

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0003224

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIONES DE AMINOACIDOS DE LIBERACION MODIFICADA ADMINISTRADAS ORALMENTE

Solicitante: APR APPLIED PHARMA RESEARCH S.A.

Fecha de solicitud: 23 de marzo de 2018

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 6839, notificado por fijación en lista el 25 de julio de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con el fin de atender las observaciones realizadas por el Examinador al examen de patentabilidad, apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 21 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- En la nueva Reivindicación 1, se definen claramente los excipientes utilizados en la formulación reclamada. Esta modificación tiene sustento en el Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado.
- se remplace el término “o más” de las Reivindicaciones 2, 3, 4 y 6 por “de cinco a veinte” (Reivindicación 2 y 6) “de diez a veinte” (Reivindicación 3) y “de quince a veinte” (Reivindicación 4).
- Se eliminan las etapas c) y e) de la Reivindicación 19 y se reclaman como una modalidad preferida en la nueva Reivindicación 20.
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con el cambio anteriormente mencionado.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En relación con los resultados a alcanzar presentes en las antiguas Reivindicaciones 1 y 13. Deseo llamar la atención del Examinador en cuanto a las modificaciones hechas en la nueva Reivindicación 1 tal como se indicó en la Sección I del presente memorial. Adicionalmente, quisiera mencionar que las expresiones resaltadas por el Examinador son permitidas de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) siempre y cuando la invención se encuentre debidamente definida por sus características estructurales esenciales. Así las cosas, la formulación de la nueva Reivindicación 1 está caracterizada estructuralmente debido a que comprende 2 g de aminoácidos de liberación modificada los cuales son a) hidroximetilpropilcelulosa o etilcelulosa o una combinación de las mismas mezclada integralmente con dichos aminoácidos; o b) un recubrimiento sobre dichos aminoácidos de liberación modificada que comprende etilcelulosa o una combinación de etilcelulosa y dibehenato de glicerilo; y la Reivindicación 13 es dependiente de la Reivindicación 1 por consiguiente ambas reivindicaciones están definidas por sus características técnicas esenciales las cuales son aceptables de acuerdo con la misma Guía de la SIC. Por lo tanto, las expresiones a las que se refiere el Examinador no solo son aceptables, sino que permiten entender con mayor claridad la invención.

En cuanto a las objeciones de claridad de las reivindicaciones 2, 3, 4, 6 y 19. Deseo señalar que la expresión “o más” ha sido debidamente remplazada por sus correspondientes rangos en las reivindicaciones 2, 3, 4 y 6, y en la Reivindicación 19 se ha eliminado las etapas opcionales y reclamadas en una reivindicación independiente. Así las cosas, las objeciones elevadas respecto a estas reivindicaciones deben darse por superadas.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los

lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.

El Examinador indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla debido a que no divulga de manera suficientemente completa la invención en cuanto a que las formulaciones pueden tener componentes adicionales

A este respecto me permito indicar que el Capítulo Descriptivo es de hecho suficiente ya que cumple con todos los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486. A saber, dicho artículo establece que el Capítulo Descriptivo debe divulgar la invención de una manera suficientemente clara y completa para ser entendida y para que una persona medianamente versada en la materia pueda llevarla a cabo. El Capítulo Descriptivo de la invención deberá indicar el nombre de la invención e incluir la siguiente información:

- a) El sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) La tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) Una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.
- d) Una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) Una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias de los dibujos, de ser estos pertinentes; y,
- f) Una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

En este caso en particular, el Capítulo Descriptivo proporciona claramente toda la información mencionada anteriormente de la siguiente manera:

- a) Página 1
- b) Página 1 a la página 6;
- c) Página 7 a la página 13;
- d) Página 14 a la página 17;
- e) Página 18 a la página 64;
- f) Página 64 a la página 112.

