

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149335- -00014-0000

Fecha: 2014-04-29 16:49:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 8/10

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 523

Referencia : Expediente No. 09.149.335
Asunto : Solicitud de patente para: **"Derivados de catecolamina útiles para el tratamiento de enfermedades de parkinson".**
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de solicitud: 30 de diciembre de 2009.

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio **No. 23159** notificado por fijación en lista el 24 de diciembre de 2013.

2. Mediante oficio **No. 23159** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 en vista de los documentos D1: Bioorg. Med. Chem y D2: US2004167163.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- La reivindicación 1 ha sido redactada nuevamente, limitando el radical R³ al grupo que consiste de metilo, etilo y n-propilo.
- Asimismo, las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio.

En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

Su Despacho concluye que los documentos “Bioorg. Med.Chem” (D1) y US2004167163 (D2) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente solicitud de patente. Su Despacho enuncia:

- “La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D1 consiste en que tienen un anillo adyacente al bencilo que tiene a su vez un grupo dioxol, mientras que los compuestos previamente divulgados tienen sólo dos grupos hidroxil en el bencilo”.
- “No hay evidencia de que el incluir el anillo que tiene el grupo dioxol proporcione un compuesto con algún efecto técnico sorprendente; puesto que la mayor parte de los ejemplos de la descripción tienen dos grupos hidroxil en el bencilo y muy pocos compuestos tienen el grupo dioxol y, de otro lado, no existen resultados, según los ensayos farmacológicos mencionados en la descripción (Págs. 82 a 89), que presenten que los compuestos dioxol reivindicados sean superiores en cuanto a su actividad farmacológica, a los compuestos de comparación”.
- “Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para proporcionar otro compuesto alternativo, que sea activo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas”.

CAVELIER

A B O G A D O S

- “El documento D2 divulga un proceso biocatalítico para obtener los derivados racémicos de fórmula general III y enseña que los dos enantiómeros pueden obtenerse con alta pureza enantiomérica. Estos compuestos son intermedios importantes en la síntesis del agente anti-depresivo paroxetina, el cual es activo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Fig. 8)”.
- “En consecuencia, la persona normalmente conocedora de la materia, incluiría el anillo que tiene el grupo dioxol, tal como enseña el documento D2, en los compuestos que se conocen en el documento D1, teniendo en cuenta que los compuestos continúan manteniendo la misma distribución estérica de las cargas, dado que esta es una consecuencia de los grupos químicos de la estructura y, como se observa en la tabla, estos son semejantes. Además, los compuestos alternativos reivindicados, de la misma manera que los compuestos del estado de la técnica, están también destinados al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo”.
- “Con respecto a las reivindicaciones 6 a 10 que mencionan uno de los enantiómeros (el R, R), esta Oficina aclara que, como se explica en el documento D2, cualquiera de los dos enantiómeros puede obtenerse con alta pureza enantiomérica; por lo cual el elegir el enantiómero R, R sobre el S, S, está al alcance de la persona versada, por lo cual no tiene nivel inventivo”.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

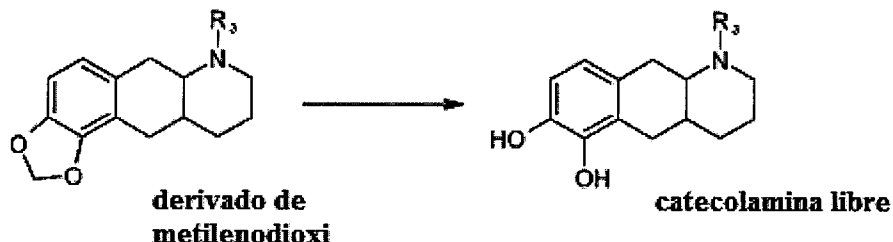
Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente, se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Con respecto a la objeción formulada por el Examinador en relación con que no hay evidencia de que el incluir el anillo que tiene el grupo dioxol proporcione un compuesto con algún efecto técnico sorprendente, mi representada respetuosamente desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador. Lo anterior, debido a que en la descripción tal como fue originalmente presentada si se presentan datos que demuestran el efecto técnico inesperado de los compuestos acá reivindicados. A continuación se presentan los datos para los derivados de la pro-droga metilendioxo (MDO) que son los compuestos (6aR, 10aR), que se encuentran mencionados en la descripción de la presente solicitud tal como fue originalmente presentada. Veamos:

En la descripción de la presente solicitud se menciona que: *“En otro aspecto la presente invención comprende compuestos de la Fórmula I en donde se enmascara el grupo funcional catecol como un derivado de profármaco de metilendioxo (MDO), que se puede dividir in vivo (lo más probable por metabolismo in vivo) para generar las catecolaminas activas (ejemplificadas adelante para $n = 1$)”*:



Además, en la descripción se revela un ensayo in-vitro de hepatocitos, en el cual la formación del producto/metabolito se demostró a partir de medidas de masa y la comparación con un estándar de síntesis con tiempos de retención coincidentes.

