

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0008829
Solicitud de patente para: COMPOSICIONES DE ACCIÓN
Asunto: PROLONGADA QUE COMPRENDEN NUEVOS COMPUESTOS
ANTIPARISITARIOS DE ISOXAZOLINA
Solicitante: MERAL INC.
Fecha de solicitud: 24 de agosto de 2018

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 10307, notificado por fijación en lista el 24 de agosto de 2020.

I. EN CUANTO AL TÍTULO

Teniendo en cuenta la objeción de la Examinadora respecto a la poca relación del título de la solicitud y el contenido de las Reivindicaciones y la Descripción, la Solicitante considera pertinente la modificación del título, de manera que se modifica el mismo de acuerdo con su amable sugerencia. Por lo tanto, el título ahora corresponde a:

*“COMPOSICIONES DE ACCIÓN PROLONGADA QUE COMPRENDEN NUEVOS COMPUESTOS
ANTIPARISITARIOS DE ISOXAZOLINA”*

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

La Examinadora señaló que la frase *“es efectiva en contra de los parásitos durante...”* en las Reivindicaciones 7, 8 y 9 es considerada un resultado a alcanzar y no define la composición empleando características técnicas esenciales. En respuesta a lo anterior, deseo aclarar que este tipo de expresiones 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.¹ Así las cosas, en el presente caso la composición está caracterizado estructuralmente y por consiguiente estas características pueden estar presentes de acuerdo con la misma Guía de la SIC. Por lo tanto, las expresiones a las que se refiere la Examinadora no solo son aceptables, sino que permiten entender con mayor claridad la 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.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

La Examinadora considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

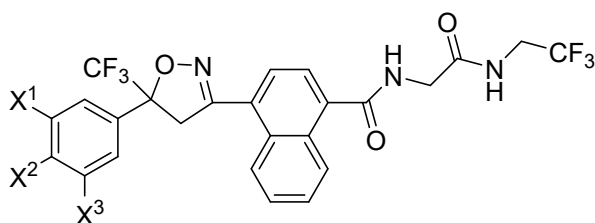
No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 2011/0059988	<i>“Isoxazoline compositions and their use as antiparasitics”</i>	10 de marzo 2011
D2	EP 2193124	<i>“Naphthalene isoxazoline compounds for control of invertebrate pests”</i>	19 de diciembre 2012

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora. 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 la Examinadora no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

La presente invención se refiere a una composición inyectable de acción prolongada caracterizada porque comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un agente activo parasitocida isoxazolina, que es un compuesto de fórmula (Ic):

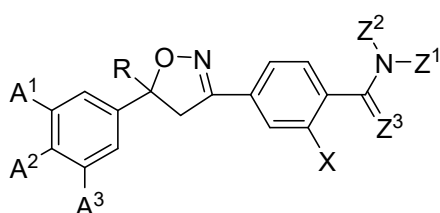
¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente halógeno, alquilo C_1 - C_3 o haloalquilo C_1 - C_3 ; (b) al menos un polímero farmacéuticamente aceptable que es un PEG líquido, en donde el PEG líquido es PEG 200, PEG 300, PEG 400, o una mezcla de los mismos; (c) opcionalmente, al menos un co-solvente en donde dicho co-solvente es un solvente polar miscible en agua; (d) opcionalmente, un antioxidante; y (e) opcionalmente al menos un aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos donde no se encuentran presentes otros polímeros farmacéuticamente aceptables.

D1 puede ser considerado como el arte previo más cercano en tanto divulga métodos y composiciones para controlar infestaciones parasitarias de animales y sus ambientes usando isoxazolininas, como 4-(isoxazolinil)-benzamidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenilisoxazolin-3-il)-benzamidas sustituidas) y 4-(isoxazolinil)-benzotioamidas sustituidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzotioamidas). De acuerdo con el párrafo [0005] de D1, la estructura general de las isoxazolininas allí reveladas corresponden a la Fórmula (I) a continuación:



(I)

Por otro lado, el documento D2 empleado como complementario, se refiere a naftaleno isoxazolininas, sus N-óxidos, sales y composiciones adecuadas para usos agronómicos y no agronómicos, y métodos de su uso para controlar plagas de invertebrados como los artrópodos en ambos ambientes.

