

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2020/0012533

Asunto: Solicitud de patente para: “COMPUESTOS
ANTIPARASITARIOS DE ISOXAZOLINA”

Solicitante: Merial, INC.

Fecha de solicitud: 24 de agosto de 2018

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 No. **9809**, notificado el 28 de junio de 2022.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Tomando en consideración las objeciones presentadas en el mencionado Oficio, apporto junto con este memorial un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **25** reivindicación, que tiene como base el anteriormente presentado, en el cual se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las Reivindicaciones 7 y 9 a 12;
- se reemplaza la frase “*o una sal aceptable para uso en farmacia o agricultura del mismo*” por “*o una sal agrícola o farmacéuticamente aceptable del mismo*” en las Reivindicaciones 1 y 2;
- se elimina el disclaimer de las composiciones reclamadas en las Reivindicaciones 3 y 5 y se agrega la característica “*en donde dicho vehículo comprende un aceite neutro*”, lo cual encuentra soporte en la página 6 del Capítulo Descriptivo y en los Ejemplos de Formulación 26 a 29 y 34 a 37;

- la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se limita para reclamar una composición inyectable de acción prolongada de *“0,5 a 50% p/v del compuesto de Fórmula (Ic)”*, lo cual encuentra soporte en el alcance de la antigua Reivindicación 12, se adiciona la característica *“que se selecciona de triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C₈ y C₁₀”* en la definición del aceite neutro, lo cual encuentra soporte en la página 249 del Capítulo Descriptivo y se eliminan las opciones c., d. y e.;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 8 a 10, las cuales reclaman los ingredientes c., d. y e., eliminados de la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8), respectivamente;
- se adiciona la nueva Reivindicación 11, la cual encuentra soporte en la página 9 del Capítulo Descriptivo;
- se limita la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 14) a una composición inyectable de acción prolongada del compuesto de Fórmula (S)-Ic;
- en la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 19) se elimina el término *“aproximadamente”*, se adiciona la característica *“que se selecciona de triglicéridos de ácidos grasos vegetales fraccionados con longitudes de cadena de entre C₈ y C₁₀”* en la definición del aceite neutro, lo cual encuentra soporte en la página 249 del Capítulo Descriptivo y se eliminan las opciones c., d. y e.;
- se adicionan las nuevas Reivindicaciones 19 a 21, las cuales reclaman los ingredientes c., d. y e., eliminados de la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 19), respectivamente y encuentran soporte en la página 123 del Capítulo Descriptivo;
- se adiciona la nueva Reivindicación 22, la cual encuentra soporte en la página 9 del Capítulo Descriptivo;
- se elimina la expresión *“una cantidad eficaz”* de la totalidad del Capítulo Reivindicatorio;
- se ajusta la numeración de las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, de acuerdo con las modificaciones aquí descritas.

Quisiera señalar que en el mencionado Oficio 9809 el Examinador no tuvo en cuenta el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 13 de octubre de 2020 como modificaciones voluntarias, sino analizó las Reivindicaciones 1 y 2 presentadas junto con la respuesta al Artículo 17 del 15 de septiembre de 2020. Por lo tanto, las modificaciones

descritas anteriormente tienen como base el Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente y radicado el 13 de octubre de 2020.

Adicionalmente me permito resaltar que esta modificación se ajusta completamente a lo establecido por el 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. ARTE PREVIO

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

Tabla 1. Arte previo determinado por el Examinador respecto de la patentabilidad de la presente invención, con base en la fecha de prioridad de la presente solicitud: 24 de febrero de 2016.