Aunque el Capítulo Descriptivo que se adjunta en la presente solicitud cumple con todos los requisitos que el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica, la información específica a la que el Examinador se refiere se encuentra soportada en la página 61 y 62 de la descripción de la presente invención y más detalladamente en la Tabla H de la misma. Así las cosas y en vista del contexto de la invención es claro que el Capítulo Descriptivo cumple con todos los requisitos de claridad y suficiencia para que una persona versada en la materia pueda reproducir la invención sin ninguna ambigüedad.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de las Reivindicaciones 1-14 de la presente solicitud:

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1774858	<i>“Nutritional compositions based on amino acids”</i>	18 de abril de 2007
D2	Giovanni M et al. (2014)	<i>““Randomized Controlled Trial of a Protein Substitute with Prolonged Release on the Protein Status of Children with Phenylketonuria”</i>	14 de abril de 2014
D3	US2004213838	<i>“Medical food tablets containing free amino acids”</i>	28 de Octubre de 2004

V. EN CUANTO A LA FALTA DE NOVEDAD.

El Examinador establece que las Reivindicaciones 1 a 8 10-16,19 y 20 carecen de novedad de acuerdo con lo divulgado en D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador, en cuanto al capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto a este memorial, en donde la nueva Reivindicación 1 define claramente los excipientes que acompañan la formulación. Considerando lo anterior, deseo señalar que D1 no vence la novedad de la Reivindicación 1 porque ninguno de los gránulos de liberación prolongada descritos en D1 tienen hidroximetilpropilcelulosa (HPMC) o etilcelulosa (EC) mezclados integralmente con los aminoácidos, o un recubrimiento que incluye EC. Por el contrario, en el ejemplo 3 de D1 se describe gránulos de liberación inmediata con recubrimientos de HPMC, en donde el HPMC no se mezcla integralmente con los aminoácidos.

Por su parte, D2 tampoco afecta la novedad de la Reivindicación 1 de la presente invención debido a que, al igual que D1, ninguno de los gránulos de liberación prolongada descritos en D2 tienen HPMC o EC mezclados integralmente con los aminoácidos, o un recubrimiento que incluye EC. De acuerdo con la columna izquierda en la página 105 de D2, los gránulos incluían un recubrimiento HPMC, pero el HPMC no se mezcla integralmente con los aminoácidos como se describe en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Asimismo, vale la pena resaltar que en la presente invención es una característica técnica esencial de las formulaciones reclamadas en la Reivindicación 1 el hecho que la formulación que comprende 2 g de los aminoácidos de liberación modificada no libera más de un 70% de los aminoácidos de liberación modificada en 30 minutos. Teniendo claro lo anterior, deseo señalar que D2 se refiere a un producto disponible en el mercado comercializado en Italia y otros mercados europeos donde su perfil de disolución varía significativamente del reclamado en la presente invención. El perfil de disolución del producto mencionado en D1 en las condiciones descritas en la Reivindicación 1 de la presente invención muestra que el producto de D1 libera más del 70% de sus aminoácidos después de 30 minutos. De manera contraria ocurre con las formulaciones reclamadas en la presente invención donde no más del 70% de liberación es permitido. La prueba de disolución se muestra en la Figura 1 del presente memorial, donde la línea superior representa el perfil de disolución observado para el producto comercial de D1.