D1 difiere de la presente invención principalmente en que este documento se centra en el derivado de isoxazolina como tal, y en su posible patrón de sustitución. No hay ejemplos

ni revelaciones específicas de ninguna composición que incluya dichos compuestos de isoxazolina en combinación con un PEG líquido. D1 revela una lista de solventes, agentes solubilizantes, agentes protectores, agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión de forma general, o algunas composiciones parasitcidas que comprende algunos de los compuestos de isoxazolina y algunos excipientes, sin mencionar los propios de la presente invención.

Respecto al efecto técnico atribuible a dichas diferencias, llamo la atención de la Examinadora sobre el hecho de que las composiciones de acuerdo con la presente invención demuestran un comportamiento de acción prolongada considerable, produciendo composiciones con buena biodisponibilidad y menor irritación en el sitio de inyección mientras siguen siendo efectivas contra parásitos (por ejemplo, pulgas y garrapatas) durante un período prolongado (por ejemplo, de tres (3) a seis (6) meses).

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?"*² En el presente caso, el problema técnico es: *"¿Cómo modificar la composición de D1 para producir composiciones de acción prolongada con buena biodisponibilidad y reducción de la irritación?"*

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.

Tal como se mencionó en la respuesta anterior, los compuestos activos de isoxazolina de la presente invención no son anticipados por ninguno de los documentos citados, ya que D1 no revela ningún patrón de sustitución que incluya el naftaleno (Figura 1, sección roja del Compuesto (a)), y D2 no anticipa la diglicina modificada que se incluye en la presente invención (Figura 1, sección azul del Compuesto (a)).

² 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

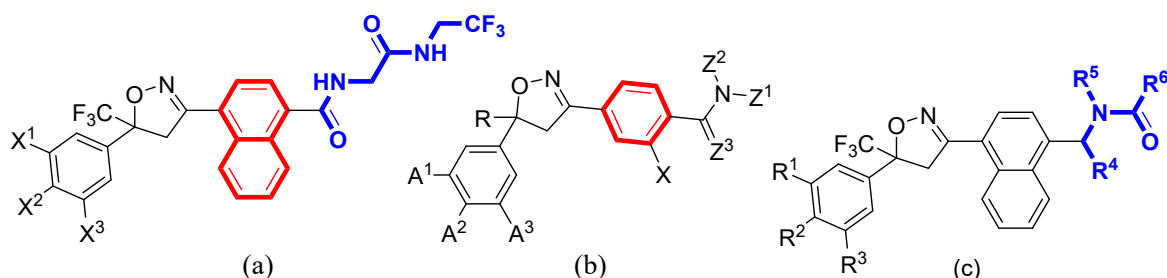


Figura 1. (a) Compuesto (Ic) de la presente invención. (b) Compuesto de Fórmula (I) en D1. (c) Compuesto de Fórmula 1 de D2.

Adicionalmente, al realizar un análisis de las enseñanzas de D1 y D2, es evidente que ninguno de los dos documentos guiaría a una persona medianamente versada en la materia a realizar la modificación estructural particular para obtener el compuesto (Ic) de la presente invención.

La Examinadora menciona que D1 ejemplifica una composición que comprende un derivado de isoxazolina (diferente al reclamado en el Capítulo Reivindicatorio), polietilenglicol (que de acuerdo con el grupo B de la Tabla 7 es propilenglicol en lugar de polietilenglicol), un solvente miscible en agua como dimetilsulfóxido y lactato de etilo como aditivo. Es decir, no solo el componente activo de isoxazolina es diferente, sino también los componentes adicionales, ya que el propilenglicol de D1 no es equivalente a los PEG 200, PEG 300 o PEG 400 que se incluyen en la presente invención (ver Figura 2). Por lo tanto, D1 no ejemplifica composiciones que contenga ninguno de los PEGs de las composiciones reclamadas.

