

VIA EFS

Attorney Docket No.: 24470-US-PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants:	Moti Harel <i>et al.</i>	Examiner:	Yanzhi Zhang
Application No.:	15/100,764	Confirmation No.:	1452
Filed:	June 1, 2016		
For:	COMPOSITION FOR ORAL DELIVERY OF BIOACTIVE AGENTS	Art Unit:	1617

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132 OF SWETHA R. KAMBALAPALLY, PH.D.

I, SWETHA R. KAMBALAPALLY, declare as follows:

1. I am one of the co-inventors of the above-identified patent application and am presently a Senior Scientist for Formulation & Process Development at Merck Animal Health. Attached is a copy of my *curriculum vitae* (Exhibit 1).
2. I earned a Bachelor of Technology in Biotechnology from Jawaharlal Nehru Technological University in Hyderabad, India in 2006, and a Ph.D in Biomedical Engineering & Biotechnology from the University of Massachusetts in Lowell, Massachusetts in 2011. My Doctoral Thesis was entitled: *Nanomedicine for the Therapeutic Drug Therapy: Approaches to Increase the Efficacy of Drug Therapy With Nanoemulsion Delivery and Reduce the Toxicity of Quantum Dots*.
3. I have eleven (11) years of progressive experience planning and managing pre-formulation, formulation development, and delivery of efficient and scalable processes within academia and the pharmaceutical industry.

4. I have been asked to compare the particles of the present invention with those disclosed by Harel *et al.*, [U.S. 2012/0288552 A1].

5. **Preparation of particles as disclosed in Harel *et al.*, [U.S. 2012/0288552 A1]¹**

The encapsulation of egg albumin was performed as follows. One gram of chitosan was dissolved in 50ml of 0.5N acetic acid at 50⁰C. Ten grams of sucrose, 1.5g of soy lecithin and 10g of inulin were added to this slurry, under agitation. The mixture was held for 30 minutes with agitation to form a complex. The pH of the slurry was adjusted to pH 5.8 with 50% glacial acetic acid and the slurry was cooled to room temperature. An 8 ml sample of the aqueous phase (PBS) containing 80mg of egg albumin was emulsified with 10ml of squalene oil and 2g of Span 80 for 30 min at 10,000 rpm using an Ultra Turrax homogenizer under ice. Optical microscopy confirmed the formation of water in the oil emulsion. The emulsion was mixed with a chitosan slurry using a low speed hand mixer at 1000 rpm, and the slurry was crosslinked and harvested as follows. The slurry was spray atomized into a 5% w/v sodium tripolyphosphate crosslinking bath to form microparticles in a size range between 10µm and 100µm. The microparticles were allowed to harden for one hour and then washed with sterile water on a fine mesh screen, dipped into 30%(w/v) sucrose solution, and freeze dried overnight. The encapsulated dried material was collected, milled and then coated with a 10% alginate solution. The mixture was injected into a cross-linking solution containing 5% CaCl₂ to form alginate matrix beads. The beads were freeze dried and milled to obtain dry particles. The dried particles were milled and sieved to a particle size of less than 200µm.

6. **Preparation of particles according to the present invention**

A mucoadhesive polymer (3% Chitosan) was dissolved in 0.5N glacial acetic acid at 50⁰C. The pH of the solution was adjusted to pH 5.8 with sodium hydroxide and the solution was allowed to cool down to room temperature. Tween 80 (0.2%, Sigma, St Louis, MO) and Antifoam (0.5%, Sigma, St Louis, MO) were added to the chitosan solution and kept at 4°C until use. A solution containing egg albumin was added to the chitosan solution (up to 30% w/w) and

¹ In Harel *et al.*, the alginate was not cross-linked. However, the alginate was cross-linked in both the particles made according to Harel *et al.*, and those made according to the present invention in order to obtain a fairer comparison of the two technologies.

uniformly mixed. The egg albumin in chitosan solution was added to olive oil containing 5% Span 80 (Sigma) at a ratio of 1:1.5 w/w solution/oil and homogenized at 10,000 rpm for 30 minutes in an ice bath to form a water-in-oil emulsion. An alkali emulsion containing 5% sodium triphosphate in 0.5N NaOH in olive oil was prepared and slowly mixed (20% w/w) into the egg albumin emulsion and the resulting emulsified egg albumin bound chitosan droplets were allowed to harden for at least 2 hours. A low viscosity grade sodium alginate solution (9%, FMC Biopolymers Inc.) was prepared and optionally added with 20-40% w/w instant inulin and 3% lecithin and/or 1% Tween-80. The oil dispersion containing the egg albumin bound chitosan microparticles was mixed in at a ratio of 1:1-2 w/w emulsion/alginate solution and the mixture was injected into a cross-linking solution containing 5% CaCl_2 to form alginate matrix beads that contain oil dispersions of chitosan microparticles. The beads were freeze dried and milled to obtain the dry composition of the present invention.

