG into a liposomal vaccine formulation increases the maturation of antigen-loaded dendritic cells and monocytes to improve local and systemic immunity*. Journal of Immunology, 192 (8), p. 3666-3675.



donde, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, o un radical alquilo saturado con hasta 20 átomos de carbono; X es $-CH_2-$, $-O-$ o $-NH-$; R^2 es hidrógeno o un radical alquilo saturado o insaturado con hasta 20 átomos de carbono; R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, $-SO_4^{2-}$, $-PO_4^{2-}$, $-COalquiloC_{1-10}$; R^6 es L-alanilo, L-alfa-aminobutilo, L-arginilo, L-asparginilo, L-aspartilo, L-cisteinilo, L-glutamilo, L-glicilo, L-histidilo, L-hidroxiprolilo, L-isoleucilo, L-leucilo, L-lisilo, L-metionilo, L-ornitinilo, L-fenialanilo, L-prolilo, L-serilo, L-treonilo, L-tirosilo, L-triptofanilo y L-valilo o los D-isómeros de estos.”

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC². La Guía de la SIC señala que “Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Examinador en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada de la presente solicitud. Particularmente, D1 se refiere a un estudio de la mejora de numerosos mecanismos inmunitarios que proporciona una explicación de la función inmunogénica de la CpG cuando se emplea como adyuvante dentro de las vacunas. Particularmente, D1 describe un sistema de administración basado en liposomas que incorpora CpG, en donde todas las inyecciones consistieron en 500 µL de mezclas de PBS estériles de liposomas (12% de lecitina de soja/colesterol [9: 1]) que contienen 400 µg de OVA con o sin la adición de 50 µg CpG.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Como lo señala el Examinador, la diferencia entre D1 y la presente invención consiste en que los liposomas reclamados en D1 no contienen un compuesto de amonio cuaternario y

² Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

un glicolípido de Fórmula I. Adicionalmente, en los liposomas de D1 el componente CpG se encuentra presente en todas las composiciones estudiadas, mientras que en la presente invención CpG no es un componente esencial. Finalmente, los liposomas de la presente invención se caracterizan por una membrana de bicapa lipídica externa y una membrana interna y son esencialmente libres de saponina, en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Examinador, no existe un efecto técnico atribuible a la diferencia que presenta los liposomas esencialmente libre de saponina de la invención en comparación con D1. Sin embargo, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, ya que en el Ejemplos 3 del Capítulo Descriptivo de la presente invención se evidencia (i) el efecto de los liposomas en la respuesta inmune provocada por los liposomas y (ii) los posibles efectos secundarios causados por los adyuvantes. Particularmente, las formulaciones liposómicas de la presente invención ofrecen una opción segura y nueva para administrar antígenos muertos para enfermedades que requieren no solo un anticuerpo, sino también CMI para su protección. Adicionalmente, se evidencia que las composiciones que comprenden los liposomas de la presente invención reducen la reacción febril después de la aplicación de la vacuna en los animales significativamente en comparación a los blancos empleados (Tabla 2). Por otro lado, se evidencia que los liposomas de la presente invención fueron comparables a las vacunas que contenían Quil-A en eficacia, siendo las de la presente invención esencialmente libres de saponina.

De manera similar, el Ejemplo 4 se encuentra dirigido a formulaciones contra el virus de la influenza porcina, con las cuales se evalúa la respuesta inmunitaria y la eficacia de varias vacunas SIV que contienen nuevas formulaciones adyuvantes e inmunomoduladores. Particularmente, las formulaciones liposómicas de la presente invención mostraron ser tan efectivas como las formulaciones comerciales para reducir las puntuaciones de lesiones pulmonares. Al mismo tiempo, los liposomas de DCRL son mucho más efectivos para activar la respuesta CMI que las otras composiciones de vacunas estudiadas, lo que brinda un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad que el producto comercial.

Por lo tanto, y contrario a la opinión del Examinador, los liposomas esencialmente libre de saponina de la presente invención muestran un efecto técnico claro derivado de las diferencias anteriormente nombradas, pues se caracterizan por potenciar la respuesta inmunitaria al usarse junto con el antígeno, reduce la reacción febril y con un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad. Así las cosas, a diferencia de la opinión del Examinador, es claro que la presente invención si tiene un

efecto técnico demostrado a través de ejemplos concretos como se demostró anteriormente, el cual es un efecto sorprendente e inesperado a la luz del arte previo citado.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Teniendo en cuenta lo anterior, respetuosamente difiero del problema técnico planteado por el Examinador, en tanto la Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”*³

Pese a lo anterior, el Examinador plantea el siguiente problema técnico: *“¿cómo modificar el liposoma conocido en D1 con el fin de obtener liposomas alternativos?”*

Tomando lo anterior en consideración, el Examinador falla a la hora detectar los efectos técnicos de la presente invención, y por lo tanto, también se equivoca en su formulación del problema técnico.

