

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0010065

Asunto: Solicitud de patente para: FORMULACIONES INYECTABLES DE
LIBERACIÓN EXTENDIDA QUE COMPRENDEN UN AGENTE ACTIVO DE
ISOXAZOLINA

Solicitante: MERIAL, INC.

Fecha de solicitud: 04 de octubre de 2017

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, 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 956, notificado por fijación en lista el 23 de enero de 2020.

I. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

El Examinador señala que la Reivindicación 1 no se encuentra enteramente sustentada en la Descripción, debido a que se menciona un “carbonato cíclico” como uno de los disolventes de la composición, pero el mismo no hace parte de la Descripción. A este respecto, quiero llamar la atención del Examinador a la Figura 1 a continuación, en la cual se muestran las estructuras del carbonato de propileno y el carbonato de etileno, mencionados en la página 54 de la Descripción, los cuales efectivamente corresponden a carbonatos cíclicos tal como lo reclama la Reivindicación 1.

carbonato de etileno carbonato de propileno

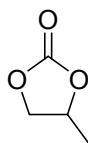
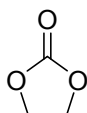


Figura 1. Estructuras de carbonatos cíclicos de acuerdo con la presente invención.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio 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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

D1, referido al documento WO 2015/048371 titulado *"Long-acting spiro-isoxazoline formulations"* que divulga composiciones veterinarias inyectables de larga duración que comprenden isoxazolinas espirocíclicas, un biopolímero y un solvente, excipiente o portador aceptable.

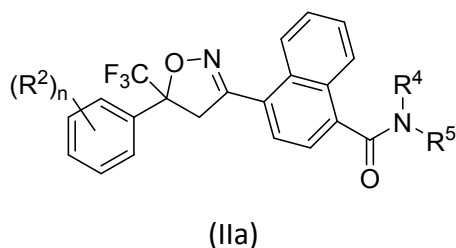
D2, referido al documento US 2013/0095126 A1 titulado *"Use of substituted heterocyclic compounds to control sea lice on fish"* que divulga compuestos heterocíclicos para controlar el piojo de mar en peces

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

La presente invención se refiere a una composición antiparasitaria inyectable de liberación extendida caracterizada porque comprende:

a) 5 a 20% (p/p) de un compuesto de isoxazolina de Fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde: R², R⁴, R⁵ y n son como se define en

la Reivindicación 1,

b) 1 a 30% (p/p) de un polímero farmacéuticamente aceptable que es un copolímero de polilactidas y poliglicólidas que tiene una relación de lactida a glicólido de 40:60 a 85:15 (peso:peso) y

c) 40 a 85% (p/p) de un solvente seleccionado entre un carbonato cíclico, dimetilisorbida, un poloxámero, un éster de glicerol, un triglicérido, un polietilenglicol líquido y un alcohol, o una mezcla de los mismos.

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto divulga una composición veterinaria inyectable de acción prolongada que comprende una isoxazolina espirocíclica, al menos un biopolímero y, opcionalmente, al menos un vehículo, solvente, excipiente veterinario aceptable o cualquier mezcla de los mismos.

D1 difiere de la presente invención principalmente en que el compuesto de isoxazolina divulgado por D1 está por fuera del alcance de la presente invención. Tal como se observa en la Figura 2, la porción de naftaleno del compuesto reclamado en la presente invención (sección azul) es reemplazada por un 1,3-dihidroisobenzofurano (sección roja), el cual se encuentra además sustituido por una azetidina en el carbono 2 del 1,3-dihidroisobenzofurano formando un espiro compuesto (sección verde).

