

P-11557

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **16147105**

Solicitud de patente a nombre de **3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY**, domiciliada en St. Paul, MN, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **809** notificado mediante notificación electrónica el 12 de marzo de 2019, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, atentamente me permito manifestar que:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 9 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Como primera medida, se modificó la reivindicación 1 con el propósito de especificar que el compuesto modificador de respuesta inmunitaria de la formulación farmacéutica intratumoral inyectable reclamada por la presente solicitud es N-(4-{[4-amino-2-butil-1Himidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil)octadecanamida.
- 1.2** Igualmente, las antiguas reivindicaciones 9 a 12 no se presentan en esta oportunidad.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y que fueron realizadas con el

ánimo de superar las objeciones en cuanto a la claridad y nivel inventivo de la solicitud planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad y concisión de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones realizadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

En particular, el examinador reiteró en su concepto técnico que la antigua reivindicación 1 no era clara, porque empleaba diferentes unidades de medida para una formulación que no está plenamente caracterizada, argumentando que se desconoce la proporción o cantidad del aceite de sésamo; por otra parte el examinador indicó que el etanol está en porcentaje por peso y el principio activo se encuentra en mg/mL, pero no se puede establecer cuál es el volumen total, para entender dichas proporciones. En consecuencia, el examinador requirió delimitar correctamente la invención.

Al respecto, respetuosamente se hace notar que en respuesta al requerimiento comunicado por examinador en el Oficio No. 12398, **la concentración del principio activo que se encontraba expresada en "mg/mL" fue convertida a su equivalente en "% en peso"**, tal como se detalló en la respuesta a dicho oficio. Sin embargo, el examinador parece no haberse percatado de dicha modificación al comparar las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 con las de los documentos del arte previo, ya que no se evidencia que dicha modificación en tabla *“Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica”* mostrada en la sección 8 del Oficio No. 809.

Tal como aparece especificado en el actual pliego reivindicatorio, la formulación farmacéutica inyectable intratumoral para la cual se está solicitando la protección incluye aceite de sésamo; 1% en peso a 9% en peso de etanol; y del 0,01% en peso al 1% en peso de un compuesto modificador de la respuesta inmune ahora descrito explícitamente por su nombre químico. Dado que las concentraciones de dos de los tres componentes de la formulación se encuentran definidas en porcentajes en peso, una persona del oficio normalmente versada en la materia estaría en capacidad de determinar el porcentaje en peso de aceite de sésamo necesaria para poder llevar a cabo la formulación de la invención exitosamente.

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y las aclaraciones aquí realizadas, se solicita atentamente reconsiderar y retirar la objeción.

3. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 13 a la luz de las enseñanzas descritas en los documentos US2013230578 (D4), y WO2011112669 (D5).

En particular, el examinador afirma que el documento D4 es el estado del arte más cercano a la invención de la presente solicitud porque divulga *“una formulación farmacéutica adecuada para inyección que comprende aceite de sésamo y un agente activo modificador de la respuesta inmunitaria (IRM), el cual se administra de 100 ng/Kg hasta 50 mg/Kg; y 0.01 mg/m² hasta 10 mg/m²”* (véase resumen, párr. [0055-0056], párrafo [0074], ejemplos; párrafo [0005] y reivindicación 1). El examinador considera que la diferencia entre la presente invención y la formulación descrita en D4 consistiría en la presencia de entre 1% en peso hasta 9% en peso de etanol. Sin embargo, el examinador considera que dicha diferencia no le otorga un efecto técnico a la invención.

Además, el examinador considera que a la luz de las enseñanzas contenidas en el documento D5, el cual enseña *“formulaciones inyectables que comprenden un agente bioactivo (del tipo anticancerígeno), y como vehículo un aceite de sésamo que está formulado junto con etanol en diferentes proporciones. Preferiblemente, el etanol se encuentra del 0.2% al 99.9% en volumen (su equivalente en peso)”*, una persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el etanol como parte del vehículo con aceite de sésamo divulgado por el documento D5, en la formulación divulgada en el documento D4, para así llegar a la formulación de la presente solicitud. El examinador además señala que las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan ninguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporten un nivel inventivo al objeto de la reivindicación 1.