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20110059988	<i>“Isoxazoline compositions and their use as antiparasitics”</i>	10 de marzo de 2011
D2	WO2013039948	<i>“Parasiticial compositions comprising an isoxazoline active agent, methods and uses thereof”</i>	21 de marzo de 2013

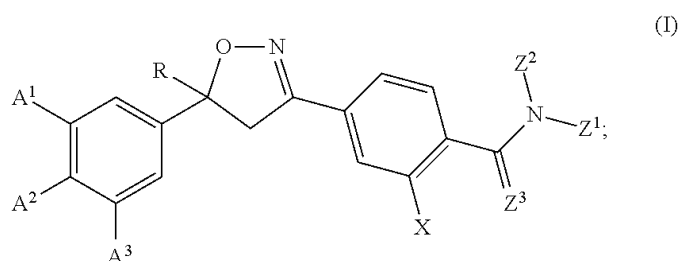
III. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de nivel inventivo a la luz de D1 y D2, dado que los compuestos isoxazolina plaguicidas y parasiticidas (Ie) y (S)-Ie que se reclaman podrían derivarse supuestamente de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho arte previo citado. Adicionalmente, el Examinador reconoce que el efecto técnico asociado a las diferencias entre la presente invención y D1 es proporcionar un compuesto que presenta efectividad contra ectoparásitos por 110 días después de la administración a un animal.

Difiero respetuosamente de la opinión del Examinador y a continuación expongo como el arte previo citado no llevaría a la persona de oficio normalmente versada en la materia a la invención definida en las Reivindicaciones 1 y 2, así como a las Reivindicaciones 3 a 25 que el Examinador no tuvo en cuenta en su análisis de patentabilidad.

En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención tiene como objetivo los compuestos isoxazolina plaguicidas y parasiticidas de Fórmulas (Ie) y (S)-Ie, así como composiciones antiparasitarias que los comprenden, y en general que comprenden compuestos de Fórmula (Ic), las cuales se diferencian de las composiciones que protege la solicitud parental en que el vehículo farmacéuticamente aceptable en este caso no comprende un polímero que sea un PEG líquido, es decir, la presente solicitud divisional se caracteriza porque el vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende las composiciones que aquí se reclaman es un aceite neutro.

Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada por la presente invención, me permito referirme a D1, el cual divulga métodos para controlar infestaciones parasitarias, los cuales comprenden la administración de una isoxazolina de la Fórmula (I):



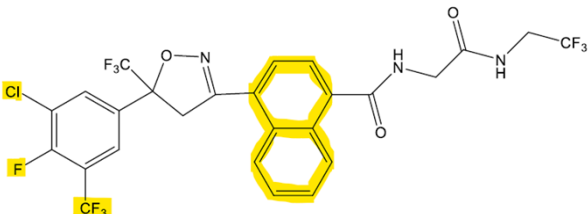
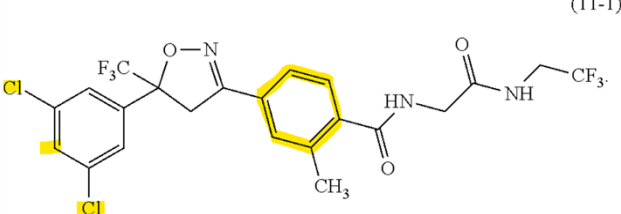
Particularmente, el Examinador señala que el compuesto 5-41 es el más cercano a los compuestos reclamados en la presente invención, pues posee una estructura cercana y mostró una efectividad de hasta 58 días después de su administración al animal.

En este sentido, me permito tomar al compuesto 5-41 de D1 como la referencia comparativa más cercana a la materia reclamada en la Reivindicación 1. Así las cosas, coincido con el Examinador en que los compuestos de Fórmulas (Ie) y (S)-Ie reclamados en las Reivindicaciones 1 y 2, respectivamente difieren de aquellos divulgados en D1, en que los compuestos aquí reclamados poseen en su estructura un anillo biciclo que es naftaleno, en donde el compuesto 5-41 de D1 posee un grupo tolueno.

Sin embargo, teniendo en cuenta que el Examinador considera como punto de partida el compuesto 5-41 de D1 no solo por su relación estructural sino por ser efectivo hasta por 58 días después de su administración al animal, me permito diferir respetuosamente de la línea argumentativa que desarrolla, en tanto los resultados que el Examinador resalta del

compuesto de D1 se demostraron en el Ejemplo 6 para el compuesto 4-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-2-metil-N-[2,2,2, trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida de Fórmula (11-1) y no para el compuesto 5-41 tal y como se afirma en el mencionado Oficio.

