

Señor Superintendente
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-026475- -00010-0000

Fecha: 2013-09-27 17:08:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 10.026.475
Asunto : Solicitud de patente para: "DERIVADOS DE LA 1-FENIL-3-HIDROXI-2-PIRROLIDONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENO"
Solicitante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Fecha de solicitud: 5 de marzo de 2010.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 47945 del 14 de Agosto de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su **ARTÍCULO SEGUNDO** y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "DERIVADOS DE LA 1-FENIL-3-HIDROXI-2-PIRROLIDONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENO" a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 47945 del 14 de Agosto de 2013, desfijado el veinte (20) de Septiembre de dos mil trece (2013), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintisiete (27) de Septiembre de dos mil trece (2013). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISION RECURRIDA

- 3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:
- 3.1.1 “Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el No. 10-026475-00007-0000 del 8 de mayo de 2013 presentó un nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud fraccionaria, sin embargo, la división de la solicitud propuesta no procede como quiera que la solicitud fraccionaria nuevamente incluye la materia de la solicitud parental, en consecuencia las solicitudes divisionales presentadas no pueden considerarse como tales dado que la solicitud parental y divisional finalmente comparten el mismo concepto común inventivo y la solicitud divisional contiene la totalidad de la solicitud parental”.
- 3.1.2 “Que por lo anteriormente señalado resulta procedente rechazar la división de solicitud propuesta y la modificación al capítulo reivindicatorio de la solicitud parental, teniendo en cuenta que es contraria a la formativa aplicable, por lo tanto, procede a pronunciarse sobre el capítulo reivindicatorio previo.
- 3.1.3 “Que por su parte, no se aceptan las reivindicaciones 21 a 22 visibles en el escrito radicado el No. 10-026475-00001-0000, por cuanto están referidas a un método para la prevención o el tratamiento de hipogonadismo, trastorno del climatérico un método de tratamiento terapéutico”.
- 3.1.4 “Que en el presente caso las reivindicaciones 1-20 del radicado 10-026475-00001-0000 del 11 de mayo de 2010, no cumplen con el requisito de nivel inventivo”.
- 3.1.5 “Una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar los sustituyentes en la posición 5 de los compuestos de formula I divulgados en el documento D1 por un grupo carbonilo u otro de los sustituyentes definidos como R6a en el compuesto de formula IIB del documento D2 para obtener nuevos moduladores del receptor de andrógeno. Por lo cual la reivindicación 1 se considera obvia”.
- 3.1.6 “Dado que las reivindicaciones 2-21 no revelan alguna característica que el confiera nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, también se consideran obvias”.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar el ARTICULO SEGUNDO de la Resolución No. 47945 de 14 de Agosto de 2013.

2. Conceder el privilegio de patente de invención para la reivindicación 1 del pliego reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente recurso de reposición para **“DERIVADOS DE LA 1-FENIL-3-HIDROXI-2-PIRROLIDONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDROGENO”** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

5.1 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, se presenta un pliego reivindicatorio modificado. En éste pliego reivindicatorio, se ha limitado la materia objeto de protección al compuesto recitado en la reivindicación 6 original y por lo tanto, dicho pliego reivindicatorio se encuentra conformado por una sola reivindicación.

Con el fin de demostrar que el compuesto recitado en el nuevo pliego reivindicatorio cumple con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

En virtud de las modificaciones mencionadas arriba, el fundamento de la objeción del Examinador, a saber, que el compuesto de la presente invención puede ser concebido simplemente mediante la introducción de un grupo oxo a la posición 5 del anillo de pirrolidina de los compuestos revelados en el arte previo ha sido eliminado. Por consiguiente, la presente invención debe ser inventiva sobre el arte previo que cita el Examinador. Adicionalmente, en respuesta a las recomendaciones del Examinador, el Solicitante ha hecho un esfuerzo para suministrar pruebas técnicas para distinguir el compuesto de la presente invención de aquellos del arte previo. El Solicitante considera que el nivel inventivo de la presente invención ha sido comprobado gracias a los datos comparativos suministrados en los siguientes argumentos.