Adicionalmente, en la descripción se menciona lo siguiente:

“De acuerdo con la presente invención se ha encontrado una diferencia neurofarmacológica interesante entre los dos enantiómeros trans de catecolaminas no derivadas de la Fórmula I (R_1 y $R_2 = H$), que se han preparado en formas enantioméricamente puras mediante un proceso invención actual. Se ha demostrado así que los enantiómeros (4aR,10aR) son potentes, agonistas D1/D2 duales con valores $EC_{50} < 200$ nM [ver la Sección de Experimentos para una descripción de los ensayos in vitro utilizados], mientras que los (4aS,10aS) antípodos son agonistas D1 mucho menos potentes, y solo exhiben agonismo D2 moderadamente fuerte”.

“Algunos de los enantiómeros (4aR,10aR) de los compuestos de la Fórmula I se han probado adicionalmente para afinidad D5 y han demostrado ser agonistas D5 muy potentes con valores $EC_{50} < 10$ nM”.

De lo anterior, es claro que los compuestos (6aR, 10aR) de los ejemplos 3a1-3d1 y 5d1 se convierten metabolitamente en las catecolaminas libres, tal como se puede evidenciar a partir de los resultados del ensayo in vitro de hepatocitos. En dichos resultados se observa que los compuestos (6aR, 10aR) son pro-drogas y por lo tanto, no son muy activos por sí mismos.

En todo caso, mi representada presenta a continuación datos in-vivo del compuesto del ejemplo 3d1 en un ensayo convencional para la enfermedad de Parkinson (Hiper-motilidad en ratas: Actividad oral del compuesto del ejemplo 3d1). Dichos datos indican que los compuestos de la invención son pro-drogas extremadamente potentes. Además, mi representada proporciona datos in-vitro de los compuestos de los ejemplos 3a1-3d1 y 5d1 que se encuentran en la Tabla 1. Tal como se mencionó previamente, los compuestos reivindicados son las pro-drogas (6aR, 10aR) y los compuestos activos correspondientes son los metabolitos (4aR, 10aR). De modo que, los datos in vivo son una medida precisa de la potente naturaleza del compuesto.

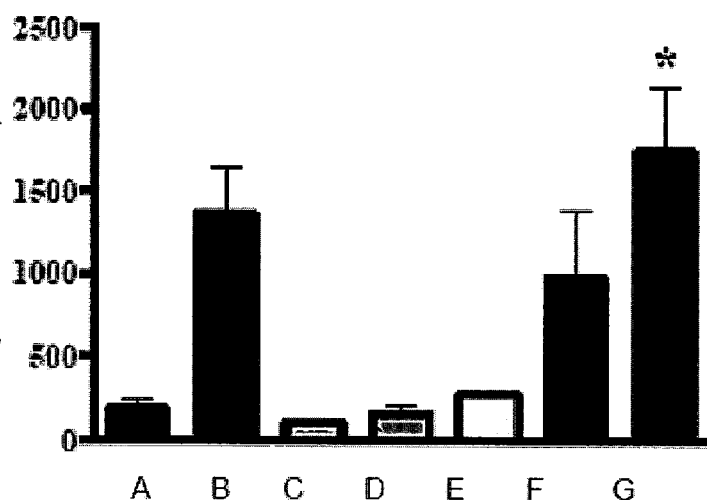
Tabla 1.

	Ex. 3a1	Ex. 3b1	Ex.3c1	Ex.1d2
Ensayo D ₂ (EC_{50} nM)	>1000	120	74	530

CAVELIER

A B O G A D O S

Figura 1. Actividad oral del compuesto del ejemplo 3d1: Hípermotilidad en ratas ingenuas.



