



P-2790

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **11.002.068**
Solicitud de patente a nombre de **ISTITUTO LUSO FARMACO**
D'ITALIA S.p.A

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A**, domiciliada en Borromeo Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **23430** notificado por fijación en lista el 25 de diciembre de 2012, nos permitimos manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 8 cláusulas en donde se realizaron las siguientes modificaciones.
 - 1.1. Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 9 a 11 que hacían mención a materia objeto no susceptible de patentamiento en Colombia.
 - 1.2. Se modifica el título de la invención, el cual queda del siguiente tenor:
“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ANTAGONISTAS DEL RECPETOR DE QUININA B2 Y CORTICOSTEROIDES”
 - 1.3. Se incluyeron en la nueva reivindicación 1 las cantidades de los componentes de la composición, de acuerdo con los rangos establecidos en las antiguas reivindicaciones 4 y 5.

Atentamente nos permitimos manifestar que las modificaciones anteriormente mencionadas no amplían el alcance original de la invención y se dan con el ánimo de subsanar las objeciones establecidas por el señor examinador en su concepto técnico del oficio No. **23430**.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana María Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud ahora contiene tan solo ocho reivindicaciones.

2. Reivindicaciones de uso

Sobre este particular, atentamente manifestamos que el nuevo capítulo reivindicatorio no incluye materia exceptuada de patentabilidad en Colombia.

3. Claridad de la solicitud

Atentamente nos permitimos decir que con el nuevo título indicado en el numeral 1 de este escrito, queda cabalmente superada la única objeción de claridad expuesta por el señor examinador en su concepto técnico.

De otra parte, en cuanto a la amplitud de la reivindicación 1, respetuosamente nos permitimos manifestar que no nos encontramos de acuerdo con las afirmaciones del señor examinador dado que los corticosteroides identificados en la misma forman una clase homogénea en términos de estructura, mecanismo de acción y efectos terapéuticos mediante el cual cualquier selección o limitación de su número resultaría innecesaria e injustificada dado que algún tercero podría luego llevar a cabo la invención con algún corticosteroide que se excluyera de esta lista.

Adicionalmente, es importante señalar que la clase de los corticosteroides incluye compuestos que actúan como agonistas del receptor de glucocorticoides (GR) con una diana u objetivo molecular específico y común responsable de su actividad. Las posibles diferencias en la actividad farmacológica dentro de esta clase de fármacos no involucran el mecanismo de acción, que es común a todos los miembros de esta clase, sino más bien sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La dexametasona y la hidrocortisona, los corticosteroides (ver la sección "Actividad biológica" de la descripción), así como el otro corticosteroide se describe en los ejemplos 1 a 5 pueden considerarse representativos de toda la clase de corticosteroides indicados en la reivindicación 1 y no constituyen limitación al alcance de la invención.

De hecho, como bien lo indica el señor examinador los ejemplos muestran la modalidad con el compuesto ME16132 y algunos corticosteroides, esto no significa que la invención deba ser forzosamente restringida a dichos ejemplos. Respetuosamente nos permitimos decir que no existe artículo alguno en la Decisión 486 que indique que la invención deba ser restringida a los ejemplos. Aún más, el solicitante se permite decir que la reivindicación 1 a la luz de las modificaciones presentadas constituye una generalización razonable de tales ejemplos.

Adicionalmente, nos permitimos decir que con la restricción de la definición del antagonista B2 de quinina proporcionado en la reivindicación 1 a los compuestos de fórmula general (I) queda también superada esta objeción dado que la Fórmula (I) define un número limitado de compuestos homogéneos y estructuralmente relacionados. Sus acciones son bastante comunes relacionados con su mecanismo de acción como bloqueadores de los receptores B2. Por lo

tanto los resultados dados a conocer en la solicitud de MEN-16132, se pueden extender a los antagonistas de los receptores B2 definidos por la fórmula (I), que abarca un número limitado de compuestos que son estructuralmente muy cerca de MEN-16132.

4. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta que el nivel inventivo de la presente invención estaría afectado por las enseñanzas de la anterioridad D1 (Jagdish N Sharma) en combinación con lo reportado en el documento EP1894559 (D2).