WO2006/124447 (en adelante “D1”) no describe ni sugiere un compuesto que contenga un grupo oxo en la posición 5 (R4 de la fórmula I de la reivindicación 1) del anillo de pirrolidina del mismo, sino que solo describe compuestos que contienen un sustituyente seleccionado entre un arilo, un heterociclo, o un heterociclo benzofusionado en la posición 5 del anillo de pirrolidina del mismo. Adicionalmente, D1 no describe ni sugiere que la actividad farmacológica cambiaría con la introducción de un grupo oxo en la posición 5 del anillo de pirrolidina de los compuestos revelados en D1.

Así, ninguna de las descripciones en D1 puede ser una motivación para suministrar un grupo carbonilo a la posición 5 del anillo de pirrolidina como un elemento esencial para alcanzar la actividad de moduladores selectivos del receptor de andrógeno.

WO2005/090282 (en adelante "D2") revela un gran número de compuestos que comprenden una acción de moduladores selectivos del receptor de andrógeno, pero la mayoría de estos son irrelevantes y únicamente los compuestos de los Ejemplos 4 y 5 comprenden un grupo oxo en la posición 5 del anillo de pirrolidina del mismo (es decir, los compuestos en donde "R6a y R7a forman un carbonilo"). Sin embargo, los compuestos de los Ejemplos 4 y 5 no tienen un grupo hidroxilo en la posición 3 ni un grupo etilo en la posición 2 del anillo de pirrolidina del mismo, e incluso carecen de un grupo ciano y de un grupo trifluorometil en el grupo fenilo del mismo. Adicionalmente, en D2, ninguno de los compuestos de los Ejemplos se revela con datos farmacológicos (es decir, datos de una actividad de moduladores selectivos del receptor de andrógeno).

Por consiguiente, dichas descripciones generales que revelan un alto número de compuestos sin datos farmacológicos nunca llevarían a una persona experta a seleccionar alguno de los compuestos de los Ejemplos 4 y 5 que comprenden un grupo carbonilo en la posición 5 como un modulador receptor de andrógeno y a combinarlo con un compuesto en D1.

Por otro lado, ninguna de las descripciones en D1 o D2 serían una motivación para que una persona experta seleccionase de manera activa esta combinación particular de un grupo etilo y un grupo hidroxilo para la posición 2 y la posición 3 de la fracción del anillo de pirrolidina respectivamente de numerosas combinaciones de posibles substituyentes, además de la introducción de un grupo oxo a la posición 5 de la fracción del anillo de pirrolidina, ya que ninguno de los compuestos específicos que contienen un grupo hidroxilo en la posición 3 así como un grupo etilo en la posición 2 del anillo de pirrolidina se revela en los Ejemplos de D1 o D2.

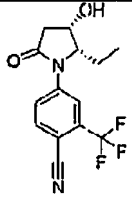
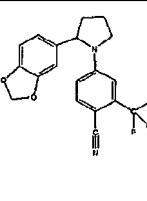
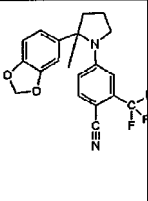
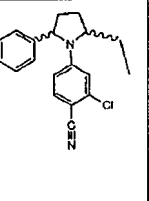
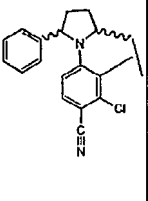
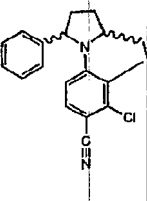
Sin embargo, el Examinador señala que "no se evidencia que por el hecho de tener un grupo funcional carbonilo en la posición 2 [posición 5] del anillo de pirrolidina, se tenga un efecto técnico inesperado". Al respecto, el Solicitante suministra los siguientes datos comparativos para probar los efectos técnicos inesperados de la presente invención sobre los compuestos de D1 y D2:

Datos comparativos con respecto a D1:

Aunque hay posiblemente numerosos compuestos en D1, pero teniendo en cuenta el cuadro sinóptico proporcionado por el Examinador, el Solicitante considera que una comparación con solo cinco de los compuestos es relevante. Los cinco compuestos son los de los Ejemplos 19, 20, 22, 23 y 31, todos de los cuales comparten dos de los substituyentes con el compuesto de la presente invención.

