

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2018/0000496

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

Solicitantes: ZOETIS SERVICES LLC

Nuestra Ref.: P2018/000002

RESPUESTA AL OFICIO No. 694, NOTIFICADO EL 23 DE ENERO DE 2020

(SEGUNDO 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo el 02 de agosto de 2019. Así en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se limita la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, la cual se elimina;
- se eliminan las Reivindicaciones 7 y 9 y se introduce su alcance en las nuevas Reivindicaciones 5 y 6 (antiguas Reivindicaciones 7 y 8);
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 19 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 6, 8 y 10 a 22, respectivamente;
- se ajustan las dependencias de las reivindicaciones con base en las modificaciones realizadas.

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 limitación de la materia reclamada originalmente.

2. a- El Despacho señala que la Reivindicación 1 no es clara porque la expresión “*la saponina está ausente o presente en o por debajo del límite de detección*” hace relativa la presencia de saponina a un límite de detección que es arbitrario.

b- En respuesta a este punto, me permito llamar respetuosamente la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado, tal y como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial. Particularmente, la Reivindicación 1 se limitó de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, es decir, se establece que el liposoma reclamado es un liposoma **libre de saponina**. De esta manera, no hay características opcionales o relativas y la materia reclamada resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia. Por consiguiente, para el presente caso, dicha 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.

Así las cosas, considero que las objeciones elevadas por el Despacho con respecto a falta de claridad del Capítulo Reivindicatorio Modificado quedan superadas, por lo que éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486.

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

El Despacho señala que D1 es el documento más cercano a la presente invención, ya que éste divulga un liposoma que comprende lecitina, colesterol y CpG. Según el Despacho, la diferencia entre D1 y la presente invención consiste en que el liposoma de la presente

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

invención incluye además un compuesto de amonio cuaternario y un glicolípido de Fórmula I, no obstante, el Despacho indica que no se evidencia un efecto derivado de esta diferencia, y que el Ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo muestra que no hubo diferencias significativas en la presencia de la enfermedad BVDV entre los grupos control y los grupos vacunados. Por lo tanto, el Despacho plantea el problema técnico que pretende resolver la presente invención de la siguiente forma: *¿cómo modificar el liposoma conocido en D1 con el fin de obtener liposomas alternativos?*

Sin embargo, el Despacho señala que la inclusión de un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido en liposomas había sido divulgada por D2. Particularmente el Despacho indica que D2 describe un liposoma que comprende bromuro de dimetildioactadecilamonio y acetato de (N-(2-desoxi2-L-leucilamino-beta-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida. En vista de esto, el Despacho afirma que una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un compuesto de amonio cuaternario y glicolípido en el liposoma de D1, llegando de manera obvia a los liposomas reclamados en la Reivindicación 1 de la presente invención.

b- i) En primer lugar, nuevamente llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se mencionó en el numeral 1 del presente escrito, en donde se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2, es decir, se define que el liposoma es **libre de saponina**. Así, la Reivindicación 1 ahora reclama un liposoma libre de saponina que comprende una membrana de bicapa lipídica externa y un compartimiento interno, en donde la membrana externa comprende un compuesto de amonio cuaternario, un esterol, un fosfolípido y un glicolípido claramente definidos.

ii) Por otra parte, D1 es un estudio sobre la incorporación de CpG en vacunas liposomales y sus efectos sobre la inmunidad local y sistémica, el cual enseña liposomas que contienen un fosfolípido y colesterol. Particularmente, D1 describe un sistema de administración basado en liposomas que incorpora CpG, en donde todas las inyecciones consistieron en mezclas de liposomas (12% de lecitina de soja/colesterol [9:1]) en PBS estéril, que además contienen OVA con o sin la adición de CpG. Como señalé en la respuesta al primer examen de fondo, los liposomas de D1 se diferencian estructuralmente de los reclamados en la presente invención en tanto que su membrana no contiene un compuesto de amonio cuaternario ni un glicolípido de Fórmula I. Adicionalmente, D1 no hace ninguna referencia a la necesidad de incluir otros ingredientes en las vacunas liposomales para generar un vehículo de entrega mejorado o alternativo.

Dicho de otro modo, no hay invitación alguna en D1 para incorporar otros elementos en el liposoma, mucho menos compuestos específicos como son los glicolípidos de Fórmula I y los compuestos de amonio cuaternario de los liposomas aquí reclamados.