7. The difference between the particles of Harel *et al.*, and the particles according to the present invention is that in the present invention the protein embedded in the chitosan matrix is dispersed in oil before being coated by alginate. As can be seen in Table 1 of Exhibit 2 below, the dispersion of the protein-embedded chitosan particles in oil prior to being coated by alginate provides for a substantial increase in gastric protection, *i.e.*, only a 10% loss in activity as compared to a 60% loss in activity. The increase in stability due to the technology of the present invention could not have been predicted.

8. All statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under 18 U.S.C. § 1001 and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application and any patent issued thereon.

June 18, 2018

Date

Swetha Kambalapally

Swetha R. Kambalapally, Ph.D.

EXHIBIT 1

EXHIBIT 2

**GASTRIC PROTECTION OF EGG ALBUMIN IN PARTICLES CONSTRUCTED
ACCORDING TO HAREL *ET AL.*, OR TO THE PRESENT INVENTION**

To evaluate the remaining activity of egg albumin after gastric exposure, compositions of particles according to Harel *et al.*, [U.S. 2012/0288552 A1] and to the present invention were prepared as described above. The compositions were incubated in simulated gastric fluid containing pepsin for 2 hours at 37⁰C on a shaker. At the end of the 2 hour exposure, the compositions were withdrawn from the gastric solutions and the remaining activity of the egg albumin in the compositions was measured as described in Example 5 of the instant Specification. Table 1 below, contrasts the remaining activity of egg albumin in each of the two compositions following 2 hours of exposure to simulated gastric juice. As can be seen, whereas the particles of the present invention lost only 10% of its starting activity, almost 60% of the activity of the particles obtained with the prior art technology was lost.

Table 1

Composition	Remaining activity
Harel <i>et al.</i>	42%
Present Invention	90%

Conclusion

The results in Table 1 demonstrate the protective effect of the composition of the present invention relative to that described in the cited art.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición para administración oral de un agente bioactivo a especies acuáticas o terrestres, que comprende partículas cada una de las cuales comprende un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo entrecruzado dispersado en gotas de aceite, dichas gotas de aceite están incrustadas o están recubiertas por una matriz que comprende un polímero de recubrimiento entérico entrecruzado, en donde el polímero mucoadhesivo es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en carragenano, chitosan, ácido hialurónico, alginato, derivados o modificaciones de cualquiera de los anteriores, polímeros funcionalizados con grupos carboxílicos, polímeros funcionalizados con grupos sulfato y polímeros funcionalizados con grupos amino y, en donde el polímero de recubrimiento entérico es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poli(meta)acrilatos, alginato, pectinas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa.
2. La composición de la Reivindicación 1, en donde las partículas son mayores a 50 μm de diámetro.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el agente bioactivo es un inmunógeno.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite es uno o más de los aceites seleccionados del grupo que consiste en grasas, aceites y ceras.
5. La composición de la Reivindicación 4, en donde el aceite es un aceite animal o vegetal.
6. Un método para preparar la composición de la Reivindicación 1, que comprende la siguiente secuencia:

- a) Formar una mezcla acuosa que comprende un agente bioactivo dispersado o disuelto;
 - b) Homogenizar la mezcla acuosa del paso anterior a) en el aceite para producir una emulsión de la mezcla acuosa en el aceite;
 - c) Formar una lechada del producto del paso anterior (b) en una solución acuosa que comprende un polímero de recubrimiento entérico, y
 - d) Formar las partículas a partir de la lechada descrita en el paso (c), en donde el paso (b) incluye además formar gotas de la emulsión en un polímero mucoadhesivo acuoso y entrecruzar el polímero mucoadhesivo para formar partículas intermedias.
7. El método de la Reivindicación 6, en donde el paso de formación de las partículas comprende secado por congelación y trituración del producto del paso (c).
8. El método de la Reivindicación 6, en donde el paso para formación de las partículas comprende un secado por rocío del producto del paso (c).