Debido a que en el estado de la técnica a la fecha de prioridad de la presente solicitud se ha conocido que la lipofilicidad de un agente farmacéutico es una propiedad física como un índice para la estabilidad metabólica y la expresión de toxicidad, el Solicitante

suministra la siguiente tabla comparativa que muestra datos de ClogP (un valor que muestra la lipofilidad de un compuesto, calculada por ChemDraw Pro 12.0 con base en su estructura química) del compuesto de la presente invención y los cinco compuestos en D1:

	Compuesto de la presente invención	D1: Ejemplo 19	D1: Ejemplo 20	D1: Ejemplo 22	D1: Ejemplo 23	D1: Ejemplo 31
Estructura química						
ClogP	2.27	5.08	5.3	5.74	6.23	4.44

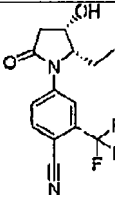
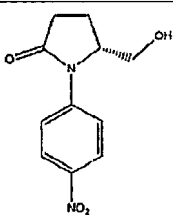
En términos generales, entre mayor sea el valor ClogP de un compuesto, mayor es la lipofilidad, y se considera que dicho compuesto tiene una pobre solubilidad en agua. Por otro lado, en general, entre menor sea el valor ClogP de un compuesto, mayor es la estabilidad metabólica (ver, por ejemplo, Journal of Medicinal Chemistry, 2001, Vol. 44, No. 9, 1324 (Adjunto)) y menor es la toxicidad. Dicho compuesto tiene una propiedad superior en formulación de fármacos y, por tanto, puede ser aplicado a varias formas de dosificación, tales como la solución parenteral y la tableta de disolución oral.

Estos valores de ClogP en la tabla muestran claramente que el compuesto de la presente invención es notablemente inferior en lipofilidad comparado con los compuestos en D1 y superior como agente farmacéutico. De esta manera, la evidencia muestra que tener un grupo carbonilo en la posición 5 del anillo de pirrolidina tiene un efecto técnico inesperado.

Datos comparativos con respecto a D2:

Adicionalmente, entre los compuestos de los Ejemplos en D2, únicamente los compuestos de los Ejemplos 4 y 5 son los compuestos que contienen un grupo oxo en la posición 5 del anillo de pirrolidina del mismo; en otras palabras, los compuestos que contienen R6a y R7a formando un carbonilo, tal y como lo señala el Examinador. Sin embargo, el compuesto del Ejemplo 4 tiene un grupo hidroximetilo protegido (grupo terc-butildimetilsililoximetil) en la posición 2 del anillo de pirrolidina, lo que significa que el compuesto no muestra una actividad farmacológica in vitro debido a su pobre solubilidad en agua. Adicionalmente, cuando el compuesto del Ejemplo 4 se metaboliza in vivo, se convierte en el mismo compuesto del Ejemplo 5. Por consiguiente, no resulta muy significativo ensayar los dos compuestos para una comparación de la actividad farmacológica con el compuesto de la presente invención, y el Solicitante considera que una comparación con el compuesto del Ejemplo 5 es práctica.

El estado de la técnica a la fecha de prioridad de la presente solicitud muestra que el enfoque del área topológica de la superficie polar (tPSA) es un índice efectivo para predecir las propiedades de transporte de fármacos. El valor puede ser calculado por medio de ChemDraw Pro 12.0 con base en su estructura química. Entre menor sea el valor del tPSA, mayor es la penetración de la barrera hematoencefálica. La siguiente tabla muestra los datos de tPSA del compuesto de la presente invención y el compuesto en D2:

	Copuesto de la presente invención	D2: Ejemplo 5
Estructura química		
tPSA	64.33	92.35

Siendo el valor de tPSA mucho menor que el compuesto en D2, tal y como muestra la anterior tabla, el compuesto de la presente invención es superior en penetración de la barrera hematoencefálica a comparación del compuesto de D2. Como resultado de dicha propiedad superior en transporte de fármacos, el compuesto de la presente invención es superior como agente farmacéutico para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades como la depresión, disfunción eréctil, enfermedad de Alzheimer y similares (Descripción en inglés de la página 31, líneas 25-26), lo que también es demostrado por esta evidencia.

Por consiguiente, las pruebas demuestran que tener únicamente un grupo carbonilo en la posición 5 del anillo de pirrolidina no hace que el compuesto sea capaz de ejercer el efecto técnico deseado. En otras palabras, todos los sustituyentes que tiene el compuesto de la presente invención, es decir, la combinación particular de un grupo etilo y un grupo hidroxilo en la posición 2 y la posición 3 de la fracción del anillo de pirrolidina respectivamente, un grupo ciano y un grupo trifluorometil en el grupo fenil, y un grupo oxo en la posición 5 de la fracción del anillo de pirrolidina son esenciales para ejercer el efecto técnico deseado.

