

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 noviembre de 2021 y a mi solicitud de plazo del 12 de enero de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **16919**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio y la Novedad 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. **TITULO**

En primer lugar, la examinadora manifiesta que el título de esta solicitud no refleja adecuadamente la materia reivindicada. Siendo así, y siguiendo la sugerencia de la examinadora, me permito señalar que el título de la solicitud fue modificado como se muestra a continuación:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE ENEMA QUE COMPRENDE NICLOSAMIDA, PARA AFECCIONES ASOCIADAS CON RESPUESTAS INFLAMATORIAS ANORMALES"

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción en este aspecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio.**

Ahora, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la señora Examinadora en su concepto técnico. Dichas modificaciones se resumen a continuación:

- En las **reivindicaciones 28 y 29** actualmente presentadas, se eliminaron los términos “uno o más” y “opcionalmente”, y se incluyeron las posibles identidades del desintegrante, el diluyente, el aglutinante, el espesante, el potenciador de viscosidad, el agente mucoadhesivo, el conservante y el tampón. Estas modificaciones encuentran sustento en las paginas 69 a 71 de la descripción tal como se encuentra presentada.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define las novedosas composiciones farmacéuticas sólidas y preparación de enema, las cuales son el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 43 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de las composiciones farmacéuticas sólidas y preparación de enema que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

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

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

- *“La reivindicación 28 no es clara, al utilizar términos generales como “desintegrantes”, “diluyentes”, “aglutinantes”, “deslizantes”, “lubricantes” y “líquidos” donde estos son términos funcionales que abarcan una amplia variedad de compuestos no evaluados ni con sustento descriptivo, debido a que no se define claramente el alcance de la invención. Se sugiere definir de manera precisa cada término por nombre químico o estructura, medio por el cual se definen las características esenciales de la composición, así como las proporciones de cada una”.*

- *"La reivindicación 29 no es clara, al utilizar términos generales como "desintegrantes", "uno o más espesantes", "agentes potenciadores de la viscosidad", "agentes mucoadhesivos", "conservantes" y "tampones" donde estos son términos funcionales abarcan una amplia variedad de compuestos no evaluados ni con sustento descriptivo, debido a que no se define claramente el alcance de la invención. Se sugiere definir de manera precisa cada término por nombre químico o estructura, medio por el cual se definen las características esenciales de la composición, así como las proporciones de cada una".*

Frente a estas objeciones, y de acuerdo con la sugerencia de la señora, se han definido las opciones de los términos funcionales asociados a los excipientes de la composición según lo divulgado en la descripción. Así, estas objeciones han sido completamente superadas.

- *"Las reivindicaciones 28 y 29 no son claras porque utilizan la expresión "uno o más", que no es precisa y no permite diferenciar la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminarla o sustituirla por una expresión precisa".*

En este aspecto, me permito indicarle a la señora examinadora que el término "uno o más" fue eliminado de las reivindicaciones 28 y 29, por lo que dicha objeción ha sido completamente superada.

- *"La reivindicación 28 refiere la expresión "y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables juntos formando un vehículo líquido", sin embargo, al ser una reivindicación independiente solo debe contener las características técnicas esenciales. Se le sugiere al solicitante definir aquellas características opcionales en reivindicaciones dependientes".*

Respecto al anterior señalamiento, me permito manifestar que, como se indicó en la sección anterior, dicha expresión fue eliminada del capítulo reivindicatorio. En este sentido, solicito que esta objeción se dé por superada.

Frente a todas las anteriores consideraciones, me permito resaltar que el nuevo capítulo reivindicatorio es totalmente claro y conciso al reclamar las particulares y novedosas composiciones farmacéuticas de enema, dado que se define la invención a través de sus características técnicas esenciales estructurales. En este sentido, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones de claridad presentadas por la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4.3. Reivindicaciones relativas a un segundo uso

En este aspecto, la examinadora asegura que las reivindicaciones 1-10, 42 y 43 hacen referencia a un segundo uso de una composición previamente divulgada, por lo que no pueden ser objeto de una nueva patente solo por tratarse de un uso distinto al que se le dio originalmente. Frente a esta afirmación, me permito discrepar, pues la composición reivindicada fue diseñada específicamente para enfermedades inflamatorias del colon, y no constituye un mero segundo uso de una composición preexistente.

