

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: PI. -**FIRST WAVE BIO, INC**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**COMPOSICIONES DE NICLOSAMIDA CON ACTIVIDAD CONTRA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES**". Clase **A61K 38/00**.- Expediente número **NC2018/0003465**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 2 de abril de 2020 y a mi solicitud de plazo del 2 de julio de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3710** en relación con el título, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

La Examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En este sentido y siguiendo la sugerencia de la Examinadora, el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

**"COMPOSICIONES DE NICLOSAMIDA CON ACTIVIDAD CONTRA ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES"**

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, solicito amablemente que se retire la objeción a este respecto.

## 4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

### 4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Los cambios realizados se resumen a continuación:

- Se eliminó la expresión "*aproximadamente*" de todo el capítulo reivindicatorio.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado comprende **47 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a composiciones de niclosamida con actividad contra enfermedades inflamatorias intestinales que cuentan con pleno sustento en la descripción.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

### 4.2. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.**

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la Examinadora afirma lo siguiente:

- *"El término: "aproximadamente" de las reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 9, 12, 16 – 31, 35, 38 - 40, es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

En relación a esta objeción, me permito en primer lugar señalar que la reivindicación 1 no contiene la expresión "*aproximadamente*".

Por otro lado, por favor note que dicha expresión fue eliminada de las demás reivindicaciones objetadas.

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio modificado emplea lenguaje totalmente claro y preciso, solicito amablemente se den por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"La reivindicación 1 no es clara, porque las expresiones "uno o más desintegrantes; uno o más diluyentes; y uno o más aglutinantes; y una fase externa que comprende uno o más deslizantes y/o uno o más lubricantes" no se encuentran completamente definidas, no son precisas y no permiten diferenciar la solicitud con respecto al estado de la técnica. Se sugiere mencione los excipientes específicos, definirlos por su nombre o estructura química."*

Respecto a esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo con lo manifestado por la Examinadora.

En primer lugar, me refiero a la descripción de la solicitud que en sus páginas 70 y 71 define de manera clara y completa cada uno de los términos empleados en la reivindicación 1.

Igualmente me refiero a la *"Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad"* que en su sección 2.6.5.1. sobre los términos utilizados en las reivindicaciones indica que: *"El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona del oficio normalmente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones. (...) En consecuencia, la examinadora debe leer cada reivindicación dando a las palabras el significado y alcance que tienen normalmente en el estado de la técnica a menos que la descripción les dé un significado especial."*

En este sentido, por favor note que los términos *"desintegrantes"*, *"diluyentes"*, *"aglutinantes"*, *"deslizantes"* y *"lubricantes"* son ampliamente utilizados en el campo de la invención, por lo que una persona versada en la materia puede comprender de manera clara el significado y alcance de los mismos a partir de la lectura de la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta que los términos empleados en la reivindicación 1 delimitan de manera adecuada la materia reclamada, diferenciándola así del estado del arte, solicito amablemente se den por superadas las objeciones en este aspecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

#### 5. **NIVEL INVENTIVO.**

La Examinadora considera que las reivindicaciones 1 a 31 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** *"Drug delivery system"* (WO2014/138881) y **D2** *"Worm-disease-resisting compound niclosamide tablet for beasts and birds and preparation method thereof"* (CN102861014).

En primer lugar, la Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, dado que este documento divulga nuevos métodos y nuevos sistemas de entrega que pueden usarse para modular farmacocinética de baja solubilidad y/o ingredientes farmacéuticamente activos higroscópicos.

Así, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, con respecto a la composición divulgada en **D1**, consiste en el uso de niclosamida como principio activo.

Asimismo, la Examinadora afirma que el efecto asociado a dicha diferencia es la actividad farmacológica específica para tratar las enfermedades inflamatorias intestinales.

Sin embargo, la Examinadora asegura que el documento **D2** divulga el uso de niclosamida como principio activo para obtener una composición con actividad farmacológica específica para tratar las enfermedades inflamatorias intestinales.

En consecuencia, la examinadora afirma que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir el uso de niclosamida como principio activo del documento **D2** en la composición del documento **D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual concluye que el objeto de la invención sería obvio.

Adicionalmente, la Examinadora asegura que las reivindicaciones dependientes 2 a 31 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual considera que también carecerían de nivel inventivo.