Sobre este particular, atentamente nos permitimos decir que el solicitante se encuentra de acuerdo con el hecho que D2 es la técnica anterior más cercana dado que se refiere el mismo campo técnico, es decir, composiciones farmacéuticas que comprenden un corticosteroide útil para el tratamiento de condiciones como el asma y la rinitis. No obstante, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1 difieren de las composiciones descritas en D2 en que el corticosteroide se asocia con un antagonista del receptor B2 de quinina.

D2 también proporciona, como esencial, la presencia de ciclodextrina en una cantidad adecuada para solubilizar el corticosteroide poco soluble; esta característica está totalmente ausente en la presente invención. A partir de D2, el problema técnico objetivo que subyace a la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para un tratamiento eficaz alternativo de trastornos inflamatorios entre los cuales la osteoartritis, enfermedad degenerativa de las articulaciones, el asma, etc, de modo que el efecto anti-inflamatorio sea potenciado y tenga una larga duración.

La invención resuelve este problema proporcionando composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos:

- a) un corticosteroide, tal como se define en la reivindicación 1 - a);
- b) un antagonista del receptor B2 de quinina, que se selecciona de entre el grupo de compuestos (I), que muestran una eficacia sorprendente en el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como osteoartritis, enfermedad degenerativa de las articulaciones, el asma (véase la descripción, páginas 4 a 7). El efecto técnico conferido por esas composiciones es que se logra una respuesta anti-inflamatoria potenciada, y, específicamente, se obtiene un efecto de larga duración.

En este sentido, es importante señalar que no hay ninguna sugerencia en D2 para combinar un corticosteroide con un antagonista del receptor B2 de quinina, para producir una composición farmacéutica, tal como se define en la reivindicación 1, eficaz para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y asma.

De hecho, la anterioridad D2 describe corticosteroides incluyendo beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, ciclesonida, mometasona (página 6 párrafo 0037 de D2) y los compuestos preferidos se seleccionan de

entre budesonida, fluticasona, ciclesonida, mometasona (página 6 párrafo 0039) que pueden ser útiles para el tratamiento anti-inflamatorio trastornos tales como el asma y la rinitis.

Aunado a lo anterior, es importante señalar que la anterioridad D2 describe genéricamente antagonistas de los receptores de quininas, incluyendo una gran cantidad de diferentes tipos de antagonista de quinina que no sean antagonista de receptor B2 de quinina (lista grande de la reivindicación 20). De hecho, esos compuestos no están habilitados por la descripción, por lo tanto, los expertos en la técnica podrían estar prevenidos para utilizarlos dentro de composiciones farmacéuticas.

Así las cosas, no hay enseñanza en D2 o D1 que hubiera motivado a la persona experta para seleccionar, entre un gran número de alternativas, exactamente los corticosteroides y los antagonistas de los receptores de quinina B2 tal como se definen en la reivindicación 1, y combinarlos para lograr la invención.

De hecho, como se menciona en la memoria descriptiva de la solicitud de patente en las páginas 5 y 6, las actividades anti-inflamatorias y analgésicos de ambas clases de compuestos (antagonistas del receptor B2 de quininas y cortisonas) eran bien conocidos en la técnica. De acuerdo con el conocimiento general común, que habría sido completamente razonable considerar que cortisonas y antagonistas del receptor B2 de bradiquinina producen efectos antinociceptivos y antiinflamatorios con mecanismo similar, ya que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tienen efectos inhibidores sobre la síntesis de otros pro-inflamatoria compuestos (citoquinas).

En vista de ello, no era previsible que las dos clases de compuestos, cuando se combinan, pudieran ejercer más que un efecto aditivo. Un experto en la técnica no encontraría ninguna ventaja en el uso de una combinación de fármacos que tienen el mismo o muy similar mecanismo de acción.

Por lo tanto, resulta sorprendente que la interacción funcional entre los corticosteroides y antagonistas del receptor de quinina B2 logre un efecto técnico que es mayor que la suma de los efectos obtenidos por su administración separada e individual. En particular, la respuesta anti-inflamatoria es potenciada y de larga duración. En otros términos, la interacción de los fármacos produce un efecto sinérgico evidente.