Así, como será desarrollado en la siguiente sección, las reivindicaciones objetadas son novedosas frente al arte previo, y no constituyen un nuevo uso de materia ya divulgada. Por lo tanto, solicito amablemente que se retire la objeción en este aspecto.

5. **NOVEDAD.**

Ahora, la señora Examinadora asegura que la reivindicación 1 y sus dependientes 2-10, 42 y 43 no cumplen con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento **CN102861014 (D2)**.

Particularmente, la señora Examinadora asegura que las características técnicas esenciales de la composición de la reivindicación 1 del capítulo actualmente presentado habían sido divulgadas *en su totalidad* previamente por el documento D2. Por lo tanto, la señora Examinadora concluye que la invención reclamada en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado ya era conocida en el estado de la técnica anterior.

Adicionalmente, la señora Examinadora asegura que las reivindicaciones dependientes (*reivindicaciones 2 a 10, 42 y 43*) no mencionan alguna característica que hagan nueva la composición farmacéutica sólida de la invención. Por lo tanto, dichas reivindicaciones también son afectadas con relación al requisito de novedad.

Frente a tales objeciones, muy amablemente me permito señalar que las enseñanzas del documento D2 **de ninguna manera anticipan la composición farmacéutica sólida que comprende niclosamida, con exactamente todas y cada una de las definiciones de sus elementos particulares (diferentes excipientes distribuidos en fases particulares), y por lo tanto, no revelan en su totalidad las características técnicas estructurales de la misma, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado** que se presenta junto con este memorial.

Primeramente, las preparaciones granuladas sólidas, que corresponden a la fase interna, se describen, por ejemplo, en las páginas 77 y 107 de la descripción:

*"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." (Énfasis añadido)*

Y

*"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."*

Por otro lado, D2 divulga una tableta antihelmíntica de niclosamida para animales domésticos y un método de preparación de la misma. Asimismo, dicho documento describe lo siguiente, respecto a la preparación de las tabletas en los párrafos 17 a 22:

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

[0018] (2) mezclar completamente una cantidad recetada de niclosamida, clorhidrato de levamisol, manitol y glucosa oral o sacarosa con almidón en una cantidad que sea 9/10 de la cantidad recetada y agitar durante 20 minutos para su uso posterior;

*[0019] (3) mezclar la pasta de almidón obtenida en el paso (1) y el producto obtenido en el paso (2) de manera homogénea, **convertirlo en un material blando***

utilizando el método húmedo y producir gránulos a través de un tamiz de malla 17;

[0020] (4) secar los pellets obtenidos en el paso (3) a 65-75°C durante 2-3 horas, y granular a través de un tamiz de malla 17;

[0021] (5) mezclar una cantidad prescrita de tiandixiang, aspartame y estearato de magnesio con los gránulos obtenidos en el paso (4) durante 30 min;

[0022] (6) tableta para obtener la tableta compuesta de niclosamida." (Énfasis añadido)

Aunado a lo anterior, es necesario considerar las enseñanzas del parrado 33 de D2, que divulga lo siguiente:

*"[0033] Tomar almidón en una cantidad que sea 1/10 de la cantidad prescrita, agregar agua en una cantidad que sea de 3 a 5 veces la cantidad de almidón, calentar a 60-70°C y remover hasta obtener una pasta pura de almidón; mezcle completamente una cantidad recetada de niclosamida, clorhidrato de levamisol, manitol y glucosa oral o sacarosa con almidón en una cantidad que sea 9/10 de la cantidad recetada y revuelva durante 20 minutos para obtener una mezcla; **luego agregue la pasta de almidón a la mezcla y mezcle de manera homogénea, convierta la misma en un material blando usando el método húmedo con el requisito de que el material blando se pueda exprimir a mano en un bulto que se pueda romper cuando se presiona con los dedos y producir gránulos a través de un tamiz de malla 17; luego, secar los pellets obtenidos a 65-75°C por 2-3 horas, y granular por tamiz de malla 17;** por último, agregue una cantidad recetada de tiandixiang, aspartamo y estearato de magnesio, mezcle durante 30 minutos y comprima para obtener la tableta compuesta de niclosamida." (Énfasis añadido)*