En este sentido, volvemos sobre el particular que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *“una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe**

demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre formulación farmacéutica intratumoral inyectable de la presente solicitud con el previo citado por el examinador, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D4 y D5, ya sea tomándolas de manera independiente o en combinación; para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Como primera medida, el examinador cita al documento US2013230578 (D4) para apoyar la posición de que las reivindicaciones carecen de nivel inventivo. Específicamente, examinador cita el párrafo [0056], el cual enseña que uno de los modificadores de la respuesta inmune (IRM) de dicho documento puede *“proporcionarse en cualquier composición farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto”*. Luego, el documento proporciona una larga lista de opciones de formulación de cual una persona del oficio normalmente versada en la materia tendría que elegir para poder llegar a la formulación reivindicada por la presente solicitud.

Sin embargo, para poder llevar a cabo dicha elección, la persona del oficio normalmente versada en la materia primero tendría que decidir primero si la composición a realizar será una solución, una emulsión o cualquier forma de mezcla. Luego, la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría que decidir si utiliza *“cualquier excipiente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable”*. Incluso si la persona del oficio normalmente versada en la materia seleccionara un aceite como portador, el documento D4 proporciona una lista de siete aceites posibles con los cuales la persona del oficio necesitaría llevar a cabo pruebas antes de poder llegar al aceite de sésamo como se describe para la invención reivindicada. Estas numerosas selecciones requeridas para llegar a la invención reivindicada demuestran que D4 no proporciona enseñanzas suficientes para afectar el nivel inventivo de las actuales reivindicaciones.

También es importante tener en cuenta que el documento D4, cuando menciona la administración del compuesto en una región localizada, enseña específicamente el uso de una formulación de liposomas los párrafos [0050], [0051] y [0052], como se indica en la traducción de dichos párrafos mostrada a continuación:

www.clarkemodet.com

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

“[0050] La presente invención proporciona así el compuesto de Fórmula I, así como composiciones farmacéuticas y formulaciones de los mismos. En algunas realizaciones, **el compuesto de Fórmula I se incorpora en una formulación basada en liposomas**. También se puede incorporar un antígeno mezclado con o administrado por separado, pero en combinación con dicha formulación. Por ejemplo, un antígeno puede formularse dentro del lumen de la **partícula liposómica autoensamblable**. Dichos **liposomas** incluirían compuestos de tales sustancias en las proporciones más adecuadas para producir partículas estables de los tamaños y diámetros deseados. Los tamaños pueden ser del rango submicrónico para simular patógenos virales y el tamaño de micra para imitar antígenos bacterianos. Estos tamaños pueden ser controlados por la composición de partículas y el proceso de formación.

[0051] En algunas realizaciones de los métodos descritos en el presente documento, el compuesto de Fórmula I (por ejemplo, en una composición farmacéutica descrita en el presente documento) **se administra a una región tisular localizada, tal como en una masa tumoral**. En algunas de estas realizaciones, **el compuesto de Fórmula I se administra a tejido localizado, tal como una masa tumoral, en una formulación de liposoma**. También se puede incluir una vacuna contra el cáncer.

[0052] Una **"región tisular localizada"** generalmente será una porción relativamente pequeña del cuerpo, por ejemplo, menos del 10 por ciento en volumen y, a menudo, menos del 1 por ciento en volumen. Por ejemplo, dependiendo del tamaño de, por ejemplo, un tumor sólido u órgano canceroso, la región tisular localizada será típicamente del orden de no más de unos 500 centímetros cúbicos (cm³), a menudo menos de unos 100 cm³, y en muchos casos de 10 cm³ o menos. Para algunas aplicaciones, la región tisular localizada será de 1 cm³ o menos (por ejemplo, para nódulos tumorales pequeños, lesiones virales o sitios de vacunación). Sin embargo, en ciertos casos, la región tisular localizada puede ser una región particularmente grande, hasta varios litros, por ejemplo, para tratar el cáncer metastatizado en toda la cavidad peritoneal. La región tisular localizada puede ser, por ejemplo, un cáncer, una lesión infectada por un virus, un órgano o un sitio de vacunación. Puede ser, por ejemplo, un tumor sólido, tejido linfático, sistema reticuloendotelial, médula ósea, tejido de la mucosa, etc. La región tisular localizada puede ser, por ejemplo, un tumor de cáncer de mama, cáncer de estómago, tumor de cáncer de pulmón, cabeza o cuello, tumor de cáncer, tumor de cáncer colorrectal, tumor de carcinoma de células renales, tumor de cáncer pancreático, tumor de carcinoma de células basales, tumor de cáncer cervical, tumor de cáncer de melanoma, tumor de cáncer de próstata, tumor de cáncer de ovario o tumor de cáncer de vejiga. El suministro del compuesto de Fórmula I a una región tisular localizada puede realizarse junto con las técnicas de guía de imagen que utilizan, por ejemplo, ultrasonido, MRI y rayos X (fluoroscopia) en tiempo real.” **(el subrayado es nuestro)**