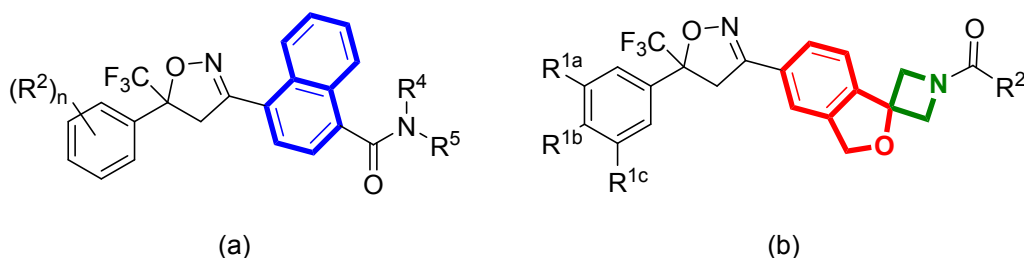


Figura 2. Moléculas divulgadas por la presente invención (a) y D1 (b).

En cuanto a D2, este describe formulaciones inyectables para tratar piojos de mar en peces que comprenden compuestos de isoxazolina y varios polímeros farmacéuticamente aceptables. El párrafo [0153] menciona polímeros adecuados que incluyen:

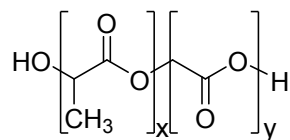
"(...) un ácido poliláctico (PLA), un poli(ácido láctico-co-glicólico) PLA/PLGA, un copolímero en bloque de PLGA y polietilenglicol (PEG), poli-ε-caprolactona (PCL), un copolímero en bloque de PCL con PLA, PLGA o PEG, un polifosfóster, un polianhídrido, un polioctoéster, un PEG, un copolímero de PEG/ciclodextrina, un copolímero de ácido poliacrílico (PAA)/PEG, un poli (ácido metacrílico) (PMA), sacarosa o un derivado del mismo, por ejemplo acetato de sacarosa o isobutirato,

un carbopol, un dextrano, una carboximetilcelulosa (CMC), un quitosano, un alginato, un poloxámero, un hialuronato o un carbonato de polietileno."

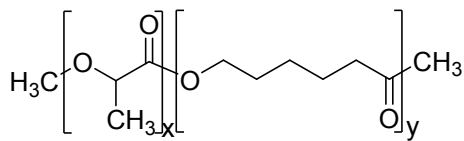
Sin embargo, no hay una divulgación directa e inequívoca de una formulación que contenga todas las características de la Reivindicación 1, incluido un copolímero de polilactidas y poliglicólidos con una relación de lactida a glicólido de 40:60 a 85:15 (peso:peso).

Asimismo, ninguno de los ejemplos específicos de D2 describe dicho polímero. El ejemplo F14 de D2 describe depósitos de formación *in situ* que comprenden copolímeros de lactida/caprolactona (copolímeros PLA/PCL) o copolímeros PLA/PEG. Sin embargo, estos copolímeros son estructuralmente diferentes a un copolímero de polilactida y poliglicólido, como se ilustra a continuación:

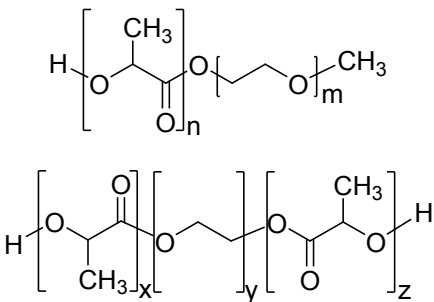
PLGA (Copolímero de la presente invención)



PLA/PCL (Copolímero usado en D2)



PLA/PEG (Copolímero usado en D2)



Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, llamo la atención del Examinador sobre el hecho de que hay mejoras importantes en la composición reclamada. Particularmente, el examinador indica que D1 en la Figura 1 muestra la presencia del agente activo en el plasma después de 200 días, la concentración plasmática obtenida en el tiempo más largo en D1 (186 días) fue de 2,9 ng/mL (D1: Tabla 1, página 27), mientras que las composiciones de acuerdo con la presente invención permiten una concentración plasmática de más de 50 ng/mL después de 183 días (página 232, líneas 17-19), lo cual corresponde a casi 60 veces la concentración obtenida por las composiciones del arte previo en el mismo período de tiempo. Igualmente, se observa que en la Tabla 1 de D1, que la muestra T04 (la cual corresponde a una composición

que contienen PLGA) presenta una disminución abrupta de la concentración de compuesto activo en el plasma después del día 112, la cual cae finalmente a 2,67 ng/mL en el día 186, por lo cual es probable que la efectividad de la composición disminuya considerablemente alrededor 74 días antes en comparación con las composiciones de acuerdo con la presente invención.