En vista de lo anterior, resulta evidente que D2 **no divulga todas las características** requeridas por la reivindicación 1 por al menos las siguientes razones. Primero, D2 no divulga ninguna "preparación sólida granulada húmeda" como es indicado en la reivindicación 1 y descrito en la descripción. Asimismo, según el capítulo descriptivo, los gránulos se forman después de agregar, a los ingredientes de la fase interna, una solución de granulación, como se indica en el aparte de la pagina 107 citado arriba.

En contraste, D2 enseña que los pellets se forman a partir de un *material blando* y con el requisito de que el material blando se pueda exprimir con la mano en un bulto que se pueda romper cuando se presiona con los dedos, y producir gránulos a través de un tamiz de malla 17. De acuerdo con el paso 4 (párrafo [0020]) de D2, el siguiente paso es "secar

los pellets obtenidos en el paso (3) a 65-75°C por 2-3 horas y granular por un tamiz de malla 17". Por lo tanto, si bien D2 hace referencia a la granulación, esta se menciona **únicamente** junto con el material **seco**. De nuevo, y tal y como se describe en la descripción, los gránulos se forman por **granulación húmeda**, es decir, por interacción de la solución de granulación con el principio activo y otros excipientes de la fase interna:

"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" (página 77)

Así, D2 no describe ni remotamente una *"preparación sólida granulada húmeda"*, pues como se ha demostrado previamente dicho documento prepara los gránulos **en seco**. Por lo tanto, la reivindicación 1 y sus dependientes son novedosas respecto D2.

Aunado a lo anterior, me permito señalar que todos los componentes de la composición de D2 se mezclan y prensan en una tableta. Por el contrario, las presentes reivindicaciones requieren dos fases discretas, interna y externa (véanse, por ejemplo, los pasajes citados anteriormente de la descripción "[u]na vez que se forma y se seca la granulación, una fase externa (por ejemplo, uno o más lubricantes, no un componente intrínseco de la granulación seca)". Por lo tanto, las presentes reivindicaciones son novedosas sobre D2 por esta razón adicional e independiente.

En este punto, me permito agregar que en el contexto de las patentes es claro que para que un documento afecte la novedad de una solicitud, éste debe revelar, de manera explícita y específica, todas y cada una de las características de la invención interactuando de la misma manera que lo hacen en la solicitud. De acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, la señora Examinadora debe *"verificar (...) si la invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad"*.

En vista de este señalamiento, es absolutamente evidente que **la composición farmacéutica sólida que comprende niclosamida es totalmente novedosa** frente a las enseñanzas del documento D2, porque dicha anterioridad de ninguna manera divulga los mismos productos con exactamente las mismas definiciones de elementos y componentes de acuerdo con el objeto reclamado. En este sentido, teniendo en cuenta que la composición reclamada goza de novedad, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio no hace referencia a un segundo uso de una composición previamente divulgada en el estado del arte, como fue enunciado previamente en el numeral 4.3. del presente memorial.

Por lo tanto, dicha materia presenta un inequívoco carácter novedoso y cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la Señora Examinadora considera que la materia reclamada en la reivindicación 15 actualmente presentada carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **Chieh-Shan Wu et al. *Cellular Immunology* (D3)** y **WO2014138881 (D5)**, siendo D3 considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en tales reivindicaciones.

En conexión con lo anterior, la Examinadora asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, basándose en las enseñanzas del documento D5, podría desarrollar una composición con una fase externa, para entregar el principio activo en forma sólida del documento D3. De esta forma, la persona medianamente versada en la materia alcanzaría el objeto de la reivindicación 15 de la presente solicitud de patente.

