

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2018/0008829

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS ANTIPARASITARIOS DE ISOXAZOLINA, FORMULACIONES INYECTABLES DE ACCIÓN PROLONGADA QUE LOS COMPRENDEN, MÉTODOS Y USOS DE LOS MISMOS

Solicitante: Merial, INC.

Fecha de solicitud: 24 de agosto de 2018

RESPUESTA A TERCER 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 3527, notificado por fijación en lista el 16 de marzo de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un nuevo Capítulo Reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 10 de noviembre de 2020 en respuesta al segundo examen de patentabilidad, en donde se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 7 a 13;
- las Reivindicaciones 2 a 4 son nuevas y corresponden a realizaciones preferidas de la composición reclamada, estas Reivindicaciones encuentran sustento en la antigua Reivindicación 1 y en las páginas 121 a 124 de la Descripción;
- del mismo modo, las Reivindicaciones 10 a 12 son nuevas, y corresponden a realizaciones preferidas de la composición de la antigua Reivindicación 6, nueva Reivindicación 9;

- se incluyeron rangos de concentración de los componentes en la Reivindicación 1 modificada, estos rangos encuentran soporte por ejemplo en la página 121 a 124 de la Descripción;
- se eliminan las expresiones “*al menos*”, “*por lo menos*”, “*opcionalmente*” y “*aproximadamente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

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. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Se adjunta al presente memorial un Capítulo Descriptivo Modificado en el cual se enmiendo un error involuntario de la traducción. Específicamente, el documento original identifica dos compuestos con la denominación “*I_p*” y “*(S)-I_p*” mientras que en la traducción al español se encontraban como “*Si*” y “*(S)-Si*”. El soporte para esta modificación se encuentra en la publicación internacional correspondiente (WO 2017/147352A1)

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones de la supuesta falta de claridad, me permito llamar la atención del Examinador al capítulo reivindicatorio modificado, con el cual considero se responde a estas objeciones.

En primer lugar, el Examinador menciona que el Capítulo Reivindicatorio no es claro en cuanto el concepto que se reclama es muy amplio y ambiguo, y se hace especial énfasis en los términos “*al menos*”, “*por lo menos*”, “*opcionalmente*” y “*aproximadamente*” los cuales son considerados imprecisos. A este respecto, quisiera llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado en el cual se ha realizado una limitación considerable incluyendo unos rangos definidos de los componentes de la composición inyectable reclamada, y además se han eliminado los términos considerados como no limitativos.

Adicionalmente, respecto a la limitación negativa objetada, quisiera señalar que de acuerdo con la guía de la SIC, el uso de limitaciones negativas es permitido. En particular, se menciona que:

“En general, el examinador considerará que el objeto de una reivindicación se define por medio de características positivas. No obstante, el alcance de una reivindicación puede estar limitado por medio de una “renuncia”, de una “limitación negativa” o de una “exclusión” de un elemento definido claramente. Sólo se utiliza cuando no es posible definir el objeto de la reivindicación sólo con características positivas. En sí, no hay nada ambiguo o vago en una limitación negativa.”¹

Adicionalmente, la guía de la SIC también señala que el Examinador aceptará un *disclaimer* siempre y cuando este se encuentre en la Descripción, tal como ocurre en el presente caso (Ver por ejemplo pagina 123 de la Descripción). Así las cosas, considero que la actual definición de la Reivindicación 1 es clara para cualquier persona medianamente versada en la materia.

Finalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 7 a 10 y 11 a 13 no son aceptables ya que están caracterizadas por resultados a alcanzar. Por lo tanto, con el fin de facilitar el trámite de la solicitud, la Solicitante ha decidido eliminar dichas Reivindicaciones.

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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

El Examinador menciona que la Descripción no divulga de manera suficientemente clara y completa la invención, en particular al no divulgar una composición que contenga el

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.3.4

compuesto de formula (Ic), definido con el patrón de sustitución incluido en la Reivindicación 1.

A este respecto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Examinador, teniendo en cuenta que en la Descripción se incluyen ejemplos en los que se emplean los compuestos (Ie) y (S)-Ie, los cuales están dentro del alcance del compuesto Ic de la Reivindicación 1.

Adicionalmente, es importante destacar que los ejemplos incluidos en la solicitud son ilustrativos, y por tanto, restringir el alcance de las reivindicaciones a la materia divulgada en ellos sería una limitación excesiva del concepto inventivo desarrollado por el inventor.