Además, el documento D4 señala que las partículas de liposomas son particularmente eficaces debido a sus partículas son estables y de tamaños deseados. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia con la intención de desarrollar una formulación para uso local, tal como una

formulación intratumoral, a partir de las enseñanzas del documento D4 se vería motivado a explorar una formulación liposomal, no una formulación basada en aceite la reivindicada por la presente solicitud.

Con respecto al documento WO 2001/112669 (D5) también citado por el examinador como arte previo que afecta el nivel inventivo de la solicitud, se hace notar que el documento D5 específicamente enseña “*formulaciones en suspensión no acuosas de viscosidad reducida y métodos para el desarrollo de las mismas*” (p. 1 líneas 10-12). D5 se encuentra específicamente dirigido a formulaciones de anticuerpos a una alta concentración en suspensión. La concentración del anticuerpo activo es muy alta a 50 mg/ml. (p. 4 línea 3). D5 indica que las “moléculas bioactivas” son “proteínas, anticuerpos, péptidos, nucleótidos y similares” (p. 10, líneas 23-24). Además, el documento D5 enseña una formulación en suspensión para la inyección subcutánea o intramuscular de anticuerpos. En contraste, **la invención reivindicada por la presente solicitud es una solución de una molécula pequeña en aceite de sésamo y etanol que está diseñada para ser administrada por vía intratumoral**, por lo que una persona del oficio normalmente versada en la materia no tomaría como punto de partida las enseñanzas de un documento dirigido a formular formulaciones de anticuerpos a una alta concentración en suspensión para desarrollar la formulación de una molécula pequeña el compuesto modificador de respuesta inmunitaria (IRM) que es N-(4-{[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil)octadecanamida reivindicado por la presente solicitud, el cual tiene un peso molecular de aprox. 594 g/mol mientras que un anticuerpo promedio tiene un peso molecular de 150,000 g/mol, es decir casi tres veces el tamaño del compuesto IRM de la presente solicitud. Por lo tanto, las enseñanzas del documento D5 no afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud.

Además, la persona del oficio normalmente versada en la materia no combinaría esas enseñanzas las enseñanzas de D5 con las enseñanzas de D4, porque las enseñanzas de D4 lo alejarían de llevar a cabo formulaciones de aceite de sésamo de baja viscosidad para los compuestos IRM. Como se describe en el Ejemplo 11 del documento D4, los efectos de inducción de citoquinas del compuesto de la Fórmula 1 son locales y no sistémicos (Para [0049]). La acción local de la molécula previene la inducción sistémica indeseable de citoquinas que de lo contrario podrían provocar efectos secundarios dañinos. Además, el documento D4 establece que el compuesto de la Fórmula 1 “*se puede formular para proporcionar niveles sistémicos reducidos del compuesto (...) para proporcionar una respuesta inmune local mejorada y minimizar los efectos secundarios sistémicos indeseables [a través] de la administración directa a un tumor*”. (Para [0076]). Por lo tanto, D4 solo llega a enseñar que las formulaciones de IRM que se administran a un tumor deben diseñarse para ser retenidas localmente, mientras que la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que la

adición de alcohol etílico a una formulación intratumoral resultaría en el efecto opuesto, es decir, resultaría en la no retención local de la formulación de IRM, ya que como lo enseña el documento D5, el alcohol etílico puede disminuir la viscosidad de una formulación permitiéndole fluir más fácilmente. Se esperaría entonces que una formulación de IRM de menor viscosidad tendería a filtrarse fuera del tumor más fácilmente, lo que aumentaría la posibilidad de una administración sistémica del compuesto IRM. Además, el alcohol etílico es un conocido potenciador de la permeación. Se sabe que ayuda a la transferencia de drogas al torrente sanguíneo, por lo que se esperaría que una mayor liberación de un compuesto IRM directamente en el torrente sanguíneo aumentaría la probabilidad de que ocurriesen efectos secundarios sistémicos dañinos o perjudiciales. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia que buscara evitar la administración sistémica de un compuesto IRM no seguiría las enseñanzas del documento D5, sino que se abstendría de agregar alcohol etílico a una formulación intratumoral de IRM.