Del mismo modo, en la Descripción se establece claramente que las composiciones de acuerdo con la presente invención son eficientes durante más de 180 días después del tratamiento, y se demostró una reducción de entre el 96,9% y el 100% contra pulgas, incluso después de 190 días (Página 231).

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *"¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?"*¹ En el presente caso, el problema técnico debe ser *"¿Cómo modificar la composición de D1 para lograr una composición mejorada con acción de liberación prolongada?"*

En esta etapa de la evaluación de nivel inventivo, la Guía de la SIC indica que se debe evaluar si la invención resulta obvia y que para ello el Examinador debe buscar si en el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona medianamente versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico.²

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Lo anterior a la luz de las enseñanzas específicas de D1 y D2.

Primero que todo, considerando las enseñanzas del arte previo citado, es evidente que una persona versada en la materia no encontraría una indicación clara que le permita incluir tanto el componente de isoxazolina específico como los copolímeros en sus proporciones adecuadas para obtener composiciones equivalentes a las divulgadas en la presente invención, las cuales

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

² Oficina Internacional de la OMPI, *Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

permitan la liberación prolongada del compuesto activo. D2, a pesar de considerar compuestos de isoxazolina estructuralmente más cercanos a los incluidos en la presente invención, al igual que en el caso anterior, no revela composiciones con proporciones y copolímeros similares o equivalentes a los incluidos en la presente invención. Por lo tanto, la combinación de enseñanzas de estos dos documentos tampoco permitiría obtener la materia aquí reclamada.

Asimismo, tal como se mencionó previamente, la presente invención proporciona una liberación prolongada del compuesto activo, proporcionando una concentración plasmática considerablemente más alta en comparación con las composiciones divulgadas por D1. Este resultado, si se tiene en cuenta las enseñanzas del arte previo, debe ser considerado como sorprendente e impredecible, ya que representa una mejora sustancial con respecto a lo divulgado en D1.

Por lo tanto, tal como lo menciona el Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina, en su sección 10.8.1, una composición química tiene nivel inventivo cuando la composición presenta un efecto técnico inesperado³. En el presente caso, nada en D1 hubiese llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar dicha composición para llegar a las obtenidas en la presente invención, esperando de manera razonable los resultados de liberación prolongada y la alta concentración plasmática.

Por otro lado, quiero resaltar que D2 tiene la intención de resolver un problema diferente al de la presente invención, toda vez que D2 se refiere a una composición para el tratamiento de piojos de mar, un crustáceo, específicamente en peces, un animal de sangre fría. Mientras tanto, la presente invención describe composiciones inyectables con más del 5% de ingrediente activo para el tratamiento de infecciones e infestaciones parasitarias en animales de sangre caliente como mamíferos y aves, que es un enfoque completamente diferente. Esto implica que una persona versada en la materia no consideraría probable que el compuesto de isoxazolina funcionase de una manera equivalente en una especie distinta, sin considerar los potenciales efectos tóxicos en organismos con proceso metabólicos distintos.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*”

³ Secretaría General de la Comunidad Andina, Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, y Oficina Europea de Patentes, «Manual para el examen de Solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

porque, aunque D1 menciona algunas características, D2 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D1 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

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”*.⁴ En el presente caso, 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 actividad inventiva.

IV. 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.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-21839-0841-0011-6
NBV\NBV\ID-306376\WPC21839
No. M-2020-306376\NBV

⁴ Ibid. Sección 2.13.5.1