A este respecto, la guía de la SIC menciona lo siguiente:

“En referencia a la mejor manera de realizar la invención se considerará que los ejemplos son casos particulares que sirven para ilustrar la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. Dado que la solicitud está dirigida a la persona del oficio normalmente versada en el ámbito tecnológico, no es necesario, ni deseable, incluir características, ni detalles que sean bien conocidos, sino que deberá divulgar las características esenciales para poner en práctica la invención, sin que ello requiera de un esfuerzo inventivo que sea superior a las habilidades ordinarias de dicha persona. Este requisito se entenderá superado con la divulgación de una razonable generalización de los ejemplos más representativos de la invención.”²

Por lo tanto, los ejemplos incluidos en la Descripción corresponden a una representación de algunas realizaciones particulares, y no pretenden limitar específicamente el alcance de las reivindicaciones. A pesar de que todas las Reivindicaciones deben estar respaldadas en la Descripción, esto no implica que toda la materia a reclamar deba hacer parte de los ejemplos o ser probada específicamente, ya que esto representaría una carga injustificada para la Solicitante.

Así las cosas, y considerando las limitaciones incluidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, considero que en efecto el Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización razonable de la materia divulgada en la Descripción y probada en los ejemplos de esta.

² Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.7

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

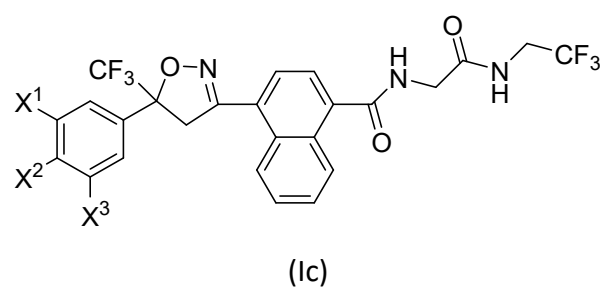
El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 2011/0059988	<i>“Isoxazoline compositions and their use as antiparasitics”</i>	10 de marzo de 2011
D3	US 2010/0254959	<i>“Naphthalene isoxazoline compounds for control of invertebrate pests”</i>	7 de octubre de 2010

VI. 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 inyectable de acción prolongada caracterizada porque comprende: a). 0.5 a 50% p/p de un agente activo parasitocida isoxazolina, que es un compuesto de fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde X¹, X² y X³ son cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃; y b). 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; en donde el único polímero farmacéuticamente aceptable presente en dicha composición inyectable de acción prolongada es un PEG líquido y donde el PEG líquido está presente en la composición total en una proporción que representa el complemento de 100% de la composición.

D3, considerado como el arte previo más cercano a la invención previamente definida, divulga compuestos de isoxazolina sustituidos con naftaleno, los cuales se emplean para controlar plagas de invertebrados en animales y composiciones que contienen dichos compuestos.

Por otro lado, se ha incluido D1 como documento complementario, debido a que también menciona compuestos de isoxazolina útiles para controlar infestaciones parasitarias en animales y composiciones que lo comprenden.

Empleando estos dos documentos, el Examinador consideró que la diferencia entre la presente invención y D3 consiste en que se agrega el PEG líquido, y que la adición de este compuesto no tiene un efecto técnico. De acuerdo con lo anterior, se considera que el problema técnico que la presente invención pretende resolver sería "*¿Cómo modificar la composición conocida en D3 para proporcionar una composición alternativa?*" [énfasis añadido].

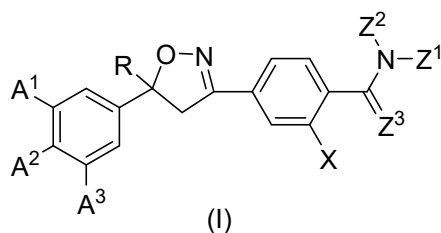
Sin embargo, quisiera señalar en primer lugar que el problema técnico formulado no es preciso, considerando que D3 no sugiere clara e inequívocamente a un experto en la técnica las isoxazolinis trisustituidas en el anillo de fenilo reivindicadas. D3 sugiere un gran número de compuestos de isoxazolina pero no ejemplifica composiciones de acción prolongada. Por tanto, no se observan claramente las denominadas "*composiciones conocidas en D3*", las cuales permitirían a un experto en la técnica llegar a la invención reivindicada.