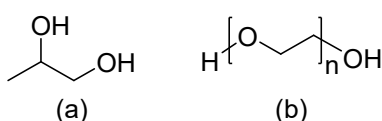


Figura 2. (a) propilenglicol de D1. (b) Estructura general de PEG de la presente invención

Asimismo, la Examinadora indica que D1 revela composición “que muestran que en el plasma del animal permanece en una concentración del 99,7% después de 58 días de su aplicación”, de lo cual concluye que la composición está activa por periodos mucho mayores a 58 días. Lo anterior basándose en la Tabla 9 de D1.

Sin embargo, y tal como se discutió en la entrevista sostenida con la Examinadora el día 3 de noviembre de 2020, el valor del 99,7% mencionado en la Tabla 9 de D1 no es la concentración del componente activo en el plasma sanguíneo, sino la eficacia del tratamiento a través de la infestación por pulgas y garrapatas y el recuento posterior de los parásitos que sobreviven después de transcurrido un tiempo definido. La

concentración en plasma de esa composición particular se representó en la Figura 1 de D1 (etiqueta SC) como la "concentración plasmática media del Compuesto 11-1" (Ver Figura 3 a continuación). En esta figura, la concentración de componente activo alcanza su pico de concentración entre 7 y 21 días, luego de los cuales su concentración empieza a decrecer exponencialmente hasta un valor menor a 50 ng/mL después de 56 días. Por lo tanto, la afirmación de la Examinadora es inexacta, ya que la concentración mínima efectiva de dicho componente activo no está clara, por lo que no es posible concluir que dicha composición será eficaz por más de 58 días. Por lo tanto, no hay información suficiente que permita confirmar la afirmación de la Examinador.

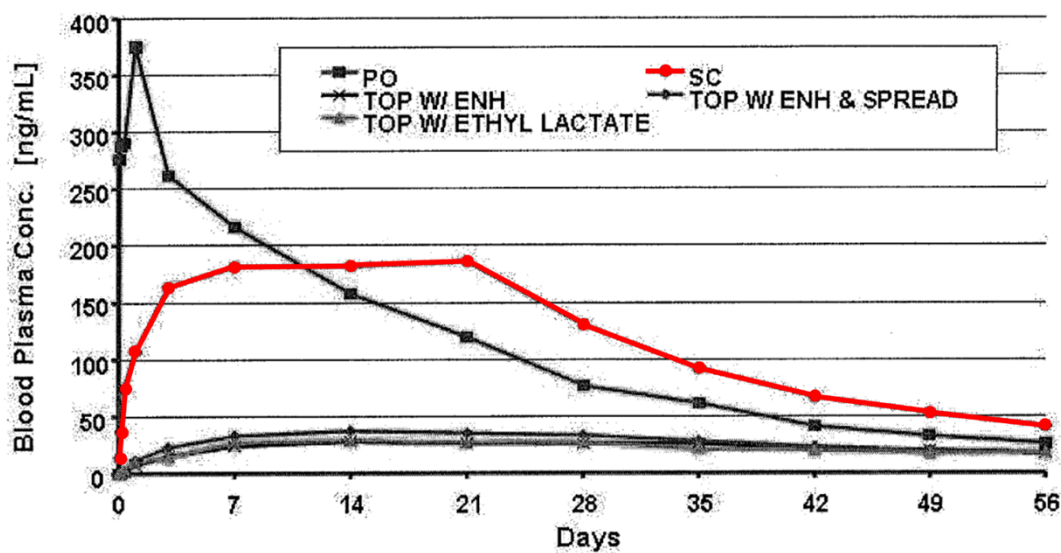


Figura 3. Concentración plasmática media del compuesto 11-1. SC se refiere al grupo B de la Tabla 9.