Así las cosas, resalto a continuación las diferencias estructurales entre el compuesto de Fórmula (11-1) de D1 frente al compuesto de Fórmula (Ie) reclamado en la Reivindicación 1, en donde se hace evidente que el compuesto más efectivo de D1 no solo difiere en el anillo de naftaleno, sino también en el patrón de sustitución del resto fenilo:

Compuesto de la presente invención	Compuesto de D1
	

Ahora bien, en relación con dichas diferencias estructurales, el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud muestra datos de eficacia mejorados para los compuestos de isoxazolina con la **porción fenilo trisustituida** frente a composiciones en las que el compuesto de isoxazolina tiene sólo dos sustituyentes en el anillo de fenilo, y particularmente dos sustituyentes -Cl como el compuesto de Fórmula (11-1) de D1 (Compuestos (Si) y (S)-Si del Ejemplo 51 de la presente invención).

En este sentido, las tablas 1A a 1C muestran la eficacia contra garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* de la composición inyectable que comprende los compuestos (Ie) y (S)-Ie mediante del recuento de garrapatas, lo que demuestra que las composiciones de los compuestos reclamados logran una eficacia del 100% en los días 10 y 20, respectivamente, mientras que la eficacia del 100% se logra con compuestos de isoxazolina que tienen restos de fenilo bisustituídos (compuestos (Si) y (S)-Si) hasta el día 40. Es decir, las composiciones de la presente invención exhiben una acción más rápida que las composiciones que comprenden los otros compuestos de isoxazolina.

Además, los compuestos (Ie) y (S)-Ie de la presente invención dosificados a 1,0 mg/kg y 0,5 mg/kg, respectivamente, proporcionan una eficacia sorprendente e inesperada contra las

garrapatas durante un tiempo prolongado en comparación con las composiciones que contienen compuestos (Si) y (S)-Si. La eficacia prolongada diferencial de las composiciones de isoxazolina con los compuestos reclamados es evidente a partir de los 49 días posteriores a su administración, en donde los compuestos (Si) y (S)-Si disminuyeron su efectividad al 70% y 36%, respectivamente. Es decir, las composiciones de la presente invención exhiben además un efecto durante un periodo de tiempo más prolongado.

Así las cosas, es claro que el efecto técnico atribuible a las diferencias estructurales entre los compuestos aquí reclamados y los divulgados en D1, radica en que los compuestos (Ie) y (S)-Ie de las Reivindicaciones 1 y 2, así como las composiciones reclamadas en las Reivindicaciones 3 a 25 no examinadas, exhiben efectividad contra ectoparásitos por 110 días, así como una acción más rápida.

Dado que el Examinador no consideró todos los efectos técnicos logrados por el producto reclamado, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: *“¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de prolongar su efectividad contra ectoparásitos en animales?”*.

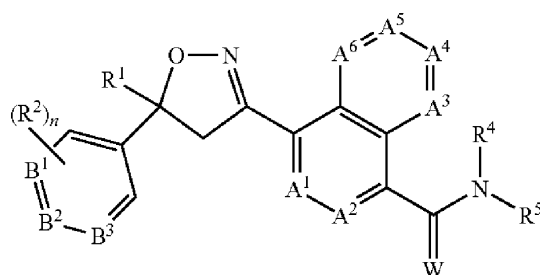
No obstante, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención consiste en: *¿Cómo proporcionar compuestos y composiciones plaguicidas y antiparasitarias de acción rápida y prolongada?*.

En esta etapa del análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Sin embargo, considero que la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 y deseando resolver el problema al que se encuentra dirigida la presente invención, no habría encontrado sugerencias en D1 para modificar D2 de tal manera que le permitiera dilucidar de manera obvia y evidente la materia aquí reclamada, más aún teniendo en cuenta que el Examinador busca referencias en D1 por un desglose de elementos aislados. Particularmente, porque el compuesto más efectivo de D1 (11-1) tiene al menos dos diferencias estructurales frente a los compuestos aquí reclamados, las

cuales resultan indispensables en la provisión del efecto técnico como se demostró más arriba y el compuesto estructuralmente más cercano de D1 (compuesto 5-41) ni siquiera fue probado en relación con su efectividad después de su administración en animales.