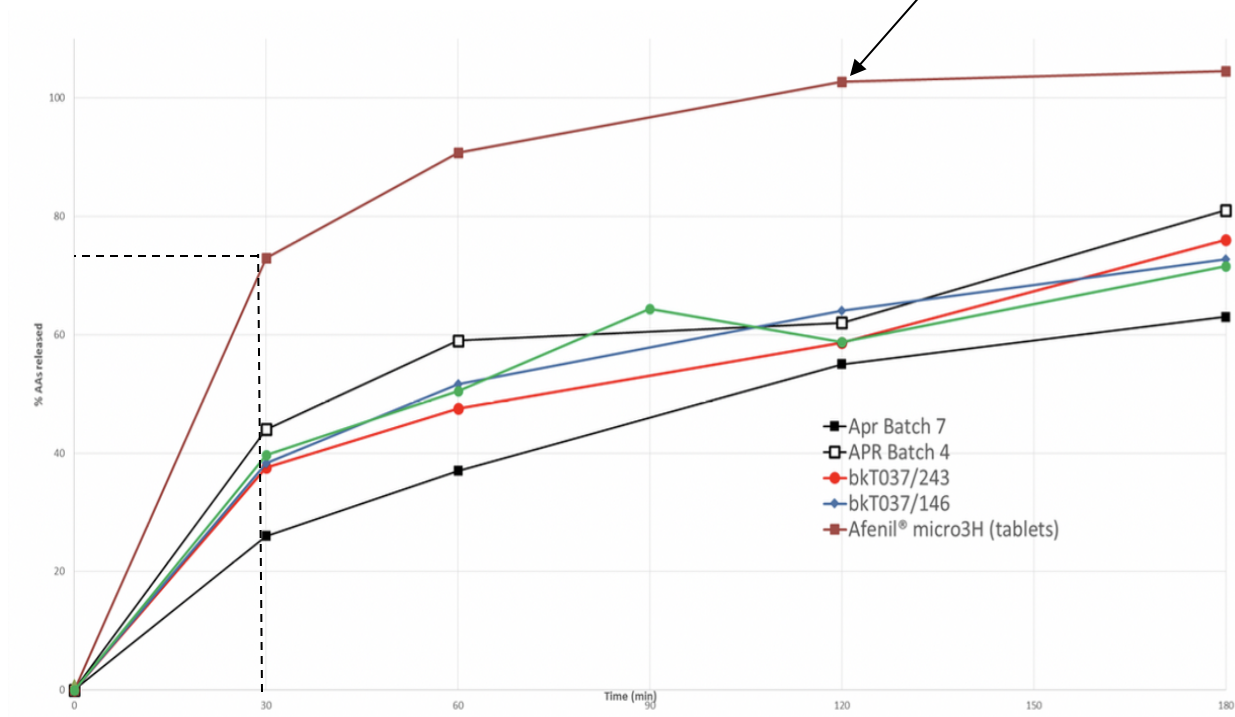


Figura 1: Test de comparación de disolución en 500 ml HCL 0.1N, pH 12.37°C, Aparato de patelas, 50 rpm. Dosis 2 g de base AAs

Como se puede ver, el producto comercial de la técnica anterior libera más del 70% de sus aminoácidos después de solo 30 minutos y el 100% después de 2 horas. Es decir, D1 no enseña la formulación de la presente invención. De hecho, me permito recordarle al Examinador que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.¹ . Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.² En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

Del mismo modo, las Reivindicaciones 2 a 8 10-16,19 y 20 al ser dependientes de las Reivindicaciones 1 a 3 son novedosas con respecto a los documentos citados por el Examinador.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

² Ver 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>

VI. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO.

El Examinador establece que las Reivindicación 2 a 9, 11, 12 carecen de Nivel inventivo de acuerdo con lo divulgado en D1 y D3. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador debido a lo siguiente:

Como se observa en la Figura 1, las formulaciones de la presente invención producen inesperadamente un perfil de liberación prolongada muy superior a las formulaciones comerciales como la divulgada en D1. Este perfil de disolución superior también produce beneficios clínicos inesperados.

En la presente solicitud se llevó a cabo estudios in vivo en ratones administrando una única dosis (700 mg AAs/kg pc) de tres formulaciones de aminoácidos separadas y controles correspondientes a:

- (i) la formulación reivindicada con un perfil de liberación extendida (P1);
- (ii) la formulación disponible comercialmente producto utilizado en D3 (P2); y
- (iii) caseína (un sustituto de proteína sintética) (CAS).

También se administraron formulaciones de control que consisten en una mezcla de AA libre que contiene la misma cantidad y proporción de AA que P1, P2 y CAS, sin la aplicación de ninguna tecnología de liberación controlada. Varios aditivos funcionales también estaban presentes en las formulaciones de control que correspondían a los presentes en P1 y P2.

Los resultados de las pruebas se muestran a continuación en la Figura 2, donde la *"tecnología fisiométrica"*, gráfica de la derecha, es el producto reclamado en la presente invención y los *"AA en forma de microtabs"* de la gráfica de la izquierda es el producto disponible comercialmente reportado en D3.