Teniendo en cuenta lo anterior, la proyección de eficacia de la Examinadora de que la composición puede ser efectiva por mucho más de 56 días no es consistente con los datos en D1, sin mencionar que la composición de la solución inyectable a la que hace referencia D1 en el Grupo B (Tabla 7) es considerablemente diferente a la formulación reivindicada, en cuanto a la estructura del compuesto de isoxazolina así como a los disolventes. Además, la eficacia de la composición D1 del Grupo B (Tabla 8) contra las garrapatas marrones en Beagles (*R. sanguineus*) es del 74% el día 58, mientras que la eficacia de las composiciones de acuerdo con la invención, Grupos 2 y 4 de la Tabla 1B son 100% efectivos contra las garrapatas *Rhipicephalus microplus* en bovinos el día 60 (ver página 338).

Por otro lado, la infestación de larvas de *Rhipicephalus microplus* en el ganado fue extremadamente alta (es decir, 2500 larvas al principio y 5000 larvas los días 7 y 21 y cada 14 días a partir de entonces. Ver la Descripción página 336). En cambio, en D1, las infestaciones por garrapatas *R. sanguineus* fueron varios órdenes de magnitud más bajas,

es decir, 60 garrapatas cada 7 días. (Ver D1, párrafo [0306]) Simplemente no es posible extrapolar los datos de D1 con respecto a un compuesto de isoxazolina diferente en un vehículo diferente contra una especie diferente de garrapata, a un nivel de infestación más bajo que la invención reivindicada en el presente caso.

En cuanto a D2, a pesar de que se menciona que es posible el uso de PEG como tensioactivo, no se menciona o revela de manera específica o se ejemplifica su uso en una formulación, los polietilenglicoles se mencionan en una larga lista de diferentes compuestos, sin hacer una sugerencia clara para el experto en la materia a realizar la selección de un PEG en lugar de otro tensioactivo de dicha lista. D2 incluye un ejemplo en el que usa “*dodecilfenol polietilenglicol éter*”, el cual no es equivalente a los PEG reclamados en la presente invención. Además, no hay datos con respecto al comportamiento farmacocinético de las composiciones enseñadas en D2. Asimismo, los únicos ejemplos en D2 están dirigidos a plagas agronómicas (pruebas A-F, páginas 37-38), incluidas las polillas, el gusano del ejército, el saltahoja de la papa, el trips de las flores occidentales, el pulgón verde del durazno o la mosca blanca de hoja plateada.

De acuerdo con los ejemplos y resultados experimentales incluidos en la Descripción, es evidente que la presente invención proporciona resultados mejorados en términos de biodisponibilidad del componente activo en períodos largos de tiempo en comparación con el arte previo. Las composiciones de acuerdo con D1 son activas durante 58 días como se muestra en la Tabla 9, en contraste, las composiciones según la presente invención fueron activas contra *Rhipicephalus microplus* durante 110 días (véanse las Tablas 1A a 1C), lo cual no se insinúa en ninguna de las formulaciones en D1, que solo ejemplifica una variedad de formulaciones (oral, tópica, inyectable) activa durante 58 días.

Una vez más, quiero señalar que la Examinadora está realizando un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque aunque D1 menciona algunos compuestos de isoxazolina de una manera muy general, D2 no revelan los compuestos de isoxazolina con los PEG líquidos, ni hay ninguna enseñanza particular en D1 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones estructurales del compuesto activo o la composición. En otras palabras, la Examinadora 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 de la Examinadora 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.

Además, quiero señalar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse solo en si los compuestos, composiciones o cualquier otro tipo de invenciones es "*mejor*" que el arte previo o tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual como se demostró anteriormente, no es el caso. Lo anterior de acuerdo con el Artículo 18 de la decisión 486, el cual determina que "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*", no si es mejor o mejor.

Por lo tanto, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por la Examinadora sin llevar a cabo una actividad inventiva. En el presente caso, nada en D1 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar la composición para resolver los problemas técnicos mencionados anteriormente.

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

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 la Examinadora sin llevar a cabo una actividad inventiva.

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

V. 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