En conexión con lo anterior, aunque D3 en efecto incluye compuestos con un patrón de sustitución similar al de los compuestos (Ic), D3 no anticipa composiciones que utilicen dichos compuestos en combinación con un PEG dentro de la formulación. No existe ninguna sugerencia particular en D3 para que el experto en la materia utilice el patrón de sustitución específico de acuerdo con la presente invención, y es incluso aún menos probable que considere la combinación con un PEG líquido, ya que en la Descripción de D3 no se incluyen ejemplos que guíen en esta dirección.

El Examinador insiste en señalar que las diferencias mencionadas previamente son subsanadas con las enseñanzas de D1, el cual describe una composición que comprende

un derivado de isoxazolina (no el descrito por la presente invención), propilenglicol, un disolvente miscible en agua como dimetilsulfóxido y lactato de etilo como aditivo. A este respecto quiero señalar una vez más que los componentes de las composiciones en los documentos citados por el examinador no son equivalentes a la composición reivindicada por la presente invención.

D1 se refiere a métodos y composiciones para el control de infestaciones parasitarias de los animales y sus entornos utilizando isoxazolinas. Las isoxazolinas incluyen 4-(isoxazolinil)-benzamidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenilisoxazolin-3-il)-benzamidas sustituidas) y 4-(isoxazolinil)-benzotioamidas (específicamente, 4-(5-(halometil)-5-fenil-isoxazolin-3-il)-benzotioamidas). Según el párrafo [0005] de D1, las isoxazolinas corresponden en estructura a la Fórmula (I) siguiente:



D1 se centra en el derivado de isoxazolina y en su posible patrón de sustitución. No hay ejemplos ni divulgaciones específicas de ninguna composición que incluya los compuestos de isoxazolina, más allá de la mención de una lista de disolventes, agentes solubilizantes, agentes protectores, agentes dispersantes, agentes humectantes y/o agentes de suspensión en forma general, o una composición parasitocida que comprende algunos de los compuestos y excipientes de isoxazolina. Adicionalmente, D1 **NO** incluye ninguna composición inyectable que pueda ser utilizada por el experto en la materia para incluir un PEG líquido, sino que menciona únicamente una composición que incluye propilenglicol, el cual no es equivalente a los PEGs líquidos (PEG 200, PEG 300 o PEG 400) de la presente invención.

Adicionalmente, al comparar la información disponible en la Descripción de la presente solicitud y lo divulgado en D1, se evidencia que las composiciones de la presente invención demuestran una eficacia mejorada en comparación con D1, ya que la formulación inyectable descrita (D1: entrada B, Tabla 7) muestra una eficacia máxima contra las garrapatas marrones del perro entre 2 y 44 días, y después de ese período, la eficacia decrece sustancialmente. Por el contrario, las composiciones según la presente

invención fueron activas contra *Rhipicephalus microplus* durante 110 días (véanse las Tablas 1A a 1C).

De manera similar, D3 enseña composiciones efectivas durante un máximo de 32 días después de la administración oral de algunos compuestos de isoxazolina en propilenglicol/glicerol formal. (Ver D3, página 84, Test N y O).

Ninguna de las formulaciones descritas específicamente en D3 es una formulación inyectable de acción prolongada. El único ejemplo inyectable (Test K) es una formulación inyectable en propilenglicol/glicerol formal (60:40) (es decir que no contiene un PEG líquido), solo fue evaluado en un periodo máximo de 48 horas (Ver D3, página 83, Test K). Los demás ejemplos de composiciones de D3 se refieren a formulaciones orales o pruebas *in vitro*.

En contraste, la Solicitante ha demostrado que las composiciones de compuestos de isoxazolina fenilo trisustituido (Ie) y (S)-Ie tienen una eficacia más prologada en comparación con las composiciones de afoxolaner (compuesto que tienen solo dos sustituyentes en el anillo de fenilo: -CF₃ y Cl); y en comparación con un compuesto de isoxazolina que tiene dos sustituyentes Cl en el anillo de fenilo: a saber, compuestos (If) y ((S) -If). (Ver Figura 1 a continuación). En particular, el ejemplo 51 de la Descripción (páginas 334 a 339) presenta los resultados comparativos para los compuestos mencionados previamente formulados usando los mismos excipientes: EtOH al 8% y QS PEG 400.

