

Bogotá D.C., 20 de marzo de 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-069442- -00005-0000

Fecha: 2014-03-19 14:11:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Doctor:

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

Ciudad

Referencia: Contestación a requerimiento Oficio No. 23155

Radicado No.: 2012 - 69442

Patente de Invención: NUEVA ASOCIACIÓN ENTRE LA 4-{3-[CIS-
HEXAHIDROCICLOPENTA[C]PIRROL-2(1H)-IL]PROPOXI}BENZAMIDA Y UN
INHIBIDOR DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

NATALIA CABRERA MARTINEZ, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cedula de ciudadanía No. 52.961.772 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional No. 198.677 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, por medio de la presente me dirijo a Usted para dar respuesta al requerimiento de la referencia dentro del término concedido.

I. CONTESTACION REQUERIMIENTO

➤ De las Reivindicaciones:

Reivindicaciones relativas a un uso o un segundo uso (Art. 14 y 21 D486)

- Proponemos eliminar las reivindicaciones 10, 11, 14 y 15.
- Proponemos modificar las reivindicaciones 7 y 8 de la siguiente manera

"7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con enfermedades neurodegenerativas".

"8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson".

- Proponemos modificar las **reivindicaciones 12 y 13** de la siguiente manera

"12. Asociación, según una de las reivindicaciones 1 a 5, entre 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta [c] pirrol-2(1H)-il] propoxi} benzamida, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, y donepezilo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de perturbaciones cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer".

"13. Asociación, según una de las reivindicaciones 1 a 5, entre 4-{3-[cis-hexahidrociclopenta[c] pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, y rivastigmina para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Parkinson".

Manifestamos que de acuerdo con el numeral 1.2.1.8 del artículo Primero de la Resolución No. 21447 de 2012 por la cual se modifica la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, el pago de la tasa oficial por el rubro de modificación de las reivindicaciones no se será necesario.

Lo anterior, dado que se trata de una modificación solicitada a instancia de esta Entidad y no implica una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial conforme lo señala el artículo 34 de la Decisión 486.

Adjuntamos al presente escrito la redacción final y corregida de las reivindicaciones.

➤ **En relación con la solicitud de patente (Art. 30 y Art. 22 D486 PCT)**

En cuanto a las **reivindicaciones 1 y 6**, creemos que el término "inhibidor de la acetilcolinesterasa" es claro y bien definido de acuerdo con el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC), controlada por el Centro Colaborador para Metodología de Estadísticas de Medicamentos de la OMS.

De hecho, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (como el donepezilo, galantamina o rivastigmina) pertenecen a la clase ATC N06DA y, en consecuencia, una persona experta en la técnica puede entender claramente que es el segundo compuesto de nuestra asociación. Así, el término es claro y se puede utilizar como tal. Por lo tanto, en esta etapa, por favor tenga en cuenta que no queremos limitar el alcance de las reivindicaciones 1 y 6.

En cuanto a las **reivindicaciones 7, 8, 12 y 13**, con el nuevo juego de reivindicaciones propuesto, consideramos que queda resuelto problema de la claridad.

➤ **Unidad de la invención (Art. 25 D486)**

No entendemos la explicación del examinador por la falta de unidad diciendo que "*el concepto inventivo común no cumple con el requisito de novedad de acuerdo con el documento WO2010/043787*".

La solicitud de patente se refiere a una asociación entre 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida y un inhibidor de acetilcolinesterasa. Como se mencionó anteriormente, el donepezilo, galantamina y rivastigmina pertenecen a la misma clase terapéutica denominada inhibidores de la acetilcolinesterasa. Todas las tres asociaciones producen los mismos efectos farmacológicos como se describe en los Ejemplos A, B y C y las figuras 3, 4 y 5.

En consecuencia, los tres pertenecen al mismo "concepto inventivo" y, por lo tanto, la solicitud cumple con el requisito de unidad de invención.

➤ **Examen de patentabilidad (Art. 14 D486) y la actividad inventiva (Art. 18 D486)**

La Oficina considera que la reivindicación 1 es obvia basado en la divulgación de D1 en vista de D2.

Más precisamente, la Oficina alega que habría sido evidente utilizar el 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il]propoxi}benzamida en combinación con donepezilo en el tratamiento de trastornos cognoscitivos asociados con el envejecimiento cerebral

y enfermedades neurodegenerativas, ya que ambos de estos compuestos se han utilizado por separado para el mismo propósito.

Por otra parte, el examinador cita una tercera referencia (Bembenek et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 2968-73), que se ocupa principalmente del diseño de los compuestos de doble acción de la acetilcolinesterasa y el receptor de la histamina H₃ y no a la combinación de dos compuestos como se muestra en nuestra invención. Se debe aclarar que el documento Bembenek et al. no reporta ningún resultado experimental que muestre cualquier sinergismo entre el antagonista del receptor de la histamina H₃ y el inhibidor de la acetilcolinesterasa. La pregunta sobre si las terapias en combinación podrían ser consideradas como una alternativa eficaz frente a la monoterapia se ha planteado en diversas áreas terapéuticas (cáncer, enfermedad de Alzheimer...) con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento, así como la calidad de vida del paciente. Pero, se debe destacar que los efectos sinérgicos (en lugar de efectos aditivos) son difícilmente predecibles. Este punto es confirmado claramente en Bembenek et al:

"La combinación de ambas actividades en una sola molécula puede esperarse que tenga efectos sinérgicos o aditivos significativos sobre la función cognoscitiva y la memoria". (Véase la página 2969, primer párrafo).