En respuesta a tal afirmación, **me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia la composición farmacéutica sólida que comprende niclosamida, con todos y cada uno de los componentes y proporciones de los mismos, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.**

Así, me permito señalar que las características diferenciadoras previamente enunciadas proporcionan cierto beneficio y efectos técnicos inesperados. Es más, las composiciones reivindicadas, incluyendo la distintiva preparación sólida granulada húmeda de niclosamida, y la arquitectura de fase interna/externa potencian las propiedades de flujo de la niclosamida. Esto es indicado en la página 77 de la descripción, que establece:

“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.” (Énfasis agregado)

Adicionalmente, la fluidez mejorada de las composiciones reivindicadas permite el uso como componente en una formulación que es particularmente adecuada para la administración por enema. Específicamente, el ejemplo 8 describe que las propiedades

mejoradas de la composición reivindicada la hacen apta para su uso como componente de una formulación para la administración por enema, y el ejemplo 9 demuestra la eficiencia en modelos de ratón con colitis ulcerativa, cuyos resultados son divulgados en las figuras 4A-4C.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo puede formularse como la provisión de una composición farmacéutica sólida que comprende niclosamida con fluidez mejorada y útil para tratar enfermedades inflamatorias del colon. El objeto de la reivindicación 1 proporciona una solución a este problema. No hubiera sido obvio para un experto en la materia a partir de D2, y enfrentando el problema técnico objetivo, proporcionar la composición farmacéutica de la reivindicación 1. Más específicamente, D2 proporciona un uso de niclosamida en una tableta antihelmíntica para administración oral:

"Con todos los índices optimizados, la tableta logra un buen efecto de expulsión de helmintos después de la administración oral. Además, la tableta tiene un proceso de preparación simple y buen sabor, y es apta para la producción industrial." [D2, Resumen]

Así, me permito reiterar que la divulgación de una tableta antihelmíntica de D2 no ofrece ninguna guía para que la persona versada en el arte llegue a una composición con fluidez mejorada útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del colon, mucho menos para llegar a la formulación reclamada con una preparación sólida granulada húmeda de niclosamida en una fase interna, y una fase externa que incluye un lubricante y/o un deslizante. Incluso si D2 pudiera haber guiado a la persona versada a hacer las modificaciones necesarias para llegar a las composiciones reclamadas, no existe nada en D2 que hubiera conducido a una expectativa razonable de que al hacerlo se hubiese llegado a composiciones con las propiedades beneficiosas arriba descritas, particularmente superar la baja solubilidad y fluidez de la niclosamida para proporcionar composiciones que se añaden fácilmente a los sobres para un envasado conveniente y composiciones que no se adhieren a las paredes de las botellas de plástico para enema cuando se agitan con la fase líquida.

La superación de estos desafíos previamente no reconocidos proporcionó composiciones que eran tanto adecuadas como eficaces para tratar enfermedades inflamatorias del colon.

A la luz de lo anterior, es claro que D2 no sugiere la solución planteada al problema técnico objetivo, mucho menos provee una expectativa de que la implementación de dicha solución haya llevado a las composiciones reivindicadas.

Adicionalmente, respecto a D5, me permito señalar que este documento se enfoca en tabletas y capsulas, pero no divulga ni sugiere las características distintivas de la preparación

solida granulada húmeda de niclosamida, tal como han sido mencionadas previamente. De esta manera, D5 no logra suplir las falencias de D2 en cuanto a la divulgación de la composición de esta solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos del arte previo, cumpliendo a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para concluir, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones de niclosamida útiles para enfermedades inflamatorias intestinales, y no hace referencia a segundos usos, 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 los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

8. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. **16919**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **117 a 125** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **43 reivindicaciones**, y

10. Adicionalmente, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas en el numeral 4.1. del presente memorial se efectuó a través de la plataforma SIPI.

11. 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@lloedacamacho.com**