

No. 00-077048 - 00017-0000

Fecha: 2007-12-28 15:43:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 5

AS: 83.298

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S D.

REF: Expediente No. 00 077.048 - Solicitud de Patente de Invención a favor de
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Titulada: "INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y
METODO".

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando en calidad de apoderado de la Sociedad BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, domiciliada en Princeton, New Jersey según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 39391 del 28 de noviembre de 2007, interpongo contra ella en debido término, RECURSO DE REPOSICIÓN, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS:

1. La Resolución arriba citada 39391 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando que:

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 - 9, contenidas en los folios 774 a 780, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las bases de datos con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 98/31697	"Ari C-glycoside compounds and sulfated esters thereof"	23/07/1998
D2	Artículo 1	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivates based on a new concept"	Junio 1996
D3	Artículo 2	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxiphlorizin derivates"	Enero 1998
D4	Artículo 3	"Na(+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents III. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxiphlorizin derivates modified at the OG groups of the glucose moiety"	Octubre 1998

Nivel Inventivo

El señor examinador argumenta que el parecido estructural entre los compuestos de la presente solicitud y los del arte previo hace obvios los primeros. Afirma el señor examinador que con la información divulgada por D1, D2, D3 y D4 el técnico con habilidad ordinaria en la materia podría haber llegado a los compuestos de la solicitud. Argumenta además que las anterioridades D2, D3 y D4 ya enseñaban o sugerían el tipo de modificaciones que se le podían hacer al farmacóforo para que mantuviera sus propiedades terapéuticas. Por último, afirma que la falta de datos experimentales no permite determinar más allá de toda duda que los compuestos de la presente solicitud en realidad posean mejores propiedades terapéuticas que los del arte previo

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la creación denominada: "INHIBIDORES DE SGLT2 DE GLUCOSIDOS DE C-ARILO Y METODO".

FUNDAMENTOS

1. El señor examinador insiste injustificadamente en asegurar que el arte previo le sugiere al técnico con habilidad ordinaria en la materia lo reivindicado por la presente solicitud. El examinador acepta que la fórmula estructural de los compuestos de la presente solicitud son novedosos porque presentan enlaces más simples que los del arte previo, pero afirma que dichos cambios no son suficientemente relevantes y que el arte previo enseñaba o sugería la posibilidad de realizarlos. Si la invención se trata de un inhibidor específico del transportador SGLT2, ¿como puede una estructura más "limpia" no tener un desempeño mejorado? Para el técnico con habilidad en la materia es claro que la ausencia de cadenas laterales puede mejorar la forma en la que la molécula se une al transportador, lo cual se refleja en una mejor inhibición del mismo, una mayor estabilidad en el enlace y más facilidad de formar enlaces con la parte activa del transportador. Todo lo anterior redundando en un desempeño mejorado que resulta evidente para el técnico con habilidad en la materia.

2. Por otro lado, los compuestos divulgados por el arte previo son inhibidores del SGLT, en tanto que los compuestos de la presente solicitud son inhibidores **específicos** del SGLT2. El técnico con habilidad en la materia sabe que el transportador SGLT2 es uno de los varios tipos de transportadores que permiten el paso de la glucosa a través de la membrana celular, y que el mismo se encuentra asociado a otras funciones biológicas en el organismo, por lo que un inhibidor específico de tal transportador permite no solo el control de la diabetes tipo II, sino además controlar otras enfermedades relacionadas con dicho transportador. De lo anterior resulta evidente que los compuestos de la presente solicitud poseen un rango de aplicación mucho más amplio que los compuestos del arte previo. Si bien es cierto que no se proporciona evidencia que demuestre el desempeño mejorado de los compuestos de la presente anterioridad, también es cierto que su característica como inhibidor específico del SGLT2 claramente lo hace superior a los compuestos de arte previo, que son inhibidores generales del transportador SGLT.