Con estas pruebas, es claro que el efecto ejercido por la presente invención enmendada es notablemente superior y va más allá de las expectativas basadas en D1 o D2.

Aunque el nivel inventivo de la presente invención ha sido comprobado, el Solicitante también aporta el siguiente conocimiento general común en el arte a la fecha de prioridad de la presente solicitud. A la fecha de prioridad de la presente solicitud, resulta difícil

sintetizar un compuesto de pirrolidina tetrasustituida, como el compuesto de la presente invención, controlando al mismo tiempo su estereoquímica. En una situación en que no sea posible encontrar una ventaja de introducir un grupo carbonilo a la posición 5 del anillo de pirrolidina de la manera que se menciona arriba, incluso una persona con habilidades en el arte nunca habría concebido tratar de sintetizar el compuesto de pirrolidina tetrasustituida, es decir, el compuesto de la presente invención, sin tener una idea de cómo superar dicha dificultad en la síntesis. El Solicitante exige de manera respetuosa que el Examinador considere el anterior conocimiento general común en el arte, ya que la determinación del estado de la técnica de donde se seleccionaron D1 y D2 como los documentos que posiblemente afectan la patentabilidad de la presente invención tampoco fue apropiada en este aspecto.

A pesar de dicho estado de la técnica, los inventores de la presente invención han logrado sintetizar con éxito el compuesto de la presente invención a través de múltiples pasos, al mismo tiempo controlando la estereoquímica (ver los Ejemplos 81, 88 y el Ejemplo 59 de la Referencia). El compuesto de la presente invención obtenido luego de grandes esfuerzos por parte de los inventores puede ser administrado por distintas vías de administración parenteral, tales como la administración intravenosa o intramuscular y la instilación (ver página 35, líneas 1-5 del folleto PCT de WO2009/020234), y además tiene una baja toxicidad (ver página 34, líneas 18-23 del mismo) y tiene una acción de modulación selectiva de tejidos del receptor de andrógeno (ver página 31, líneas 31-34 del mismo).

Tal y como se explica anteriormente, el compuesto de la presente invención ejerce un efecto técnico inesperado debido a sus sustituyentes particulares, adicionalmente a un grupo oxo en la posición 5 del anillo de pirrolidina, cosa que no es fácil de alcanzar, y por lo tanto, consideramos que la presente invención modificada es claramente inventiva frente a las enseñanzas de D1 y D2.

De acuerdo con lo anterior y en virtud de los comentarios aquí expuestos, se determina que la presente invención es claramente inventiva por encima del arte previo citado por el Examinador.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque el ARTICULO SEGUNDO de la Resolución **No. 47945** de 14 de Agosto de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención para la solicitud de la referencia.

6.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para el pliego reivindicatorio modificado presentado junto con el presente recurso a favor de mi representada.

VII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección de la solicitante recurrente es la siguiente:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 5410045,
Japón

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

1. Formulario de modificaciones.
2. Tasa por concepto de modificaciones.
3. Nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 1 reivindicación.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-14656-0841-056-8

 M G M M G M I D - 2 5 2 1 5 0 W P C 1 4 6 5 6

No. M-2013-252150MGM

9

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045	Osaka
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No 10.026.475****Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 1 reivindicación con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

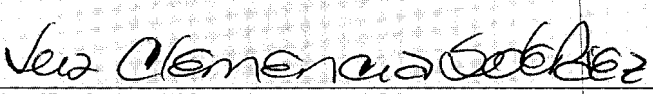
Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$125.000.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

MGM\MGMINCA\ID-AF252197\WPC14656

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. 4-[(2S,3S)-2-etil-3-hidroxi-5-oxopirrolidin-1-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo o una sal del mismo.

MGM\MGMID-252152\WPC14656

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0096239

Bogotá D.C., Septiembre 25 de 2013 - 08:51:18

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195891345	25/09/2013	12.655.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-026475- -00010-0000
Fecha: 2013-09-27 17:08:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

010:14656-841-056-8