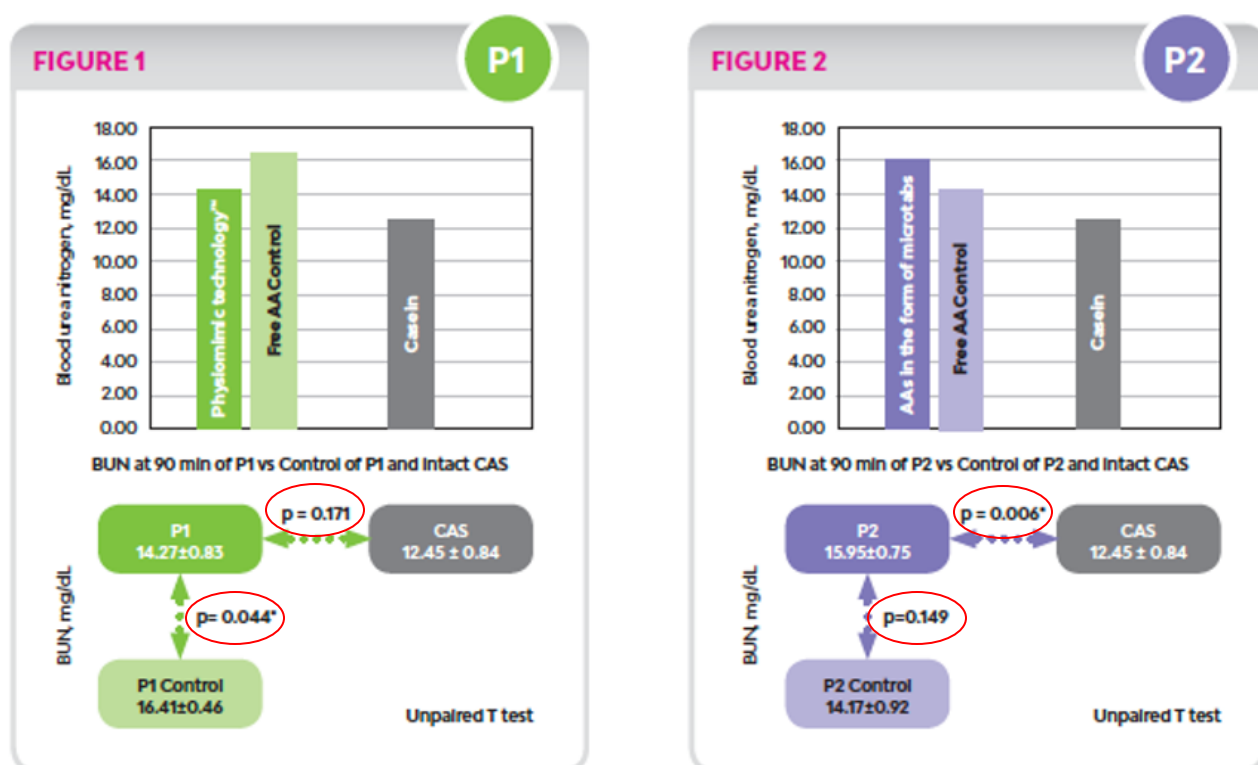


Figura 2: estudios in vivo en ratones administrando una única dosis (700 mg AAs/kg pc) de tres formulaciones de aminoácidos separadas y controles correspondientes: la formulación reivindicada con un perfil de liberación extendida (P1); la formulación disponible comercialmente producto utilizado en D3 (P2).

Como se puede ver en la Figura 2, las formulaciones reivindicadas en la presente mostraron que la invención (P1) produjo:

- Significativamente menos BUN que su control correspondiente (P1 vs Control de P1; $p = 0.044$)
- BUN que no fue significativamente diferente del producido por una cantidad equivalente de caseína intacta (CAS) (P1 vs CAS; $p = 0.171$)

No se observó lo mismo para el producto comercial divulgado en D2. Como se muestra en la Figura 2, P2 produjo:

- BUN que no fue significativamente diferente de su control correspondiente (P2 vs Control de P2; $p = 0.149$)
- BUN que fue significativamente mayor que el producido por una cantidad equivalente de CAS (P2 vs CAS; $p = 0.006$).

Los resultados preliminares de este estudio sugieren que la tecnología fisiométrica mencionada en las reivindicaciones de la presente invención (P1) puede tener un impacto

en el metabolismo del nitrógeno y puede modular el BUN en la misma dirección que la proteína de caseína intacta.