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0002399

Solicitud de patente de invención titulada: “COMPOSICIONES ORALES QUE COMPRENDEN UN AGENTE BIOACTIVO DISPERSADO EN GOTAS DE ACEITE INCRUSTADAS EN UN POLÍMERO ENTÉRICO Y RECUBIERTAS POR UN POLÍMERO MUCOADHESIVO COMO TRIPOLIFOSFATO”

Solicitante: INTERVET INTERNATIONAL B.V.

Nuestra Ref.: P2017/200012

RESPUESTA AL OFICIO No. 11758, NOTIFICADO EL 02 DE OCTUBRE DE 2018
(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 con la respuesta al examen de forma, de fecha 27 de noviembre de 2017.

Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 7, 10 a 12, 16 y 17;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8, 9, 13 a 15, 18 y 19 respectivamente;
- se restringe la Reivindicación 1 puesto que se limita drásticamente el alcance del polímero mucoadhesivo entrecruzado y del polímero de recubrimiento entérico lo cual tiene sustento en las antiguas Reivindicaciones 10 y 11;
- se eliminan las expresiones “*ya sea (d1) Rociar, derramar o inyectar la lechada del paso (c) en una solución acuosa que contenga un agente de entrecruzado para el polímero de recubrimiento entérico*”

para formar las partículas, en dónde la mezcla acuosa del paso (a) además comprende un polímero mucoadhesivo, o” de la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 15);

- la numeración y las dependencias cambian de acuerdo a lo anterior.

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. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- La Examinadora eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio:

- Las Reivindicaciones 2 y 4 se refieren a un polímero de recubrimiento entérico entrecruzado y un polímero mucoadhesivo que también está entrecruzado, respectivamente, pero el entrecruzamiento no está definido estructuralmente, lo que hace que su alcance no sea claro;
- La Reivindicación 7 describe una composición en la que el polímero mucoadhesivo y el agente bioactivo están asociados, pero no define dicha asociación por lo tanto carece de claridad;
- La Reivindicación 9 no es concisa, ya que define el agente bioactivo como un inmunógeno, sin embargo este no se encuentra definido particularmente. La Examinadora sugiere referirse a términos precisos los cuales deben estar debidamente sustentados en el Capítulo Descriptivo;
- La Reivindicación 12 no es clara ya que reclama "un bajo grado de viscosidad" sin proporcionar un valor o rango específico. Además, se define la matriz de polímero de recubrimiento entérico con términos que no corresponden a una característica técnica de una composición;
- Las Reivindicaciones 16 y 17 carecen de claridad y son redundantes, ya que al ser dependientes de la Reivindicación 15 no proporcionan ninguna característica adicional.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se describen en el punto 1 de este memorial. En particular, las antiguas Reivindicaciones 2 a 7, 10 a 12, 16 y 17 fueron eliminadas, por lo tanto, considero superada cualquier objeción a este respecto.

ii) Ahora bien, en cuanto al inmunógeno de la antigua Reivindicación 9 (nueva Reivindicación 3), me permito resaltar que esta expresión y modalidad del concepto inventivo es totalmente válida para definir el agente bioactivo en tanto encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, el cual en el presente caso contienen las composiciones de la invención que comprenden un agente bioactivo, tales como el inmunógeno reclamado, independientemente de cual inmunógeno pueda ser. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Precisamente, modalidades que contengan definiciones y limitaciones adicionales (por ejemplo, cualquier combinación de excipientes, vehículos, cantidades, agentes bioactivos, etc) están completamente dentro del concepto inventivo desarrollado y deben estar equitativamente cubiertas por la protección de la patente. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan reclamar elementos no esenciales de la invención, sino únicamente las características que los distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la cual el solicitante tiene derecho equitativamente.

En particular, vale la pena resaltar que el inventor no está obligado a limitar el objeto reivindicado únicamente a lo que se describe en los Ejemplos, ya que estos son meramente ilustrativos y no limitativos. En este caso, el Capítulo Descriptivo ilustra 14 Ejemplos y resultados de las composiciones de la invención para la administración oral de un agente bioactivo. Por lo tanto, el alcance actualmente reclamado en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto debe ser aceptado ya que está completamente soportado por el Capítulo Descriptivo.