En este punto me refiero a D2, el cual divulga a composiciones tópicas para el tratamiento de infecciones parasitarias que comprenden un activo de isoxazolina de la siguiente fórmula:



Al respecto, el Examinador afirma que D2 sugiere la inclusión del anillo naftaleno en derivados de isoxazolina para extender su efectividad contra parásitos en animales, pues el compuesto [5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolidil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalanocarboxamida allí divulgado muestra una efectividad contra parásitos de hasta 199 días (Tabla 11C de D2).

En este sentido, me permito resaltar que D2 enseña en la Tabla 11C composiciones con el compuesto “Cmpd. A” caracterizado por una eficacia del 90% hasta el día 191. Sin embargo, D2 muestra este efecto asociado al compuesto 4-[5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolidil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalanocarboxamida (Cmpd. A), el cual es un compuesto que también difiere en el patrón de sustitución del resto fenilo. Particularmente, este compuesto conocido como Afoxolaner tiene solo dos sustituyentes en el anillo de fenilo, a saber -CF₃ y Cl, que ilustro a continuación:

Compuesto de la presente invención	Compuesto de D2

De manera similar al análisis comparativo que se llevó a cabo con los compuestos de D1, el Ejemplo 51 del Capítulo Descriptivo realiza una comparación directa entre las composiciones inyectables que comprenden los compuestos de Fórmulas (Ie) y (S)-Ie que aquí se reclaman frente a Afoxolaner, en donde los datos permiten concluir que Afoxolaner alcanza el 100% de eficacia hasta el día 40, mientras que los compuestos reivindicados proporcionan una eficacia del 100 % en máximo 20 días (la mitad del tiempo).

Además, los compuestos de la presente invención demuestran una eficacia mejorada en comparación con D2, ya que la formulación inyectable con Afoxolaner muestra una eficacia máxima contra *Rhipicephalus microplus* hasta el día 40, y después de ese período la eficacia cae sustancialmente, tanto que para el día 70, dicha eficacia fue tan solo del 3%. Por el contrario, las composiciones según la presente invención fueron activas frente a *Rhipicephalus microplus* durante 110 días.

En conclusión, las composiciones y compuestos de la presente invención exhiben una acción más rápida y además un efecto durante un periodo de tiempo más prolongado que las composiciones que comprenden el mismo compuesto isoxazolina de D2 (Afoxolaner).

Por lo tanto, la persona de oficio medianamente versada en la materia no estaría motivada por D2 para realizar los cambios moleculares particulares en los compuestos que sugiere el Examinador, ya que, de hecho, el Capítulo Descriptivo demuestra un efecto mejorado de la materia reclamada sobre Afoxolaner.

De hecho, si la persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D1 se hubiera visto motivada a modificar la estructura de los compuestos allí divulgados en función de las enseñanzas de D2, en el mejor de los casos, se encontraría motivada a usar como punto de partida el compuesto más efectivo de D1 (compuesto 11-1) y sobre este, remplazar el anillo de tolueno por el anillo de naftaleno del compuesto Afoxolaner, que fue el más efectivo divulgado en D2 y aún así no encontraría motivación alguna para proporcionar una resto fenilo trisustituido, la cual es una característica estructural fundamental para que los compuestos que aquí se reclaman exhiban los efectos técnicos demostrados en los ejemplos de eficacia del Capítulo Descriptivo. Particularmente, los Ejemplos 51 y 52 de la presente invención, comparan la eficacia de formulaciones

inyectables con compuestos de isoxazolina fenilo trisustituidos frente a compuestos de isxazolina fenilo disustituidos.