En vista de las objeciones anteriormente citadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que las composiciones de niclosamida con actividad contra enfermedades inflamatorias intestinales, objeto de la presente solicitud no pueden deducirse de manera obvia a partir de los documentos mencionados.

En primer lugar, me permito señalar que el problema técnico objetivo que pretendía resolver esta invención consiste en la provisión de medios efectivos para tratar enfermedades inflamatorias del colon.

En este sentido, la presente solicitud proporciona composiciones que dan solución a este problema y que se definen en la reivindicación 1, la cual recita:

*"Una composición farmacéutica sólida, que comprende:*

**una fase interna que es una preparación sólida granulada húmeda** que comprende niclosamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; uno o más desintegrantes; uno o más diluyentes; y uno o más aglutinantes; y **una fase externa** que comprende uno o más deslizantes y/o uno o más lubricantes.” (Énfasis añadido)

Por favor note que esta composición que incluye una preparación sólida granulada húmeda y una arquitectura distintiva caracterizada por una fase interna y externa mejora las propiedades de flujo de la niclosamida. Así, me refiero a la descripción que en su página 77 enseña que:

*“Se cree que la lubricación de la granulación es importante para la fluidez de la granulación, en particular para el empaquetado.”*

Así, la fluidez mejorada de la composición reclamada permite su uso como componente en una formulación que es adecuada para la administración por enema. Me refiero en particular al ejemplo 8 de la descripción que enseña que:

*“(…) Una vez que se formó y se secó la granulación, los ingredientes de la fase externa se añadieron a la granulación en seco. Las preparaciones de granulación húmedas resultantes se pueden suspender en los portadores líquidos descritos anteriormente usando procedimientos convencionales.”*

Además, el Ejemplo 9 demuestra que las suspensiones que contienen niclosamida en medio líquido tienen eficacia en un modelo de colitis ulcerosa en ratón. Así, a partir de los resultados del ejemplo 9, se concluye que:

*“Los resultados respaldan las conclusiones de que la suspensión de niclosamida administrada por vía rectal trata la colitis en un modelo murino de enfermedad inflamatoria intestinal humana que recapitula las características de la enfermedad humana, incluida la infiltración de colon por las células T y el aumento de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias. La respuesta de tratamiento a la suspensión de niclosamida administrada por vía rectal incluye la modulación dependiente de la dosis de la expresión génica de citoquinas pro-inflamatorias. Colectivamente, estos resultados ejemplifican la afirmación de que la administración rectal de la suspensión de niclosamida es un tratamiento para las enfermedades inflamatorias del colon.”* (Énfasis añadido)

Ahora bien, el documento **D2** citado por la Examinadora describe un comprimido del compuesto antihelmíntico niclosamida para animales domésticos y un método de preparación del mismo. Este documento enseña lo siguiente con respecto a la preparación de sus tabletas:

*"[0017] (1) tome almidón en una cantidad que sea 1/10 de la cantidad recetada, agregue agua en una cantidad de 3 a 5 veces la cantidad de almidón, caliente a 60-70°C y revuelva hasta obtener una pasta pura para uso posterior;*

*[0018] (2) mezcle bien una cantidad recetada de niclosamida, hidrocloreto de levamisol, manitol y glucosa o sacarosa oral con almidón en una cantidad que sea 9/10 de la cantidad recetada y agite durante 20 min para su uso posterior;*

*[0019] (3) mezclar de manera homogénea la pasta de almidón obtenida en el paso (1) y el producto obtenido en el paso (2), convertir el mismo en un material blando usando el método húmedo y producir gránulos a través de un tamiz de 17 mesh;*

*[0020] (4) secar los gránulos obtenidos en la etapa (3) a 65-75°C durante 2-3 horas y granular a través de un tamiz de 17 mesh;*

*[0021] (5) mezclar una cantidad prescrita de tiandixiang, aspartamo y estearato de magnesio con los gránulos obtenidos en la etapa (4) durante 30 min;*

*[0022] (6) obtener la tableta de compuesto de niclosamida." (Énfasis añadido)  
(Traducción a partir del documento CN102861014)*

Por otro lado, me permito señalar que la composición farmacéutica de la presente solicitud tiene "una fase interna que es una preparación sólida granulada húmeda", la cual se deriva de una limitación en el proceso. Más específicamente me refiero a la descripción en sus páginas 77 y 107 donde se enseña que:

*"En ciertas realizaciones, el componente (i) se formula como una preparación sólida granulada húmeda. En algunas de estas realizaciones, una fase interna de los ingredientes (la entidad química, el desintegrante y el diluyente) se combinan y se mezclan en un granulador de alto cizallamiento. Un aglutinante (por ejemplo, povidona) se disuelve en agua para formar una solución de granulación. Esta solución se agrega a la mezcla de Fase Interna, lo que resulta en el desarrollo de gránulos. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el desarrollo de gránulos se ve facilitado por la interacción del aglutinante polimérico con los materiales de la fase interna. Una vez que se ha formado y secado la granulación, se agrega a la granulación seca una fase externa (por ejemplo, uno o más lubricantes, no un componente intrínseco de la*

*granulación seca). Se cree que la lubricación de la granulación es importante para la fluidez de la granulación, en particular para el empaquetado. Ver, por ejemplo, el Ejemplo 8.*

*(...)*

*Las preparaciones de granulación húmeda que se muestran en la Tabla 12 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento. Los ingredientes de la fase interna se combinan y mezclan en un granulador de alto cizallamiento. Se preparó una solución de granulación a partir de agua y los agentes indicados. Esta solución se agrega a la mezcla de la fase interna dando como resultado la formación de gránulos. Una vez que se formó y se secó la granulación, los ingredientes de la fase externa se añadieron a la granulación en seco. Las preparaciones de granulación húmedas resultantes se pueden suspender en los portadores líquidos descritos anteriormente usando procedimientos convencionales.”*

De este modo, es evidente que **D2** no enseña sobre una preparación sólida granulada húmeda. De hecho, en la presente solicitud los gránulos se forman tras la adición de solución de granulación a los ingredientes de la fase interna. En contraste, en **D2**, los gránulos se forman a partir de un "material blando" que se pasa a través de un tamiz de 17 mesh.

Igualmente me permito señalar que el documento **D2** al mencionar el paso de granulación, hace referencia a material seco. Por el contrario, en la presente solicitud, los gránulos se forman por interacción de la solución de aglutinación con los materiales de la fase interna.

Además, el documento **D2** no enseña una composición que tenga una fase interna y una fase externa. Así, el documento **D2** falla en enseñar una composición farmacéutica que comprenda una fase interna y una fase externa tal como la de la presente invención.

Sumado a todo lo anterior, me permito respetuosamente señalar que una persona versada en la materia no habría encontrado motivación en el documento **D2** toda vez que este se refiere a tabletas antihelmínticas para uso en animales, mientras que las composiciones de la presente solicitud han demostrado ser útiles en para tratar uno o más síntomas de una patología caracterizada por una respuesta inflamatoria anormal (por ejemplo, enfermedades inflamatorias del intestino) en un humano.

El documento **D1** no soluciona ninguna de las deficiencias del documento **D2** pues tampoco enseña una composición caracterizada por una fase interna y una fase externa donde la fase interna es una preparación sólida granulada húmeda.

De igual manera me permito señalar que ninguno de estos documentos tiene enseñanzas sobre el efecto técnico de las composiciones reclamadas.

Así, una persona experta no encontraría en los documentos **D1** y **D2** ningún incentivo ni guía que le hubiera permitido modificar los comprimidos antihelmínticos de la técnica citada a una composición de fase interna/externa con una fluidez mejorada adecuada para la administración por enema para tratar enfermedades inflamatorias del colon.

De hecho, una persona experta que busque proporcionar medios eficaces para tratar enfermedades inflamatorias del colon no habría considerado en absoluto las enseñanzas de los documentos citados por la Examinadora.

Con base en lo anterior, es evidente que los documentos **D1** y **D2**, solos o en combinación, no enseñan, sugieren o anticipan la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio modificado.

Por lo tanto, ha sido establecido que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**, cumpliendo así a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

## 6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones de niclosamida con actividad contra enfermedades inflamatorias intestinales cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

## 7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **3710**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **117 a 124** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **47 reivindicaciones**.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: [notificacionespatentes@lloredacamacho.com](mailto:notificacionespatentes@lloredacamacho.com)  
[notificacionesip@lloredacamacho.com](mailto:notificacionesip@lloredacamacho.com)