En este sentido, el uso de dicha expresión únicamente pretende proteger una de las modalidades particulares del invento, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos, y que evidentemente están dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Por consiguiente, para el presente caso, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de comprender el alcance de la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva.

En resumen, considero respetuosamente que se han superado todas las objeciones de claridad, ya que el Capítulo Reivindicatorio Modificado fue limitado, cumpliendo con los

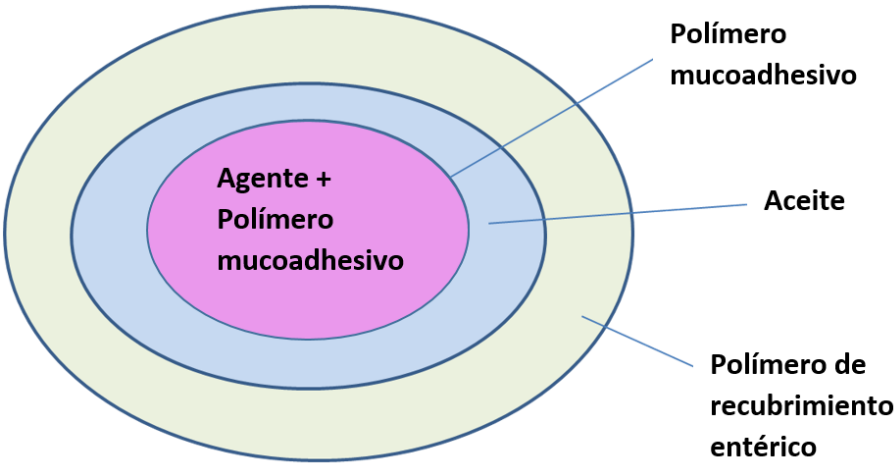
requisitos legales de claridad y permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar sin ambigüedad el alcance de la materia reclamada puesto que los límites de la protección ahora son claros y concisos cumpliendo a cabalidad con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486.

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 14 carecen de novedad a la luz de las patentes WO2005/115341 (D1) y WO2011/152783 (D2).

La Examinadora argumenta que las características esenciales de la composición de la Reivindicación 1 ya habían sido divulgadas en el documento D1 y D2, pues ambos enseñan una composición que contiene partículas de un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo, dispersas en gotas de aceite y las gotas de aceite están recubiertas con un polímero de recubrimiento entérico.

b- i) En respuesta a esta objeción, en primer lugar me permito resaltar que las composiciones de la invención incluyen materiales en partículas que comprenden un agente bioactivo y un polímero mucoadhesivo, en el que el agente bioactivo se dispersa en un aceite. Las gotas de aceite están, a su vez, incrustadas o recubiertas por una matriz externa de un polímero de recubrimiento entérico. La matriz externa rodea las gotas de aceite, protegiendo el contenido de la exposición a condiciones de pH bajo en el estómago del animal, ya que el polímero permanece insoluble a un pH bajo y permanece intacto como una capa o cubierta protectora.

Esta configuración estructural particular de tres capas aquí reclamada puede entenderse de la siguiente forma:



Esquema ilustrativo de la presente invención

ii) Por otro lado, D1 está dirigido a material de encapsulación que protege el olor y el sabor de los productos oleosos encapsulados. Las partículas de D1 incluyen un lípido disoluble en el animal y una matriz de polímero no digerible. De acuerdo con el párrafo [0033] y [0067] de D1, las micropérlas de D1 tienen una matriz de polímero

no digerible en la que la matriz se mezcla con la composición oleosa que se administrará al animal. La mezcla está contenida dentro de un recubrimiento que es soluble en al menos un compartimento al que se va a administrar la composición. Por lo tanto, las partículas de D1 contienen aceite mezclado con polímero indigestible recubierto con un recubrimiento que es soluble en un animal.

Así, es oportuno señalar que la presente invención se encuentra dirigida a una partícula que comprende un agente bioactivo y polímero mucoadhesivo los cuales están dispersos en aceite y que están cubiertos por un polímero de recubrimiento entérico. De esta manera, el polímero no digerible de D1 y el polímero mucoadhesivo de la invención están ambos dispersados en el aceite. Sin embargo, la partícula de D1 está recubierta por un recubrimiento soluble y en la presente invención las partículas están recubiertas por un polímero de recubrimiento entérico.