En consecuencia, nada en D1 o D2 motivaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar compuestos de isoxazolina caracterizados en su estructura por comprende un anillo naftaleno y un resto fenilo trisustituido. Así entonces, partiendo de las enseñanzas del arte previo citado, la persona medianamente versada en la materia no habría deducido con facilidad la materia aquí reclamada, ni mucho menos habría podido tener alguna expectativa de lograr los efectos técnicos demostrados, los cuales son provistos por las características estructurales particulares de los compuestos que se reclaman en las Reivindicaciones 1 y 2.

Contrario a lo que concluye el Examinador, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia desarrollar de manera obvia y evidente los compuestos o composiciones de la presente invención, pues esta persona encontraría obstáculos sin superar ni responder por el arte previo citado. Los documentos citados por la SIC no divulgan, sugieren o enseñan compuestos o composiciones como los de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes.

Así las cosas, salta a la vista que en el momento de la realización del primer examen de fondo, el Examinador no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que esta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el producto aquí reclamado, 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 por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la SIC, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “(...) la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, (...) la oficina 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”. Por ende, 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 está parecerá derivada 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.

En este sentido, la SIC no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda sesgada 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 ni D1 ni D2, solos o en combinación mencionan compuestos que comprendan un anillo fenilo trisustituido como característica estructural esencial de los compuestos que divulga.

En conclusión, la presente invención reviste de nivel inventivo a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona normalmente versada en la materia no obtendría los compuestos y composiciones aquí reclamadas de manera obvia y evidente, pues D1 falla en sugerir todas las características técnicas esenciales que permiten exhibir los efectos técnicos descritos y D2 no supera las deficiencias de D1. Ninguno de los documentos citados como arte previo solos o en combinación motivaría a la persona medianamente versada en la materia para hacer los cambios necesarios y arribar a la presente invención, esperando que compuestos antiparasitarios de isoxazolina que en su estructura comprendan un anillo naftaleno y un resto fenilo trisustituido proporcionaran agentes plaguicidas y antiparasitarias que actúan más rápidamente y demuestran una eficacia prolongada contra parásitos.

Ahora bien, en relación con la materia que no fue estudiada y considerando que por un error del Examinador la patentabilidad de las composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula (Ic) no fue evaluada en esta primera Acción Oficial, el Solicitante desea aportar datos experimentales adicionales que permitan avanzar en el reconocimiento del nivel inventivo de la totalidad de la materia aquí reclamada.

Al respecto, me permito adjuntar al presente memorial el Ejemplo 53 que demuestra que el problema de proporcionar una composición de acción prolongada mejorada se resuelve mediante la provisión de una composición que comprende Miglyol 812 (es decir, un aceite neutro) como disolvente y en la que no hay PEG líquido, como ocurre en el caso de las composiciones concedidas para la solicitud parental.

Particularmente, las composiciones de acción prolongada mejorada que tienen 0,6 mg/kg del compuesto (S)-Ie y Miglyol 812 como disolvente, comparadas con las composiciones que comprenden PEG líquido en la formulación también muestran una eficacia inesperada. Como se muestra en las Tablas 3A a 3C, las composiciones de Miglyol tienen eficacia mejorada contra las garrapatas *Rhipicephalus microplus*, en donde la eficacia del 100% fue demostrada hasta el día 75. Adicionalmente, se demostró un efecto más persistente (al menos del 10%) en los días 80 a 105 para la composición de Miglyol (Formulación 3) en comparación con la Formulación 5 (con PEG 400 y etanol).

Finalmente, frente a las composiciones aquí reclamadas y considerando el arte previo citado en el mencionado Oficio me permito resaltar que además D2 se refiere a composiciones de unción puntual, por lo que este documento no enseña ni sugiere a la persona normalmente versada en la materia las composiciones inyectables de acción prolongada de la presente invención, pues tienen una vía de administración diferente a las composiciones inyectables de acción prolongada según las Reivindicaciones 7 a 25.

IV. PETICIÓN

1. Considerando 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.

2. En caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito se requiera el pago de un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020.

V. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **25** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de 3 reivindicaciones adicionales;
3. Anexo - Ejemplo 53
4. Pago en línea por concepto de Modificaciones Voluntarias.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

ANR\ANR\ID-884171\WPC21839

Agte: 18888 - 11