El solicitante ha demostrado un efecto sinérgico en cuanto al tratamiento de trastornos inflamatorios de la articulación se refiere. El solicitante también ha revelado que se obtiene un efecto sinérgico en el tratamiento de trastornos inflamatorios de las vías respiratorias.

Esto se muestra claramente en el ejemplo de la actividad biológica utilizando un modelo animal de las vías respiratorias inflamación inducida por lipopolisacárido (conejiillo de indias), reportado en la página 16 de la memoria descriptiva:

“En el modelo de inflamación de las vías aéreas inducida por lipopolisacáridos (LPS) en cobayos, la cantidad de leucocitos recolectados con el lavado broncoalveolar aumentó aproximadamente diez veces en comparación con el control. El tratamiento con MEN16132 o icatibant (aerosol de una solución de solución 1 mg/ml durante 15 min) redujo la cantidad de células inflamatorias presentes en las vías aéreas después de un tratamiento previo con LPS en 6% y 5%, respectivamente, mientras que la dexametasona (aerosol de una solución de 0,03 mg/ml durante 15 minutos) redujo la infiltración celular en 8%.

La co-administración de un antagonista del receptor de quinina B₂ (MEN16132 o icatibant) con dexametasona, en las dosis indicadas con anterioridad, inhibió aproximadamente 50% la infiltración celular de las vías aéreas de los cobayos provocada con LPS, con un efecto sinérgico marcado e inesperado entre las dos clases de compuestos.

Se obtuvieron resultados similares con un modelo in vitro, en cultivos de células musculares de las vías aéreas humanas estimuladas durante 24 horas con 1 µg/ml de LPS, donde se observó un incremento de aproximadamente 16 veces en la producción de PGE2 en comparación con el control.

La administración de MEN16132 o icatibant 100 nM redujo la liberación de PGE2 inducida por LPS en 39% y 30%, respectivamente, mientras que la dexametasona (1 µM) resultó en una reducción de 45%. El tratamiento combinado con un antagonista del receptor B₂ (MEN16132 o icatibant) y dexametasona anuló la producción de PGE2 inducida por LPS.

En esta invención, especialmente en la descripción de los compuestos con estructuras de péptidos, se usaron las siguientes abreviaturas para algunos aminoácidos no naturales: Nal = naftil-alanina; NMePhe = N-metil-fenilalanina, Oic = ácido octahidroindol-2-carboxílico, Hyp = hidroxiprolina, Igl = ácido aminoindancarboxílico, Cpg = ácido 1-aminociclopentancarboxílico, Tic = ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, F5F = pentafluorofenilalanina.”

En este sentido, es claro que la solicitud como fue presentada muestra que la combinación de corticosteroides con los antagonistas del receptor B₂ de quinina como se definen en la nueva reivindicación 1 permiten alcanzar un efecto sinérgico comprobado.

Por lo tanto, las enseñanzas de la anterioridad D2 solas o en combinación con lo divulgado en D1 no proporcionan indicio alguno de combinar los dos principios activos, y mucho menos a la actividad sinérgica de dicha combinación, por ende se considera que la materia reivindicada implica una actividad inventiva sobre dichos documentos.

Por último, es importante tener en cuenta que una constatación de falta de actividad inventiva no se puede basar en retrospectiva conocimiento de la invención reivindicada. Un experto en la materia no habría tenido el compuesto presente como guía para escoger y elegir entre D1 y D2.