- A: vehículo
 B: Apomorfina (3mg/kg)
 C: ex. 3d1 (1μg/kg)
 D: ex. 3d1 (3μg/kg)
 E: ex. 3d1 (10μg/kg)
 F: ex. 3d1 (30μg/kg)
 G: ex. 3d1 (100μg/kg)

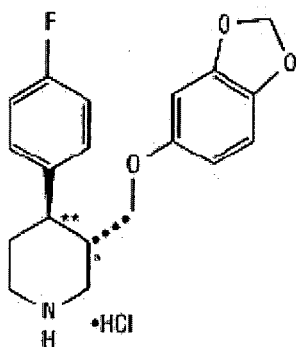
La administración de un agonista de dopamina a ratas ingenuas, hace a los animales hiperactivos. Este incremento en la actividad puede ser medido en cajas de actividad equipadas con fotoceldas. Este ensayo fue usado para ensayar si el compuesto del ejemplo 31d era activo luego de la administración oral en la rata.

Se emplearon ratas macho "Sprague Dawley" pesando entre 280-320g de Alemania (Charles River) en los ensayos. Los animales se ubicaron en cajas y se les dio tiempo para habituarse al ambiente. Luego de 1 hora en las cajas, los animales fueron inyectados con vehículos o compuestos de ensayo y la actividad fue monitoreada durante 5 horas adicionales. La actividad se registro en intervalos de tiempo de 5 minutos y los datos de la figura 1 se presentan como la suma total de la actividad para el periodo de tiempo entre 5 minutos y 360 minutos. Los datos se analizaron utilizando ANOVA seguido por las comparaciones múltiples Dunnett post hoc con un grupo de vehículo configurado como control.

La administración de 3d1 indujo la hiperactividad en ratas ingenuas en una manera dependiente de la dosis indicando que la prodroga es activa oralmente en la rata. La dosis

de 100µg/kg administrada oralmente resulta en un incremento significativo en los niveles de actividad. La actividad se registró durante 3.5 horas luego de la administración del compuesto de ensayo (*p<0.05 versus vehículo, n=5,5,6,6,6,6 en orden de presentación).

Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena resaltar que una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no se vería motivado a obtener derivados de benzoquinolinas para el tratamiento del Parkinson fusionando el anillo 1,3dioxolo en los compuestos divulgados en el documento D1, con el fin de obtener los compuestos acá reivindicados. Como evidencia de lo anterior, se dirige la atención del Examinador a la estructura de la droga anti-depresiva paroxetina, la cual contienen un anillo 1,3 dioxol (estructura proporcionada abajo como sal HCL):



Con respecto a la farmacocinética, es importante resaltar que el clorhidrato de paroxetina es completamente absorbido luego de la dosificación oral de una solución de la sal clorhidrato. La vida media de eliminación es de aproximadamente 21 horas (CV32%) luego de la dosificación oral diaria de tabletas de 30 mg de PAXIL por 30 días. La paroxetina es metabolizada extensivamente y los metabolitos se consideran inactivos.

Tal como se indica previamente, el anillo 1,3 dioxol no sirve como una pro-droga y en cambio es necesario para la actividad de la droga. La vida media de 21 horas indica que el anillo 1,3-dioxol del compuesto se mantiene intacto.

Por lo tanto, una persona versada en la materia no tendría expectativa alguna de éxito de fusionar un anillo 1,3 dioxol a los compuestos divulgados en D1, con el fin de llegar a la presente invención.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.3 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 23159, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones

Señor Director,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

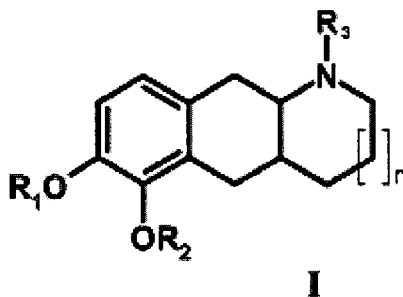
COLO-03003-0841-098-8

mgm MGMAHAID-264254\WPCL3003

No. M-2014-264254\MGM

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura I



- en donde n es 1
 - en donde R₁ y R₂ se fusionan y forman un grupo metileno (CH₂); y
 - en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo y *n*-propilo,
- o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R₃ es metilo o *n*-propilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (6aR,10aR)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (6aR,10aR)-7-metil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[a] antraceno o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (6aR,10aR)-7-etil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es (6aR,10aR)-7-n-propil-6,6a,7,8,9,10,10a,11-octahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[a] antraceno o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I y uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

MGM\MGM\ID-264255\WPCL3003