

Bogotá, D.C., 13 de junio de 2023

Doctora

EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO

Directora Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REF.: SOLICITANTE: EAGLE PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO: Solicitud de Patente de Invención, titulada “FORMULACIONES DE DANTROLENO Y MÉTODOS DE USO DE DICHAS FORMULACIONES”

EXPEDIENTE: NC2020/0015893

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO – OFICIO No. 1415

Yo, **HELENA CAMARGO WILLIAMSON**, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad EAGLE PHARMACEUTICALS, INC., respetuosamente me dirijo a Usted con el fin de dar respuesta a las objeciones emitidas por el Examinador en el Examen de Fondo correspondiente al **Oficio No. 1415 del 30 de enero de 2023**, dentro del término legal que la ley otorga para ello.

1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En vista de lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486, el Solicitante desea **modificar el capítulo reivindicatorio actual**, con el fin de superar las objeciones emitidas por el Examinador en su Concepto Técnico. Dichas modificaciones se describen a continuación:

1.1. Modificaciones a las Reivindicaciones

- **Nueva reivindicación 1:** Se eliminan las expresiones “no acuosa o anhidra” del preámbulo y “un alcohol de alquilo C_{1-6} , un poliol, un poliéter” de la parte caracterizante. Se adicionan las expresiones “a una concentración de entre 55 mg/mL a 125 mg/mL”, “PEG 400, propilenglicol” y “donde la composición tiene un pH efectivo de 4 a 9, donde la composición es una composición farmacéutica no acuosa o anhidra, donde la composición tiene una forma farmacéuticamente aceptable que es inyectable por vía intravenosa o intramuscular”.
- **Nueva reivindicación 4:** Se elimina la expresión “3 a 11.5 preferentemente, de 4 a 9 o de, más preferentemente, que tiene un pH efectivo de 7,4”.
- Se adicionan las nuevas reivindicaciones 5 y 10 que se encuentran adecuadamente soportadas.
- Las nuevas reivindicaciones 6 a 9 y 11 a 13 corresponden a las antiguas reivindicaciones 5 a 8 y 14 a 16, respectivamente. Las dependencias de dichas reivindicaciones también fueron ajustadas de acuerdo con la nueva numeración.
- Se eliminan las antiguas reivindicaciones 9 a 13, 17 y 18.
- **Nueva reivindicación 12:** Se reemplaza el término “polietilenglicol” por “PEG 400”.

En vista de todo lo anterior, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno soporte en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

Es importante además aclarar que la anterior modificación no representa una ampliación al alcance de la invención como se presentó originalmente ni introduce nueva materia inventiva dentro de las reivindicaciones. Por lo tanto, dicho **capítulo reivindicatorio modificado** cumple a cabalidad con las provisiones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

2. RECIBO POR CONCEPTO DE MODIFICACIÓN DE SOLICITUD EN TRÁMITE

Conforme a lo establecido en la Resolución No. 59669 del 2020, se anexa al presente memorial:

- Copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Se solicita atentamente tener en cuenta este recibo y continuar el trámite de la solicitud.

3. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

En cuanto a la objeción de Excepción de Patentabilidad de la nueva reivindicación 9 (antigua reivindicación 8), me permito señalar que esta no hace referencia a un método terapéutico para el tratamiento humano sino por el contrario corresponde a una composición farmacéutica que es catalogada como un producto patentable. Particularmente, esta reivindicación hace referencia a un vehículo farmacéuticamente aceptable comprendido por una composición que comprende dantroleno y que cuenta con las propiedades de tener un pH y solubilidad específica, en donde dichas propiedades le proveen a la composición el estar dentro de las formas farmacéuticas inyectables. Ahora bien, vale la pena resaltar que las formas farmacéuticas se pueden clasificar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidas, entre las formas farmacéuticas líquidas se encuentran las formas farmacéuticas inyectables cuyos vehículos varían de acuerdo con la vía de administración. En el presente caso, se está reclamando que el vehículo comprendido por la composición corresponde a una forma farmacéutica inyectable y de esta manera podría ser administrado. Así, considero superada la objeción al respecto debido a que el Capítulo Reivindicatorio Modificado no reclama materia que no es patentable.