Sobre, nos permitimos recalcar que el análisis de nivel inventivo indicado en el informe técnico es claramente el resultado de un análisis del tipo “hindsight” o

retrospectivo. De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos. A este respecto dirijo la atención del examinador al “Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo “...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador 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”. (El subrayado es nuestro)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto del documento citado sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Por lo tanto, la presente invención como se encuentra definida en las nuevas reivindicaciones 1 a 14 cumpliría con el requisito de nivel inventivo, tal como se encuentra definido en el artículo 18 de la Decisión 486, toda vez que no existe suficiente motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 con el fin de obtener la invención descrita en dichas reivindicaciones.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por el señor examinador, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares*” y “*(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso*”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

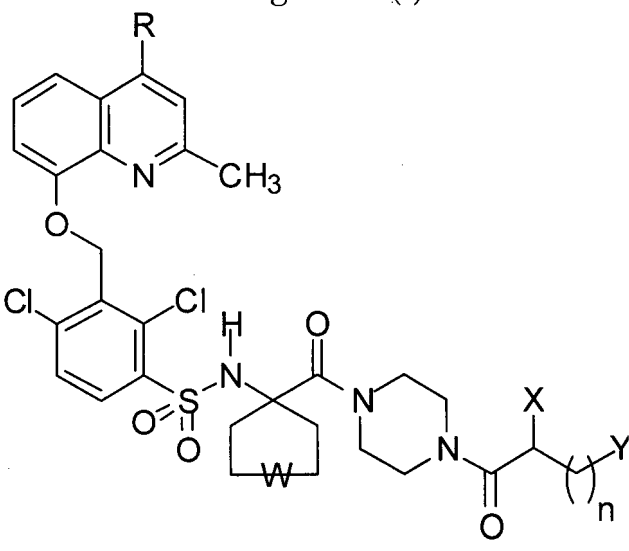
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende, como ingredientes activos, un corticosteroide en una cantidad de 0,05 a 100 mg y un antagonista del receptor de quinina B2 en una cantidad entre 6×10^{-5} y 2×10^{-2} milimolar, junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde

a) el corticosteroide, ya sea natural o sintético, se selecciona del grupo que consiste de Cortisona, Hidrocortisona, Beclometasona, Betametasona, Budesonide, Dexametasona, Flumetasona, Flunisolide, Fluocortona, Fluticasona, Metilprednisolona, Metilprednisona, Parametasona, Prednisolona, Triamcinolona, opcionalmente en forma de un éster con ácido acético, benzoico, caproico, succínico, fosfórico, propiónico o valérico, o en forma de acetonida;

b) el antagonista del receptor de quinina B2 se selecciona del grupo que consiste de:

- un compuesto de fórmula general (I)



(I),

donde
R es hidrógeno o metilo;
W representa un enlace simple o un átomo de oxígeno;

$n = 3, 4;$

X es hidrógeno o un grupo amina -NR₁R₂, donde R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;

5 Y es amonio cuaternario -NR₃R₄R₅, donde R₃, R₄, R₅, son independientemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo;

sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas farmacéuticamente aceptables de éstos.

10

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el antagonista del receptor de quinina B2 es icatibant o un compuesto de fórmula general (I).

15 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho antagonista del receptor de quinina B2 es, de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio, en
20 forma de una sal con ácido clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico o edético, preferiblemente en forma del bichlorhidrato del cloruro (MEN16132).

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-
25 3, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de corticosteroide por unidad de dosificación individual es de 0,1-10 mg.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de antagonista del receptor de
30 quinina B2 por unidad de dosificación individual es de 1×10^{-4} y 1×10^{-2} , más preferiblemente entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} milimoles, que corresponde a una

cantidad de MEN16132 que varía entre 0,05 y 17, entre 0,09 y 9 y entre 0,26 y 5 mg por unidad de dosificación individual, respectivamente.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADA PORQUE toma la forma de una solución inyectable intraarticular o intrabursal o una forma transdérmica seleccionada entre una crema, un gel, un vendaje transdérmico, gotas para los ojos, soluciones atomizables o en aerosol, una atomización nasal.
- 10 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el antagonista de quinina toma la forma de un sólido cristalino, amorfo o liofilizado que, antes de usarse, debe ser disuelto en una solución que contiene un corticosteroide para obtener una solución inyectable intraarticular o intrabursal.
- 15 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADA PORQUE también contiene una sal de fosfato o citrato como amortiguador, cloruro de sodio como agente de tonicidad, edetato de sodio como preservante y agente quelante, independientemente
- 20 uno del otro.