Así, en vista de las aclaraciones aquí realizadas y de las modificaciones introducidas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad, es posible afirmar que la nueva reivindicación 1 y sus dependientes implican un nivel inventivo.

4. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número menor de cláusulas que el estudiado originalmente.

Asimismo, según lo establecido en la Resolución 3719 del 2016 y considerando que se realizaron modificaciones al pliego reivindicatorio de la presente solicitud, se adjunta recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

5. Conclusiones

Considerando los argumentos indicados anteriormente, es claro que la invención descrita en las nuevas reivindicaciones 1 a 9 cumple con los requisitos de claridad y nivel inventivo, tal como se definen en los artículos 30 y 18 de la Decisión 486/00 y como se explica detalladamente en el Manual Andino y la Guía para Examinadores de la Superintendencia de Industria y Comercio. Así, respetuosamente se solicita que se reconozca la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, y, por lo tanto, la Superintendencia de Industria y Comercio conceda el privilegio de patente para la invención titulada *“FORMULACIÓN INYECTABLE QUE COMPRENDE ACEITE*

DE SÉSAMO, ETANOL Y UN MODIFICADOR DE LA RESPUESTA INMUNE”
a nombre de 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicar los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el petionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

6.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 9 reivindicaciones.

Señor Director,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

www.clarkemodet.com

ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · URUGUAY · VENEZUELA

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica intratumoral inyectable, que comprende:
 - aceite de sésamo;
 - 1% en peso hasta 9% en peso de etanol; y
 - 0,01% en peso a 1% en peso de un compuesto modificador de respuesta inmunitaria que es N-(4-{{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il}oxi}butil)octadecanamida;o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el etanol está presente en una concentración de desde 3% en peso hasta 8% en peso.
3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración de desde 6,5% en peso hasta 7,5% en peso.
4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor hidroxilo del aceite de sésamo es menor de o igual a 2.
5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de ácido del aceite de sésamo es menor de o igual a 0,1.
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de peróxido del aceite de sésamo es menor de o igual a 1.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de nitrógeno total del aceite de sésamo es menor de o igual a 1 ppm.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de sésamo contiene no más de 0,05% en peso de sesamina y no más de 0,05% en peso de aceite de sésamo.
9. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:
 - aceite de sésamo;
 - 7,5% en peso de etanol;

P-11557

Respuesta a Oficio No. 809 de 2019

Mayo 23 de 2019

300 ppm de hidroxianisol butilado (BHA); y
desde 0,01% en peso hasta 0,25% en peso de N-(4-{[4-amino-2-butil-1 *H*-
imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil)octadecanamida.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica intratumoral inyectable, que comprende:
 - aceite de sésamo;
 - 1% en peso hasta 9% en peso de etanol; y
 - 0,01% en peso a 1% en peso de un compuesto modificador de respuesta inmunitaria que es N-(4-{[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil)octadecanamida;o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el etanol está presente en una concentración de desde 3% en peso hasta 8% en peso.
3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración de desde 6,5% en peso hasta 7,5% en peso.
4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor hidroxilo del aceite de sésamo es menor de o igual a 2.
5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de ácido del aceite de sésamo es menor de o igual a 0,1.
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de peróxido del aceite de sésamo es menor de o igual a 1.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de nitrógeno total del aceite de sésamo es menor de o igual a 1 ppm.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de sésamo contiene no más de 0,05% en peso de sesamina y no más de 0,05% en peso de aceite de sésamo.
9. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:
 - aceite de sésamo;
 - 7,5% en peso de etanol;

P-11557

Respuesta a Oficio No. 809 de 2019

Mayo 23 de 2019

300 ppm de hidroxianisol butilado (BHA); y
desde 0,01% en peso hasta 0,25% en peso de N-(4-{[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil)octadecanamida.