

Superintendencia de Industria y Comercio



No. 05-112195-00009-0000

El presente documento es una copia de la solicitud de patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 05082 notificado por fijación en lista el 16 de abril de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 927, me permito manifestar:

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

P-1906

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

Re: Expediente No. 05-112.195
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 05082 notificado por fijación en lista el 16 de abril de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 927, me permito manifestar:

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 5 cláusulas, en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En reivindicación 1 se limitaron los significados de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁹ y R¹⁰ a las modalidades preferidas de compuestos de la invención.

1.2 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 2 a 5.

1.3 La nueva reivindicación 2 corresponde a la combinación de las antiguas cláusulas 6 y 7, donde se limitó el alcance de dichas reivindicaciones a los compuestos específicos cubiertos por el patrón de sustitución ahora reportado en la cláusula 1.

1.4 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 9 a 12, 14 y 15.

1.5 La nueva reivindicación 3 corresponde a la antigua cláusula 8.

1.6 La antigua reivindicación 13 es ahora la nueva reivindicación 4 dirigida a la composición farmacéutica.

1.7 La reivindicación 16, nueva cláusula 5, se modificó con el fin de proteger de manera específica el proceso de preparación del compuesto de fórmula I mediante el paso A o el paso B.

En ese orden de ideas, me permito 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 No.927.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria 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 fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

En cuanto al significado del sustituyente R3, nos permitimos decir que atendiendo la sugerencia del señor examinador, se revisó la traducción y en efecto existía un error el cual fue subsanado.

En relación con la objeción de claridad relacionada con los términos como heterocíclico de 4 a 12 miembros que aparece para R¹ y R³, atentamente nos permitimos decir que con las modificaciones expuestas anteriormente, en especial la limitación de que R¹ y R³ son independientemente fenilo, ciclohexilo o tiofenilo, queda superada de manera íntegra la objeción planteada por el señor examinador.

3. Nivel inventivo

Sobre este particular, es deseo del solicitante manifestar que la tabla que proporciona el señor examinador en 277 y 278 representa tan solo una aproximación superflua de la evaluación del nivel inventivo de la presente invención. La selección de ciertos elementos estructurales a partir de las enormes listas de los documentos, resulta ser una prueba del enfoque de tipo

hindsight. Es más, no hay ninguna prueba contundente o algún argumento que refleje o exponga cómo o porqué una persona medianamente versada en la materia habría seleccionado y leído un documento del arte previo particular y aplicarlo con el fin de solucionar el problema técnico en una forma que sería o simplemente pudiera inevitablemente llevar a un cierto resultado sin tener que ser creativo de alguna manera.

En efecto, un correcto análisis debe comenzar a partir de los compuestos específicos y no desde la divulgación genérica hecha en la técnica anterior, pues así las cosas, cuando se empieza a partir de lo mostrado en la técnica, toda solicitud nueva será considerada como obvia pues como ya se sabe, las invenciones no aparecen de la nada, son el fruto de investigación en sus campos correspondientes. Entonces, lo que hay que evaluar es si las estructuras mostradas serían susceptibles de derivación evidente a partir de lo mostrado en la técnica anterior y si el valor agregado, en este caso, la actividad biológica de los compuestos habría podido esperada a partir de lo enseñado y sugerido en la técnica anterior.

En ese orden de ideas, la sub-clase específica de compuestos ahora reclamados en la invención no ha sido reportada ni sugerida en las enseñanzas de los documento D1 y D2. El solicitante ya demostró que tales compuestos representados por el compuesto del Ejemplo 242 es **de dos veces más potente** sobre el receptor M_3 mediante el uso del mismo ensayo cuando se compara con el compuesto estructuralmente más cercano que es reportado en D1, es decir, que el ejemplo 2 de D1.

Sumado a lo anterior, también es importante decir que no existe nada en D1 que hubiera podido motivar a la persona medianamente versada en la materia que se hubiera enfrentado con el problema de proporcionar novedosos derivados de quinuclidina que fueran potentes antagonistas del receptor M_3 muscarínico, a seleccionar y modificar los compuestos específicos de D1 de alguna manera que inevitablemente lo condujeran a los compuestos ahora reclamados. Respetuosamente nos permitimos decir que el señor examinador no ha justificado porqué una persona de conocimientos promedio en la técnica habría leído D1 junto con D2 en lugar de cualquier otro documento de la técnica anterior sin que se requiriera de un conocimiento previo de la solicitud en cuestión.