4. TITULO

El título de la presente invención se modifica de forma que es concordante con la materia descrita, como se observa a continuación:

“FORMULACIONES NO ACUOSAS DE DANTRONELO Y UN VEHÍCULO QUE COMPRENDE PEG 400, PROPILENGLICOL O UNA MEZCLA DE ÉSTOS”

5. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones, es posible establecer que las objeciones formuladas por el examinador se ven superadas, por las siguientes razones:

i) En cuanto a las objeciones a la reivindicación 1, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual siguiendo las amables sugerencias del Examinador se indican las cantidades específicas de dantroleno y los vehículos farmacéuticamente aceptables que hacen parte de la composición. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto ya que la reivindicación 1 es completamente clara puesto que la composición reclamada se encuentra adecuadamente definida por sus características esenciales, es decir, por sus componentes y proporciones.

ii) En cuanto a la objeción a las reivindicaciones 2 y 3, me permito señalar que estas son completamente claras debido a que la característica técnica esencial *“la composición es no acuosa o anhidra”* ahora se encuentra contemplada en la parte caracterizante de la nueva reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, así dicha característica se reclama como una

característica esencial de la composición y no como una característica que hace parte del arte previo de la invención. Ahora bien, las reivindicaciones 2 y 3 se encuentran dirigidas a modalidades preferidas que hacen parte de las características esenciales de la reivindicación independiente ya que están limitando la materia reclamada en la misma. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

iii) Respecto a la objeción a la nueva reivindicación 4, me permito señalar que adjunto al presente memorial un Capítulo Reivindicatorio Modificado, en el cual se ha eliminado por completo el término “*preferentemente*”, y se ha establecido el rango concreto de pH efectivo. Particularmente, se sustituye la expresión “*un pH efectivo de 3 a 11,5, preferentemente, de 4 a 9 o de 5 a 8, más preferentemente, que tiene un pH efectivo de 7,4*” por “*un pH efectivo de 5 a 8*”, además, se adiciona una reivindicación dependiente en donde se reclama que la composición tiene un pH efectivo de 7,4. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto debido a que el alcance de la nueva reivindicación 4 se encuentra debidamente limitado.

iv) Respecto a la falta de concisión, me permito señalar que se ha eliminado por completo la materia reclamada en la antigua reivindicación 17 en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial. Por lo tanto, el presente conjunto de reivindicaciones, en particular, la nueva reivindicación 8, es completamente conciso ya que ninguna reivindicación reclama la misma materia que se pretende reclamar en otra. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

v) Respecto a la objeción a los resultados a alcanzar, en primer lugar, me permito señalar que se ha eliminado por completo la materia reclamada en la antigua reivindicación 18 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Ahora bien, en cuenta a la nueva reivindicación 4, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, puesto que, contrario a su opinión, la presente invención se caracteriza por definir de manera adecuada, y mediante sus características esenciales, las composiciones reclamadas. De hecho, esta característica esencial hace parte de un conjunto de elementos que soluciona el problema técnico y permite diferenciar la composición reclamada del arte previo. Por todo lo anterior, la expresión objetada no debe ser considerada como resultado a alcanzar puesto que permite definir la composición por sus propiedades químicas, como el pH, además que limitan la materia reclamada, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que la expresión objetada le brinda mayor claridad a las reivindicaciones y permiten una comprensión completa de la invención. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

vi) Respecto a la objeción elevada a las antiguas reivindicaciones 9, 10, 12 y 18, me permito señalar que dichas reivindicaciones se han eliminado por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado. De esta forma, considero superada la objeción al respecto.

vii) En este sentido y a la luz de las modificaciones considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 y la Guía para Examen de Solicitud de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

6. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera que las reivindicaciones de la presente solicitud de patente de invención no cumplen el requisito de nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2017/143677	<i>“Treatment using dantronele”</i>	25 de mayo de 2017
D2	US2009/0093531	<i>“Co-Solvent Compositions and Methods for Improved Delivery of Dantrolene Therapeutic Agents”</i>	09 de abril de 2009

7. NIVEL INVENTIVO (ART. 18, Decisión 486)

En cuanto al nivel inventivo de la invención de manera atenta me permito resaltar que contrario a los señalamientos expuestos en el Oficio No. 1415 la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

La nueva reivindicación 1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende dantroleno, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una mezcla de estos a una concentración de entre 55 mg/mL a 125 mg/mL, y un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende PEG 400, propilenglicol, o una mezcla de estos, donde la composición tiene un pH efectivo de 4 a 9, donde la composición es una composición farmacéutica no acuosa o anhidra, donde la composición tiene una forma farmacéuticamente aceptable que es inyectable por vía intravenosa o intramuscular.

Por su parte, D1 se refiere a formulaciones inyectables de dantroleno de bajo volumen. Particularmente, se refiere a composiciones farmacéuticas liofilizadas (anhidra) que comprenden dantroleno o dantroleno sódico (párr. [0077]-[0078], pág. 17, reiv. 14) y un vehículo farmacéuticamente aceptable que contiene polivinilpirrolidona junto con un poliol (manitol o sorbitol), un polieter (PEG 200) o sus mezclas (párr. [0044], [0054], [0146]), para la estabilización de dicha formulación liofilizada (Párr. [0053], pág. 7, reiv. 14).

Sin embargo, contrario a lo que señala el examinador la presente invención difiere de D1 en más de una característica esencial. Particularmente, D1 no divulga ni hace referencia a una formulación con un pH de 4 a 9, como claramente se reclama en la nueva reivindicación 1, de hecho, en el mejor de los casos D1 divulga que las composiciones comprenden opcionalmente un pH inferior a 9,5 (párr. [0081]). Adicionalmente, se indica en D1 que, de los diversos portadores líquidos, el vehículo preferido para la composición es agua (párr. [0043]), el cual no es un vehículo adecuado para la administración intramuscular o subcutánea, además, es importante resaltar que, en el capítulo descriptivo, se excluye directamente la administración intramuscular y subcutánea (párr. [0015]) y las composiciones se centran en la administración por vía intravenosa.

De esta manera es completamente claro, que no existe ninguna motivación o sugerencia a partir de D1 para desarrollar un vehículo de administración intramuscular que comprenda PEG 400, propilenglicol, o una mezcla de estos teniendo en cuenta que D1 excluye la administración por vía intramuscular y además desarrolla composiciones cuyo vehículo principal es acuoso, y se centra en la administración intravenosa de este. Así, no es clara la razón por la cual una persona medianamente versada en la materia elegiría entre las numerosas combinaciones divulgadas en la referencia D1 en particular la combinación reivindicada.

Adicionalmente, me permito señalar que, debido a los altos pH de las composiciones divulgadas en el arte previo, las formulaciones actuales no pueden administrarse por vía subcutánea ni intramuscular, solo por vía intravenosa, lo cual implica un riesgo asociado que está relacionado con la extravasación en los tejidos circundantes que puede generar la necrosis del tejido. Por lo cual, la composición reclamada sí comprende un efecto técnico asociado ya que se refiere a una composición cuyo pH es menor al divulgado en el arte previo y además la concentración a la cual se encuentra el dantroleno la hace adecuada para su administración intramuscular e intravenosa.

De esta forma, me permito resaltar que contrario a lo que señala el Examinador, la diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, no es solo el alcohol de alquilo C₁₋₆, sino también el pH de la composición de la invención y los vehículos preferidos que permiten obtener una composición adecuada para su administración intravenosa o intramuscular.