En conclusión, sólo hay especulaciones sobre una posible sinergia entre los receptores de H₃ y la acetilcolinesterasa, pero no hay evidencia científica descrita en Bembenek et al. sobre dicha sinergia. Por otra parte, no se da a conocer en este documento del estado de la técnica ninguna combinación que implique compuestos claramente identificados.

La opinión del examinador es sorprendente para nosotros dado que los datos farmacológicos descritos en el presente caso se basan en experimentos en un modelo de la memoria episódica, cuyos resultados difícilmente pueden ser anticipados por los resultados preclínicos/clínicos en el tratamiento de los trastornos del sueño (como se muestra en D1 y en D2).

Cabe destacar que los resultados experimentales *in vivo* mostrados en la presente invención demuestran una actividad sinérgica entre 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi} benzamida y los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamine) en términos de rendimiento

cognoscitivo (véanse los ejemplos A - C), siendo este el caso sin ninguna interacción farmacocinética. Esta sinergia es prometedora para el tratamiento de perturbaciones cognitivas asociadas con el envejecimiento cerebral y con enfermedades neurodegenerativas (más particularmente enfermedad de Alzheimer). Más precisamente, la co-administración de 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida y un inhibidor de acetilcolinesterasa podría hacer posible el mejoramiento del rendimiento cognitivo de los pacientes en comparación con la administración simple de un inhibidor de la acetilcolinesterasa sin, no obstante, el aumento de los efectos adversos asociados con el tratamiento. Tal sinergia no era predecible. Cuando se combinan los dos tipos de compuestos, el experto en la técnica puede esperar observar efectos aditivos, pero él no puede anticipar cualquier tipo de sinergia.

Por lo tanto, la reivindicación 1 no se representa obvia por la divulgación conjunta de D1 en vista de D2.

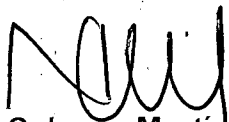
Por otra parte, **las reivindicaciones 2 a 9**, siendo dependientes de la reivindicación 1 que se encontró ser inventiva, son por consiguiente inventivas.

II. ANEXO

- Redacción final y corregida de las reivindicaciones.

Recibo notificaciones en la calle 112 No. 5 A – 12 oficina 101 de esta ciudad, en el casillero asignado al suscrito por esa entidad y/o en el correo electrónico nataliacabrera@estrategiajuridica.net.

De Usted,



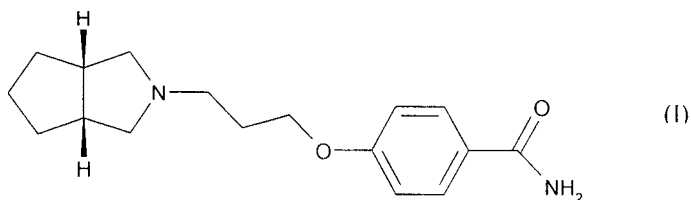
Natalia Cabrera Martínez

C.C. No. 52.961.772 de Bogotá

T.P. No. 198.677 del C.S. de la J.

REIVINDICACIONES

1. Asociación entre la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida de fórmula (I):



o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

2. Asociación según la reivindicación 1 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se utiliza en la forma de un oxalato o de un hidrocloruro.

3. Asociación según la reivindicación 1 ó 2 en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el donepezil, la rivastigmina o la galantamina.

4. Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el donepezil se utiliza en la forma de un hidrocloruro, la rivastigmina en la forma de un hidrógenotartrato, y la galantamina en la forma de un hidrobromuro.

5. Asociación según una de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se administra en la forma de un hidrocloruro a la dosis diaria de 2 mg, 5 mg ó 20 mg, y porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el hidrocloruro de donepezil administrado a la dosis diaria de 10 mg.

6. Composición farmacéutica que contiene como principio activo la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición a un ácido o a una base farmacéuticamente aceptable, en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con el envejecimiento cerebral y con enfermedades neurodegenerativas.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 caracterizada porque la 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida se administra en la forma de un hidrocloreto a la dosis diaria de 2 mg, 5 mg ó 20 mg, y porque el inhibidor de la acetilcolinesterasa es el hidrocloreto de donepezil administrado a la dosis diaria de 10 mg.

10. Asociación, según una de las reivindicaciones 1 a 5, entre 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta [c] pirrol-2(1*H*)-il] propoxi} benzamida, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable, y donepezilo para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de perturbaciones cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer.

11. Asociación, según una de las reivindicaciones 1 a 5, entre 4-{3-[*cis*-hexahidrociclopenta[c] pirrol-2(1*H*)-il]propoxi}benzamida, o una sal de adición del mismo con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable, y rivastigmina para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Parkinson.