3. Para el técnico con habilidad ordinaria en la materia resulta sencillo establecer si un compuesto posee o no actividad farmacológica mejorada por sobre aquellos enseñados en el arte previo. Basta solamente conocer la forma en la que trabajan cada uno de los transportadores para darse cuenta que un inhibidor específico del SGLT2 es mucho más eficiente como tratamiento contra la diabetes

*
que un inhibidor del SGLT1, como los del arte previo. El técnico con habilidad ordinaria en la materia sabría que el mientras el SGLT1 es un transportador con alta afinidad pero baja capacidad, el transportador SGLT2 posee baja capacidad pero alta afinidad a la glucosa lo cual quiere decir que su inhibición resulta en un tratamiento mucho más eficaz. Por otro lado, dicho técnico sabría que el transportador SGLT2 se concentra principalmente en las células renales, aumentando la absorción de la glucosa en los riñones, en tanto el SGLT1 se concentra en las células cardíacas, los intestinos y el riñón. Dada la alta afinidad y su presencia en los riñones, la inhibición del transportador SGLT2 puede reducir en gran medida la absorción de glucosa, permitiendo su eliminación por medio de la orina, con lo cual se regula de manera más eficiente el nivel de azúcar en la sangre. Todo esto hace innecesario para el técnico con habilidad en la materia la presencia de datos experimentales, puesto que la función biológica de los transportadores SGLT1 y SGLT2 le proporcionarían toda la información necesaria para establecer si un inhibidor específico de SGLT2 es más eficiente que un inhibidor de SGLT1 como los del arte previo.

Se puede concluir, entonces, que los compuestos de la presente solicitud son claramente inventivos por sobre los del arte previo, particularmente porque nada en el arte previo enseña o sugiere como obtener inhibidores específicos de SGLT2, particularmente puesto que los estudios divulgados por las anterioridades D2, D3 y D4 se dirigen hacia la actividad biológica de un inhibidor de SGLT1. Por lo tanto se le solicita respetuosamente al señor examinador se sirva revocar su decisión y conceder el beneficio solicitado, puesto que la invención efectivamente cumple con el requisito de altura inventiva de acuerdo con la Decisión 486.

Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas de

DERECHO:

1. Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, el cual, a la letra dice:

"Artículo 14: Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

0794
809

2. El Artículo 48 del mismo estatuto que establece:

"Artículo 48: Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará".

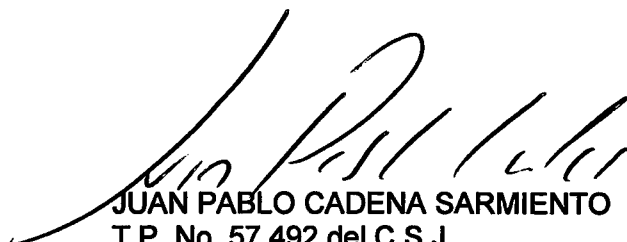
Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REPONER** la decisión tomada mediante Resolución No. 39391 del 28 de noviembre del 2007 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con el Artículo 48 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, arriba citado.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 28 de diciembre de 2007
MEV/CHR

COMPARECENCIA PERSONAL Y AUTENTICACION DE FIRMA

El Notario Dieciséis (16) (E) de Bogotá, da fe que el anterior escrito dirigido a:

fué presentado personalmente por: [Firma]

quien exhibió la C.C. No. 10.115.133

y T.P. No. 144 y manifestó que la firma que aparece en el presente documento es suya, y que acepta el contenido del mismo.

FIRMA

JHON JAIRO MARTINEZ GONZALEZ
NOTARIO 16 ENCARGADO 28 DIC 2004



807
810

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 00 77048

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 39391 de 28/11/2007 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (folios: 5 a 163) y las reivindicaciones (folios: 774 a 780).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US60/194,615 de 05/04/2000 y US60/158,773 DE 12/10/1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

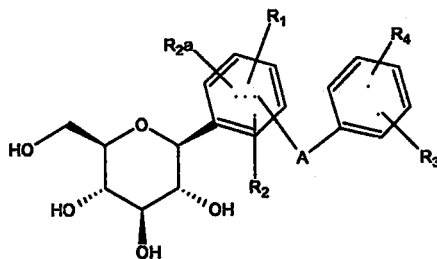
2. Objeto de invención:

La presente solicitud se relaciona con:

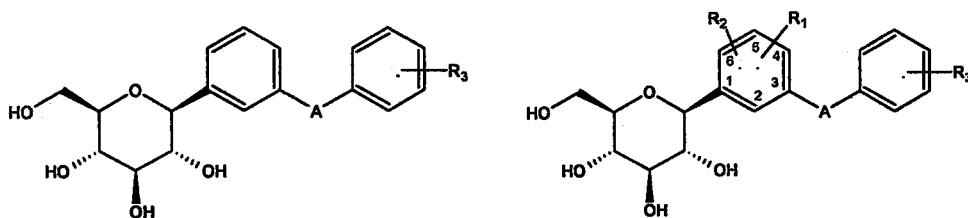
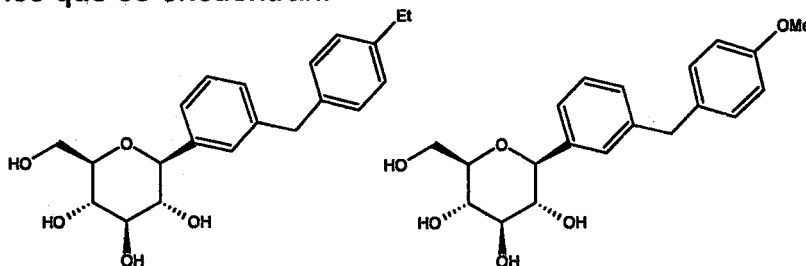
Inhibidores de SGLT2 de glucósidos de C-arilo y método

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7 y 9: Se reivindican compuestos de la fórmula estructural (I):



Dentro de los que se encuentran:



810
911

Reivindicación 8: Se reivindica una composición farmacéutica que contiene un compuesto como se define en la cláusula 1 y un portador del mismo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: A 61K K³¹/70

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a la altura inventiva de los compuestos de fórmula (I):

El señor recurrente afirma lo siguiente: "...si la invención se trata de un inhibidor específico del transportador SGLT2 ¿cómo puede una estructura más limpia no tener un desempeño mejorado?". Para el técnico con habilidad en la materia es claro que la ausencia de cadenas laterales puede mejorar la forma en la que la molécula se une al transportador, lo cual se refleja en una mejor inhibición del mismo, una mayor estabilidad en el enlace y más facilidad de formar enlaces con la parte activa del transportador".

En la oportunidad jurídica inmediatamente anterior se había señalado que para afirmar el desempeño superior de los compuestos reclamados era indispensable que desde el momento de la presentación de la solicitud se hubiera indicado el efecto inesperado y sorprendente que se generaba con la modificación estructural a la que hace referencia el señor recurrente.

Sin embargo, sólo en el momento en que se efectúa el estudio de los antecedentes más cercanos a la invención se afirma que debido a las modificaciones en la cadena lateral de los compuestos se conseguía un efecto selectivo sobre el cotransportador de glucosa dependiente de Na(+) (SGLT), hecho este que no se demuestra a lo largo de la solicitud y que tampoco es objeto de comprobación técnica.

Es claro además que las modalidades especiales 4 y 5 de la solicitud, para los que A es un enlace tipo (CH₂)_n donde n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 ó 3 y R₃ es 4-MeO se acercan aún más a las enseñanzas que revela el arte previo y por ende, pueden considerarse anticipadas por el estado de la técnica ya que la única diferencia entre ellas estriba en la incorporación de un grupo carbonilo 4-MeO por un grupo metil-carboxilo, es decir, un grupo que tiene tan sólo un átomo de carbono menos que la sustitución a la que hace referencia la anterioridad D1.