Así las cosas, es claro que la presente invención tiene más de un efecto técnico asociado a las características esenciales de la invención, las cuales no son divulgadas en el arte previo citado. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que la composición tiene características que implican una composición distinta y además un avance técnico comparado con el arte previo. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando. Además, vale la pena destacar que este efecto no podía haberse previsto a partir de D1 y D2, como se mencionara a continuación.

Por su parte, el Examinador señala que D2 describe composiciones liofilizadas de dantroleno o sus sales que comprenden un alcohol de alquilo C_{1-6} . Particularmente, divulga composiciones de dantroleno o dantroleno sódico (párr. [0024]), cuyo vehículo es una mezcla co-solvente que comprende uno o más alcoholes C_{1-6} (etanol, alcohol tercbutílico, propanol, etc.) (párr. [0035], [0058], pág. 10, ej. 1), y la presencia de dichos alcoholes permiten que la composición tenga una mayor estabilidad, una mejora en la solubilidad del dantroleno y presente una fácil redispersión en el momento de la administración intravenosa (párr. [0180]-[0182]). Así mismo, dicha composición liofilizada comprende agentes estabilizantes como el manitol, reguladores de pH y antioxidantes (párr. [0097], Pág. 10, ej. 1).

Teniendo en cuenta que la diferencia entre D1 y la invención no es solo el alcohol de alquilo C_{1-6} , me permito resaltar que incluso D2 tampoco divulga una composición con un pH de 4 a 9, de hecho, en el mejor de los casos el pH divulgado en D2 para una solución de prelioofilización es de 9,5 a 10,5 (reiv. 41) o en una forma reconstituida en agua de 8,8 a 11 (párr. [0169]). Adicionalmente, en D2 no se divulgan ejemplos de formulaciones adecuadas para la administración intramuscular o subcutánea; y de los diversos portadores líquidos, el que se divulga y presenta en composición es el agua (párr. [0169]).

Por todo lo anterior, es completamente claro que la presente invención tiene características esenciales, las cuales no son divulgadas ni en D1 ni en D2 ni la combinación entre estos. De hecho, como bien se conoce, una invención no tiene nivel inventivo cuando la combinación de los elementos que proveen la solución está revelada en el estado de la técnica, sin embargo, esto no ocurre en el presente caso, ya que las composiciones tienen características que implican un avance técnico comparado con el arte previo, de esta forma, es evidente que las composiciones reivindicadas presentan mejoras técnicas con respecto a la técnica citada. Por lo tanto, para determinar si una invención no tiene nivel inventivo, es necesario que el Examinador deba hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la invención que se está evaluando.

En lo que respecta a las reivindicaciones dependientes, me permito señalar que estas comprenden todas y cada una de las características esenciales de la invención reclamadas en la reivindicación independiente. Dado que la reivindicación 1 modificada es novedosa e inventiva con respecto a las referencias citadas, las reivindicaciones dependientes también son inventivas con respecto a las referencias citadas.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone en la sección 10 el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la

Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*, por lo anterior, me permito llamar la atención del Examinador en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 1415 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

Es más, no es posible prever la composición de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención.

7.1. Conclusión

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, consideramos que la presente invención definida según el capítulo reivindicatorio modificado adjunto cumple todos los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión Andina 486 de 2000 y, por ello, solicitamos muy amablemente al despacho estudiar el alcance de este nuevo capítulo reivindicatorio aportado a la luz de los anteriores argumentos que soportan la patentabilidad de la solicitud.

Después de haber dado respuesta a las objeciones del Examinador, solicito de manera respetuosa se conceda el privilegio de patente de invención, dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

De la Señora Directora,

Posse Herrera Ruiz



HELENA CAMARGO WILLIAMSON

C.C 35.455.268 de Bogotá

T.P. 76.985

Anexos: Formulario de Modificación de Solicitud en Trámite;
 Capítulo Reivindicatorio Modificado;
 Recibo por Concepto de Modificación de Solicitud en Trámite.