Sin embargo, la Reivindicación 1 define de forma concreta que el polímero de recubrimiento entérico es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en poli(meta) acrilatos, alginato, pectinas, carboximetilcelulosa, metilcelulosa y ftalato de acetato de celulosa. En particular, dichos polímeros específicos no están indicados para ser el recubrimiento soluble en D1, en donde tal y como se señala los Ejemplos de recubrimientos solubles son recubrimientos hechos de materiales tales como amilopectina, almidón de maíz ceroso, almidón soluble, gluten, caseína, albúmina, harina de pescado, hidrolizado de harina de pescado, harina de krill, harina de camarón, harina de soya, harina de trigo, harina de semilla de algodón y harina de arveja. Muchos otros recubrimientos son conocidos en la técnica. Se pueden usar recubrimientos que pueden ser digeridos por el animal al que se administra la partícula, pero no es necesario que el recubrimiento sea digestible o que tenga algún valor nutritivo para el animal.

Por lo tanto, las partículas de la presente invención tienen un recubrimiento completamente diferente del divulgado para las partículas de D1, por lo que son nuevas a la luz de las divulgaciones de D1.

iii) Con respecto a D2, este describe un método para fabricar perlas de hidrogel revestidas entéricamente. Los núcleos de hidrogel de D2 pueden formarse por alginato y han atrapado el agente bioactivo. Sin embargo, la presente invención requiere que el polímero mucoadhesivo y el agente bioactivo se dispersen en aceite. D2 no revela que el alginato y el agente bioactivo estén dispersos en aceite. De hecho, se divulga que el alginato que contiene el agente bioactivo es un hidrogel, lo que implica el uso de agua y no de aceite.

Por esta razón las partículas de D2 son diferentes a las reclamadas en la presente invención y por lo tanto son nuevas respecto a D2.

De acuerdo con lo anterior, con el fin de fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, me permito señalar que, de acuerdo al MAP, el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características de la invención.**¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, nada en D1 o D2 anticipa completamente las características estructurales esenciales reclamadas en la presente invención por lo que resulta nueva frente al arte previo citado.

4. a- La Examinadora objeta el nivel inventivo de las Reivindicaciones 15-19 a la luz de D1.

La Examinadora argumenta que D1 es el arte previo más cercano a la presente invención porque divulga un método para preparar una composición, cuya diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1, y los métodos divulgados en el documento D1 consiste en que el método reivindicado inicia dispersando el agente bioactivo en agua junto con el mucoadhesivo y posteriormente se forma la emulsión por adición del aceite. Mientras que en D1 primero se dispersa el agente bioactivo en el lípido fundido y después se forma la emulsión por adición de una solución acuosa del emulsificante y finalmente se agrega la dispersión del hidrocoloide en agua.

La Examinadora sostiene que el efecto técnico que se logra al iniciar el método reivindicado dispersando el agente bioactivo en agua junto con el mucoadhesivo y formando posteriormente la emulsión por adición del aceite no es diferente al que proporciona el del documento D1.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia podría modificar el método conocido en D1 para proporcionar otro método alternativo, para preparar una composición y llegaría a la materia reclamada en la Reivindicación 15 de manera obvia.

b- Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reivindicada, y en respuesta a las objeciones de la Examinadora relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para

¹ Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 9.4

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)³.

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). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

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

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. La Examinadora identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 enseña un método en el que las micropartículas se producen mezclando un agente bioactivo y un lípido soluble fundido que luego se incorporan en una matriz de polímero sustancialmente indigestible, junto con cualquier otro ingrediente deseado.

D1 además sugiere micropartículas que tienen una matriz de un polímero no digerible en el que se suspenden una composición y un lípido, y microesferas que también tienen una matriz que se mezcla con la composición oleosa. En dichas micropartículas / microperlas, cada uno de los lípidos y la composición pueden encerrarse por separado o dispersarse en la matriz pero, preferiblemente, el lípido y la composición se combinan antes de su suspensión en la matriz. D1 también enseña que una composición que es soluble en el lípido se puede disolver simplemente en el lípido; una composición y un lípido que son inmiscibles pueden suspenderse separadamente en la matriz como gotitas inmiscibles o

³ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

suspenderse en forma de una emulsión; o, la matriz, el lípido y la composición pueden formarse en una única emulsión en la que la matriz está presente en la fase continua.