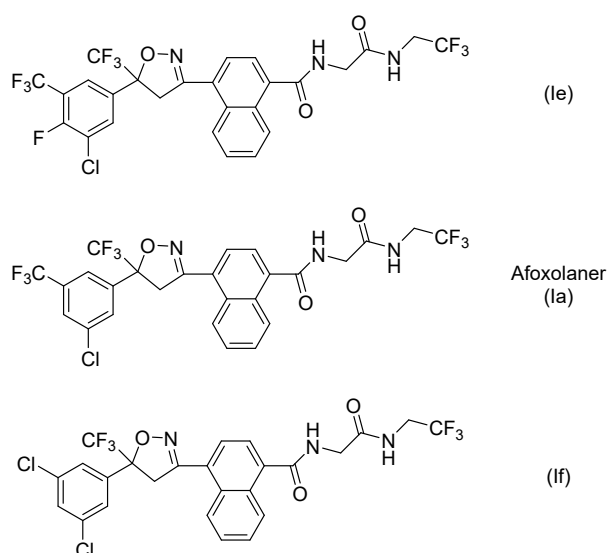


Figura 1. Compuesto (Ie) de acuerdo con la invención, Afoxolaner (Ia) y compuesto (If)

Tal como se menciona en la Descripción:

*“las composiciones que comprenden los compuestos (Ie) y (S)-Ie de la invención dosificados a 1,0 mg/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente, **proveen una eficacia sorprendente e inesperada contra las garrapatas Rhipicephalus microplus durante un período de tiempo prolongado en comparación con las composiciones que comprenden afoxolaner, (If) o (S)-If.** Además, la eficacia de los compuestos (Ie) y (S)-Ie tiene también una acción más rápida que las composiciones que comprenden los otros compuestos de isoxazolina. La eficacia superior de los compuestos (Ie) (racémico) y (S)-Ie contra las garrapatas R. Microplus es inesperada e impredecible.”* (Descripción, página 337) (Énfasis añadido)

A continuación en la Tabla 1, se muestra una recopilación de datos de las Tablas 1B y 1C de la Descripción que ilustra la eficacia prolongada de las composiciones de isoxazolina del compuesto (Ie) y su enantiómero S en comparación con el afoxolaner y los compuestos (If) y ((S)-If).

Tabla 1. Recopilación de datos de las Tablas 1B y 1C de la Descripción de la solicitud

GRUPO DE TRATAMIENTO	PROMEDIO DEL % DE EFICACIA (CONTEO DE GARRAPATAS))							
	Día 75	Día 80	Día 85	Día 88	Día 95	Día 100	Día 105	Día 110
Grupo 2 (Ie)	100	100	100	100	100	100	93	82
Grupo 3 ((S)-If)	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupo 4 ((S)-Ie)	100	100	90	88	92	88	76	65
Grupo 5 afoxolaner	0	-	-	-	-	-	-	-
Grupo 6 (If)	-	-	-	-	-	-	-	-

Asimismo, la Tabla 1A, muestra que las composiciones de los compuestos (Ie) y (S)-Ie logran una eficacia del 100% en los días 10 y 20, respectivamente, mientras que el afoxolaner y los compuestos (If) y (S)-If solo llegan a ese nivel de eficacia en el día 40. Esto quiere decir que no solo los excipientes son los responsables de la acción prolongada y rápida de las composiciones reclamadas, sino que el compuesto activo de isoxazolina está aportando unas ventajas inesperadas a las composiciones reclamadas. Estas ventajas están dadas por el patrón de sustitución de las isoxazolina, y en particular a la presencia del anillo fenilo trisustituido (característica que no se presenta en los compuestos (If), S-(If) o en el afoxolaner)

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 el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva. En el presente caso, nada en D3 o 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 el Examinador sin llevar a cabo una actividad inventiva.

Asimismo, 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, señala que una composición química tiene nivel inventivo cuando la composición presentan un efecto técnico inesperado⁴. En el presente caso, nada en D3 hubiera llevado a la persona normalmente versada en la materia a modificar dicha composición para llegar a las composiciones de la presente invención o a esperar que estas tuvieran para una acción prolongada, buena biodisponibilidad y baja irritación, además de un efecto rápido.

Finalmente, deseo añadir que la presente invención ha sido concedida en Australia (AU 2017223828), Nueva Zelanda (NZ 745859), Sudáfrica (Patente No. 201805476), y Europa (EP 3 419 424 B1), en donde se reconoció el nivel inventivo a la luz del mismo arte previo citado para la presente solicitud. Ahora bien, a pesar de 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

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 patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina», 2004, sección 10.8.2.

otros países sí dan luces e indicios de la patentabilidad de una invención, como sucede en el presente caso.

VII. 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.

ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio Modificado conformado por **12** reivindicaciones;
2. Capítulo Descriptivo modificado;
3. Comprobante de pago de tasa por modificaciones voluntarias;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908