Ahora bien, no es claro para esta Superintendencia cómo la incorporación de un átomo de carbono en la cadena lateral de una estructura puede hacer más o menos limpia una estructura con respecto a otra, cuando la gran mayoría de sus características técnicas esenciales han sido anticipadas por el arte previo y además se conserva la actividad farmacológica, es decir, el arte previo anticipaba de manera contundente la relación estructura-actividad de compuestos análogos, más aún, cuando las enseñanzas combinadas de los documentos D1 y D3 dan cuenta de la posibilidad de realizar cambios estructurales en las posiciones 3 y 4 de los anillos de fenilo dentro de la estructura de florizina sin que se modifique su actividad inhibidora sobre el receptor SGLT.

Por otra parte, afirmar que los compuestos demuestran una mejor inhibición del receptor, una mayor estabilidad en el enlace y más facilidad de formar enlaces con

la parte activa del transportador, implica estudios comparativos con el fin de comprobar las afirmaciones desde el punto de vista técnico, dado que sobre ellas estribaría la altura inventiva de los compuestos que reclama el señor recurrente, sin embargo, el documento técnico en su aparte descriptivo obvió cualquier ensayo técnico sobre el tema en particular.

3.2. Fundamentos con respecto a la selectividad de los compuestos activos de fórmula (I):

El señor recurrente afirma lo siguiente: *"...los compuestos divulgados por el arte previo son inhibidores del SGLT, en tanto que los compuestos de la presente solicitud son inhibidores específicos del SGLT2"*

(...) "si bien es cierto que no se proporciona evidencia que demuestre el desempeño mejorado de los compuestos de la presente anterioridad, también es cierto que su característica como inhibidor específico del SGLT2 claramente lo hace superior a los compuestos del arte previo que son inhibidores generales del transportador SGLT".

Las modificaciones a las que hace referencia el señor recurrente sobre el farmacóforo de los inhibidores SGLT tipo glucósido-diarilo no representan una superioridad significativa en términos de actividad farmacológica y de relación estructura actividad con respecto a los antecedentes técnicos, dado que en cualquiera de los documentos D2 a D4 se ratifica su capacidad inhibidora del cotransportador glucosa dependiente de Na(+) y su efectividad en el tratamiento de la diabetes tipo (I).

Basta con estudiar de manera conjunta las enseñanzas del documento D1, que determina las características estructurales del farmacóforo, con las enseñanzas que se revelan en cualquiera de los documentos D2 a D4, en los que se establece la posibilidad de modificar las cadenas laterales de los compuestos y su actividad sobre la generalidad del cotransportador SGLT, para concluir que la relación estructura-actividad que se atribuye el señor recurrente había sido objeto de un análisis previo con la molécula Florizina y sus análogas, en la cual se presenta un puente alquílico con una sustitución ona (=O) y un grupo éter enlazando las estructura cíclica de la piranosa y uno de los anillos de fenilo, únicas diferencias con respecto a los compuestos reclamados, que no dan cuenta de un salto cualitativo en la regla técnica por la mera eliminación de las sustituciones sobre el núcleo central y respecto de las cuales no hay ensayos técnicos que indique la afinidad y selectividad por un subtipo específico del receptor.

Es importante resaltar que para afirmar la superioridad farmacológica y química de una estructura respecto de la molécula Florizina, antecedente más cercano a la invención, era necesario que se aportaran los ensayos comparativos en términos de selectividad y afinidad por el receptor, ya que solamente de esta manera puede afirmarse la actividad mejorada de una selección de compuestos anticipados por el arte previo. Es decir, la actividad preferente por el subtipo SGLT2 sobre la totalidad de los receptores SGLT, originada en la modificación en los puentes, sólo puede corroborarse mediante estudios y análisis de relación estructura-actividad.

No en vano las disposiciones normativas de la Decisión 486 establecen la necesidad de indicar desde el momento de la presentación de la solicitud las diferencias y eventuales ventajas técnicas del objeto reclamado con respecto al

arte más cercano, porque si bien puede afirmarse la selectividad de un compuesto respecto de otro estructuralmente muy cercano, sólo los ensayos técnicos dan cuenta de ello, máxime si se tiene en cuenta que los subtipos de receptores SGLT sólo se diferencian en aspectos como afinidad por la glucosa y el sodio, grado de inhibición ejercida por el compuesto Florizina, la capacidad para transportar glucosa o galactosa y la ubicación tisular.