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

Contrario a la opinión de la Examinadora, D1 no solo se diferencia de la presente invención en que las modalidades preferidas de D1 son composiciones de **base acuosa** (contienen una fase continua acuosa) y constituyen principalmente un hidrogel, lo que las hace solubles. Por el contrario, los coadyuvantes de la presente invención corresponden a emulsiones de agua en aceite, es decir, con una **fase continua oleosa** que contiene gotas acuosas discretas.

La diferencia del método radica en que el polímero mucoadhesivo se dispersó en el aceite (presente invención) y en la otra las gotas de aceite se dispersaron en el polímero mucoadhesivo, esto conlleva a que las partículas de la presente invención tienen solo un 10% de pérdida de actividad, mientras que las partículas de la técnica anterior tienen un 60% de pérdida de actividad.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que, como se señaló para la objeción de novedad, el método de D1 no enseña una etapa particular de formación de partículas intermedias, en donde las partículas resultantes tienen una capa mucoadhesiva entrecruzada y una capa de recubrimiento reticulada adicional.

En este sentido, nada en D1 hubiera motivado al experto en la materia a incluir tal etapa en el método aquí descrito, e incluso menos, a esperar razonablemente que la composición resultante proporcionaría las ventajas técnicas (eficiencia de encapsulación, protección gástrica, grado de viscosidad, y tamaño de partícula) y resultados biológicos como se describe y se ilustra a lo largo del Capítulo Descriptivo.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión de la Examinadora cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención. En particular, me permito aclarar las partículas de la presente invención tienen una construcción estructural particular, como se indica en el numeral 3 de este memorial y están compuestas de polímeros seleccionados específicos. Además, vale la pena señalar que las partículas de la presente invención exhiben una protección gástrica mucho mayor, lo cual corresponde a un efecto técnico sorprendente e inesperado, y que además representa un indicio del cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

Así, con el fin de proporcionar sustento técnico a dichos efectos, me permito adjuntar en idioma original (Inglés) una declaración de uno de los inventores (ANEXO 1) quien comparó dos partículas con los mismos ingredientes; sin embargo, en una partícula el polímero mucoadhesivo se dispersó en el aceite (presente invención) y en la otra las gotas de aceite se dispersaron en el polímero mucoadhesivo (Harel US2012/0288552). Se puede ver que las partículas de la presente invención tienen solo un 10% de pérdida de actividad, mientras que las partículas de la técnica anterior tienen un 60% de pérdida de actividad, lo cual corresponde a otro efecto técnico sorprendente e inesperado, y que además representa otro indicio del cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente⁵” (énfasis fuera del texto).

Dado que la Examinadora no consideró todos los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “cómo modificar el método conocido en D1 para proporcionar otro método alternativo, para preparar una composición?”.

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: “¿cómo modificar el método conocido en D1 para proporcionar otro método alternativo, para preparar una composición que exhiba una protección gástrica mucho mayor y un menor porcentaje de pérdida de actividad?”

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.

De acuerdo con la Guía de la SIC “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

⁴ Ibídem.

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *óp. cit.*, sección 10.2.1

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, y en particular de procesos, 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 que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Salta a la vista que en el momento de la realización del primer examen de fondo, la Examinadora no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del 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 las composiciones y procesos para su producción aquí reclamados, las cuales, 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 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 de la Examinadora, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al proceso de fabricación de las composiciones de la presente invención, 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 la Examinadora, 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”⁶ (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.

En este sentido, la Examinadora no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un

⁶ Ibídem.

todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Contrario a lo que concluye la Examinadora, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia desarrollar de manera obvia y evidente el proceso de fabricación de las composiciones de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la Examinadora no divulgan, sugieren o enseñan procesos de producción de composiciones similares a las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que 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 documentos⁷. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. 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**”⁹ (énfasis fuera del texto).*

En el presente caso, nada en el arte previo habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a llegar inmediata e inequívocamente a la materia reclamada, pues el proceso de producción de las composiciones y las ventajas asociadas a sus características esenciales no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que menciona la SIC. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dichos procesos de fabricación de composiciones.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente

⁷ Ibídem.

⁸ Ibídem.

⁹ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- ANEXO 1: Declaración de uno de los inventores en idioma original con datos
- Recibo de pago correspondiente a tasa de examen adicional.