Así las cosas, las formulaciones de la presente invención producen resultados consistentes en humanos. A continuación se muestran los resultados de las pruebas en humanos, donde el producto *"test product"* se refiere a un producto comercial desarrollado por los solicitantes basado en la formulación de liberación lenta que se reivindica en la presente solicitud, y el producto *"reference product"* consiste en una mezcla AA libre que contiene la misma cantidad y proporción de AA, sin la aplicación de ninguna tecnología. Los aditivos funcionales correspondientes a los presentes en la formulación de la Reivindicación 1 también estaban presentes en el producto de referencia.

	Test Product	Reference Product	Ratio of geometric LSM Estimate (95% CI)	p-value
AUC _{0-300min} BUN (mmol/L* min) Mean (SD) CV (%)	1357.4 (201.24) 14.8	1572.9 (265.88) 16.9	0.868 (0.837-0.900)	-----
AUC _{0-300min} urea (mU/L* min) Mean (SD) CV (%)	53207.1 (24902.23) 46.8	69467.5 (28999.71) 41.7	0.767 (0.684-0.860)	----

Figura 3: estudios realizados en humanos de la formulación reivindicada en la presente invención *"test product"* y un producto de referencia *"reference product"*.

De acuerdo con los resultados de la Figura 3, se puede establecer que las composiciones de liberación lenta de la presente invención produjeron nitrógeno de urea en sangre (BUN) y concentraciones de urea muy por debajo de las producidas por aminoácidos libres, lo que respalda aún más el nivel inventivo de la presente invención.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando

"(...) 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, sin realizar una actividad inventiva”.³

De esta manera, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva.

Asimismo, el Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, señala que un compuesto químico o una composición química tienen nivel inventivo cuando el compuesto o la composición tienen una estructura inesperada o cuando estos presentan un efecto técnico inesperado⁴. En el presente caso, nada en D3 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar el producto de D1 para llegar a las formulaciones de la presente invención o a esperar que las Formulaciones reclamadas mostrarán un mejor perfil de disolución, menor tasa de producción de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y concentraciones de urea, este resultado sorprendente se encuentra soportado en los Ejemplos de la presente invención y en la evidencia adicional explicada en el presente memorial.

Por lo tanto, considero que las Reivindicaciones 2 a 9, 11, 12 también son inventivas, pues al ser dependientes de la Reivindicación 1, presentan todas y cada una de sus características técnicas y, por lo tanto, presentan nivel inventivo.

Por otra parte, vale la pena resaltar que, los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque, aunque D1 revela formulación de aminoácidos al igual que la presente invención, no hay mención o incluso sugerencia alguna en D3 que hubiera motivado a la persona normalmente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares para llegar a la presente invención. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D3 sin considerar las enseñanzas

³ Superintendencia de Industria y Comercio, «Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad», Bogotá, Colombia, 2014. Sección 2.13.5.1

⁴ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de atentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. En particular, D1 y D3 difieren considerablemente con respecto a las formulaciones reclamadas en la presente en la presente invención en cuanto a que no mencionan los mismos componentes, y sus perfiles de disolución son significativamente diferentes de los de la presente invención.

Por lo tanto, las objeciones elevadas por la SIC intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un si se tratara de armar un rompecabezas. De hecho, la simple mención algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona normalmente versada en la materia a obtener la estructura específica de los compuestos de la presente invención.

VII. CONCESIÓN EN OTROS PAÍSES

Finalmente, deseo añadir que la presente invención ha sido concedida en Estados Unidos (Patente No. US15/938,837), en donde se reconoció el nivel inventivo a la luz del mismo arte previo citado para la presente solicitud. Ahora bien, a pesar que las concesiones en otras jurisdicciones no tienen un carácter vinculante que obligue a la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) a conceder una patente en Colombia, es importante resaltar que los estándares de patentabilidad son semejantes a nivel mundial y las concesiones en otros países sí dan luces e indicios de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

IX. ENTREVISTA CON EXAMINADOR

Además de este memorial de respuesta, he solicitado una entrevista en las oficinas de la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de discutir con el Examinador temas que

Considero de importancia para el trámite. Atentamente solicito no se resuelva este expediente hasta después de llevar a cabo dicha reunión.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por 21 reivindicaciones.
2. aviso de concesión de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos y la enmienda que precedió inmediatamente al aviso de concesión en 15 / 938,837.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908