Este último criterio, por ejemplo, no parece relevante entre los subtipos SGLT1 y SGLT2 dado que los dos se ubican en la nefrona proximal y su función es la misma: absorción y reabsorción de glucosa y por otro lado, todos los SGLT tienen una estructura secundaria similar con catorce dominios transmembranales en orientación alfa hélice, situación ésta que corrobora la motivación que en su momento tuvo esta Dependencia para requerir al solicitante por falta de sustentación del problema técnico y de la solución aportada, así como de las diferencias y eventuales ventajas técnicas respecto del arte más cercano, dentro de las que se encuentran la afinidad y selectividad por un subtipo de receptor.

3.3. Fundamentos con respecto a las enseñanzas de los documentos D2, D3 y D4:

El señor recurrente afirma lo siguiente: (...) *"Dada la alta afinidad y su presencia en los riñones, la inhibición del transportador SGLT2 puede reducir en gran medida la absorción de glucosa, permitiendo su eliminación por medio de la orina, con lo cual se regula de manera más eficiente el nivel de azúcar en la sangre. Todo esto hace innecesario para el técnico con habilidad en la materia la presencia de datos experimentales"*.

Y reitera sobre el particular lo siguiente: (...) *"los compuestos de la presente invención son claramente inventivos por sobre los del arte previo, particularmente porque nada en el arte previo enseña o sugiere cómo obtener inhibidores específicos de SGLT2, particularmente puesto que los estudios divulgados por las anterioridades D2, D3 y D4 se dirigen hacia la actividad biológica de un inhibidor de SGLT1"*.

De acuerdo con el documento D2 (folio 729), los análogos de Florizina son útiles como agentes antidiabéticos porque presentan un marcado efecto inhibitor del receptor SGLT y por ende un aumento significativo en la eliminación de glucosa por vía urinaria cuando se administra por vía intraperitoneal en ratas de experimentación y en dosis de 10mg/kg. De igual manera, la administración por vía oral de los compuestos en dosis de 100mg/kg causa un incremento significativo en la eliminación de glucosa por vía urinaria.

En consecuencia, los antecedentes más cercanos a la materia reivindicada presentan un efecto farmacológico del mismo orden terapéutico, tal y como puede entenderse de la lectura de la anterioridad D2, motivo por el cual, dicho resultado no constituye un indicio relevante de altura inventiva, dado que previamente otros grupos de investigación habían llegado al mismo resultado experimental y contrario a lo afirmado por el señor recurrente los antecedentes técnicos si enseñan y sugieren sobre la actividad de análogos de Florizina con efecto general sobre los subtipos de transportadores de glucosa acoplados a sodio (ver cualquiera de las anterioridades D2 a D4).

Por otro lado, se reitera que los transportadores de glucosa acoplados a sodio SGLT1 y SGLT2 se ubican en la nefrona proximal y tienen como función la

814 816 814

absorción y reabsorción de glucosa, así las cosas, este criterio mencionado por el solicitante no resulta efectivo a la hora de diferenciar la actividad entre los antecedentes técnicos más cercanos, es decir, los análogos de Florizina y los compuestos reivindicados y por el contrario sin indicios de la falta de altura inventiva de la materia reclamada.

Ahora bien, en cuanto a la afinidad y selectividad se reitera que tal afirmación sólo puede soportarse en el sustento descriptivo de la solicitud y dado que no se hizo referencia al arte más cercano y a las diferencias y ventajas técnicas en términos de selectividad por el receptor SGLT2, debido a la disminución en el número de átomos en la cadena lateral y que por el contrario las similitudes técnicas son evidentes, así como la actividad funcional sobre la nefrona proximal, resulta evidente que no existe argumento técnico que soporte tales afirmaciones con fundamento en la descripción allegada.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1a 9 (folios: 774 a 780).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 25/08/2008

CONCEPTO TÉCNICO Número: 2073	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202044	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
---	---	---------------------------------------