Por su parte, D2 divulga el uso de un agente inmunogénico derivado de *Helicobacter*, asociado con un adyuvante como las saponinas purificadas de un extracto de *Quillaja saponaria*, para preparar una composición farmacéutica útil en la prevención o tratamiento de infección por *Helicobacter* en un mamífero. Particularmente, los liposomas divulgados en D2 contienen saponinas, lípidos catiónicos y glicolipopéptidos de Fórmula (I). De otra parte, es importante resaltar que D2 no ofrece enseñanza o sugerencia alguna que hubiera motivado a una persona medianamente versada en la materia a incluir un compuesto de amonio cuaternario como bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDAB, por sus siglas en inglés) en los liposomas estructuralmente distintos de D1. De hecho, la persona medianamente versada en la materia que partiera de D2 tendría que elegir DDAB entre otros compuestos de amonio mencionados como CHEMS, DOPE, DC-chol y BAY.

En este punto vale la pena señalar que para el análisis de nivel inventivo, el arte previo citado debe ser considerado en su totalidad y no solamente seleccionando porciones de los documentos que afectan el nivel inventivo, mientras que se desconoce por completo otras que lo favorecen y que se encuentran en el mismo documento.

En el presente caso, D2 enseña específicamente liposomas que contienen saponina que se elaboran con ciertos lípidos catiónicos. Los liposomas de D2 no contienen el esteroles y el fosfolípido que se reclaman en la presente invención. Adicionalmente, D2 específicamente establece como condición que “*estos lípidos no están presentes en forma de liposomas cuando dicha composición no contiene saponina o glicopéptidos de fórmula (I)*” (página 5 de D2 – mi traducción, mi subrayado, mi énfasis). Así, considerando lo anterior, D2 no sólo no sugiere incluir el esteroles y el fosfolípido en los liposomas, sino que específicamente enseña lo contrario a liposomas libres de saponinas, tales como los que ahora se reclaman en la Reivindicación 1.

Es importante en este punto señalar que esta condición de D2 es particularmente cierta para liposomas que contienen CpG, dado que, como es ampliamente conocido en la técnica, la inclusión de CpG y saponinas en composiciones de vacunas generan efectos potenciados sobre la respuesta inmune celular y humoral, ya que estos dos elementos actúan de manera sinérgica. (véase US7049302).

Por todo lo anterior, es claro que no sólo D1 y D2 están dirigidos a liposomas que tienen composiciones muy diferentes, sino que además, las enseñanzas de D2 son completamente contrarias a remover la saponina de los liposomas. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia que no tuviera conocimiento de la presente invención, y que partiera de lo divulgado en el arte previo, se vería motivada a incluir saponinas en las composiciones liposomales para obtener efectos mejorados sobre la respuesta inmune. En otras palabras, las enseñanzas de D2 alejarían a la persona medianamente versada en la materia de los liposomas libres de saponinas aquí reclamados.

Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena mencionar el Manual Andino de Patentes (MAP), que indica 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 a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de los documentos², lo cual, como se demostró anteriormente, no ocurre en el presente caso.

Igualmente, en lo referente al análisis de nivel inventivo, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC) señala: *“esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada”* (énfasis fuera del texto)³. En el presente caso, el segundo documento citado no sólo no contiene tales enseñanzas que indicarían cómo modificar el documento D1 para llegar a la invención reivindicada, sino que sus enseñanzas son contrarias a las características de la invención, lo cual alejaría a la persona medianamente versada en la materia de la invención reclamada.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la Solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (composiciones) tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto

² Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.2.1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.5.2.

técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. 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*”⁵ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que tanto la estructura como los efectos técnicos producidos por los liposomas que se reclaman en la presente Solicitud no se derivan de manera obvia y evidente a partir del arte previo que menciona el Despacho. Por lo tanto, considero que el nivel inventivo de la presente invención debe ser reconocido.

iv) En este punto, pareciera que el Despacho 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 los liposomas 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 simplemente por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, ignorando elementos que dicho estado del arte establezca (implícita o explícitamente) como necesarios. Los análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponden abiertamente a lo que se denomina en el ámbito de patentes como “*análisis hindsight*” o en retrospectiva. Para entender el problema que conlleva realizar este tipo de análisis, me permito citar nuevamente el MAP, que indica 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). En este sentido, 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 éste parecerá derivado 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.

⁴ Ibidem, Sección 10.8.1.

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2.

⁶ Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.2.1.

En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los liposomas de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

En este sentido, el Despacho 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 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un 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. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que los documentos citados no mencionan las características de los liposomas reclamados y que D2 no fue considerado en su totalidad, ignorando por completo que las enseñanzas de este documento son contrarias a las características de la materia reclamada.

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 versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar la aquí reclamada.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de examen de fondo.