En este sentido, la correcta formulación del problema técnico sería: *“¿cómo obtener liposomas que esencialmente libre de saponina que reduzcan la reacción febril con un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad?”*.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera 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.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 se diferencia de la presente invención en que el liposoma divulgado en D1 no contienen un compuesto de amonio cuaternario y un

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

glicolípido de Fórmula I, ni se caracterizan por una membrana de bicapa lipídica externa y una membrana interna. Adicionalmente, en los liposomas de D1 el componente CpG se encuentra presente en todas las composiciones estudiadas, mientras que en la presente invención CpG no es un componente esencial. Por lo que D1, no contiene enseñanzas suficientes que guíen a la persona medianamente versada en la materia a incluir un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄ y un glicolípido de Fórmula I para obtener un liposoma tal como se define la Reivindicación 1 y particularmente no uno que reduzcan la reacción febril con un potencial de protección cruzada más amplio y una mejor duración de la inmunidad.

De hecho, dado a los buenos resultados obtenidos en D1 para un sistema de administración basado en liposomas que incorpora CpG, en donde todas las inyecciones consistieron en 500 µL de mezclas de PBS estériles de liposomas (12% de lecitina de soja/colesterol [9: 1]) que contienen 400 µg de OVA con la adición de 50 µg CpG, la persona medianamente versada en la materia no buscaría eliminar el CpG del liposoma y muchos menos incorporar un compuesto de amonio cuaternario de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄ y un glicolípido. Así entonces, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a buscar un segundo documento que contenga una enseñanza que indique como modificar o adaptar lo enseñado por D1 para resolver el problema de la forma reclamada en la presente invención, que en el presente caso correspondería a D2.

Ahora bien, en cuanto a D2, este documento divulga el uso de un agente inmunogénico derivado de *Helicobacter*, asociado con un adyuvante como las saponinas purificadas de un extracto de Quillaja saponaria (capaz de promover la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo T helper 1 -Th1), para preparar una composición farmacéutica para prevenir o tratar la infección por *Helicobacter* en un mamífero. Particularmente, D2 menciona liposomas que contienen saponinas, lípidos catiónicos y glucopéptidos de Fórmula (I). Específicamente, D2 en la página 5 señala que: “*no se proporcionan en forma de liposomas cuando dicha composición no contiene saponina o glucolipopéptido de Fórmula I*”.

Por lo tanto D2, no contiene enseñanzas suficientes que guíen a la persona medianamente versada en la materia a obtener liposomas esencialmente libres de saponina en el que la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección y que además comprendan un compuesto de amino cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄, un esteroles seleccionado del grupo que consiste de Δ^5 -sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol; un fosfolípido, y un glicolípido de fórmula I.

En consecuencia, las enseñanzas de D2, en el mejor de los casos, sugeriría a la persona medianamente versada en la materia a **incluir saponina** como adyudante en los liposomas divulgados en D1, mientras que en la presente invención los liposomas esencialmente libres de saponina, lo que está en directa contradicción con las enseñanzas de D2.

Sin embargo, el Examinador opta por simplemente negar la importancia de la ausencia de saponina y la presencia de un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄ y un glicolípido de Fórmula I, necesarios para preparar los liposomas de la presente invención.

De lo anterior se concluye que ninguno de los documentos de arte previo citados por el Examinador sugiere o enseña liposomas como se encuentran estructuralmente definidos en la Reivindicación 1. Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia no habría sido obvio adicionar un compuesto de amonio cuaternario compuesto de cuatro cadenas de alquilo, dos de las cuales son alquiloC₁₀-C₂₀ y las dos restantes son alquiloC₁-C₄, y un glicolípido de Fórmula I, que además sea esencialmente libre saponina como en los liposomas de la invención tomando las sugerencias de D1 y D2.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que los liposomas que se reclaman en la presente solicitud no podrían haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁵ *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.

iii) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los liposomas aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los liposomas de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de los liposomas aquí reclamados, son obvios, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Examinador, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Es decir, el Examinador simplemente combina las características previamente mencionadas de D1, y D2 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Examinador simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los liposomas reclamados en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo.

En conclusión, como se resalta en 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 arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría el liposoma reivindicado.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De lo contrario y teniendo en cuenta todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Pago por 2 reivindicaciones adicionales
- Pago por examen adicional
- Hoja sustituta página 68