Los compuestos ahora reclamados son lo mejor de un grupo pequeño de muchos millones de posibles compuestos que pudieran ser realizados mediante la modificación de millones de compuestos que caen dentro de la divulgación genérica de D1. Es más, los compuestos reclamados no son una

solución evidente al problema de proporcionar novedosos derivados de quinulidina que sean potentes antagonistas del receptor M3 muscarínico y no existe nada en D1 y en D2 que pudiera permitirle a una persona medianamente versada predecir con algún grado de certeza que los compuestos reclamados serían potentes antagonistas del receptor muscarínico M3.

En relación con lo anterior, el señor examinador afirma en los folios 279 y 280 de su concepto técnico que: "...para una persona medianamente versada en la materia es evidente a partir de la información divulgada en D1 y D2 que la actividad sobre los receptores muscarínicos M3 se centra en la estructura (ver estructura folio 280 línea 1), tal y como se indicó en la evaluación del nivel inventivo. Adicionalmente, se evidenció que independiente de que el N en el anillo de quinulidina este sustituido o no, se conserva la actividad, y D1 indica que a pesar de las complejas y variadas modificaciones realizadas sobre N de la quinulidina la actividad del grupo farmacofórico se mantiene. Por lo cual es evidente para el técnico medio conservar dicho grupo farmacofórico y seleccionar sustituyentes no reportados en D2 sobre el nitrógeno de la quinulidina en el afán de lograr compuestos alternativos probablemente conserven la actividad que inicialmente se había reportado, ya que dichas variaciones parecen no afectarla."

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que no se entiende la posición del señor examinador, toda vez que la conclusión a la cual llega luego de su análisis es que los compuestos de quinulidina independientemente de las sustituciones sobre el nitrógeno del heterocíclico, presentan actividad. No obstante, en la folio 276 sostiene que: "Es bien sabido además que pequeñas modificaciones alrededor de un grupo farmacológico puede modificar o incluso anular la actividad de un compuesto." (El resaltado es nuestro).

Entonces, si se tiene en cuenta la posición del señor examinador en el folio 276, sería evidente el reconocimiento de la altura inventiva de la solicitud en estudio pues las modificaciones realizadas por el solicitante sobre el nitrógeno del heteroátomo del grupo farmacológico de fórmula (I), que no habían sido ni sugeridas ni mostradas en D1 y D2 permiten llegar a potentes antagonistas del receptor muscarínico M3, hecho que claramente muestra que contrario a lo "bien sabido", no se perdió ni se anuló la actividad de los compuestos sino que por el contrario se logró su potenciación.

Aunado a lo anterior, también resulta pertinente señalar que este mismo tipo de incongruencias se pueden observar en otras solicitudes objetadas por ese despacho. En efecto, en el expediente No. 06-5336, oficio 13906 concerniente al concepto técnico No. 3876, ese despacho argumenta que:

“Esta oficina se permite respetuosamente indicarle al solicitante que de ninguna forma se puede considerar que por el simple hecho de que un compuesto comparta similitud estructural con otro se le puede atribuir también la misma actividad farmacológica. Cualquier técnico medio en la materia sabe que la actividad de un compuesto no puede ser extrapolada a otros simplemente por ser similares, ya que está ampliamente demostrado que incluso pequeñas modificaciones en la estructura de un compuesto puede dar lugar a agentes con actividad farmacológica diferente o incluso ser totalmente inactivos” (El resaltado es nuestro).

En este sentido, es claro que independientemente del hecho que se mantenga la actividad de un grupo farmacológico, la inventiva de una invención en donde se muestran modificaciones sobre dicho núcleo, radica en que se logre aumentar dicho efecto, como así se demostró en nuestra respuesta del 11 de febrero de 2009 y no se vea perjudicada la actividad biológica sobre el receptor blanco (muscarínico M3), lo cual rompe el paradigma establecido por ese despacho en el sentido de que “ampliamente demostrado que incluso pequeñas modificaciones en la estructura de un compuesto puede dar lugar a agentes con actividad farmacológica diferente o incluso ser totalmente inactivos”

Finalmente, en cuanto a la tabla que anexa el señor examinador y que es divulgada en D1, nos permitimos decir que de los datos allí suministrados, se puede corroborar que los compuestos de la invención, representados por el ejemplo 242 de la solicitud, muestran que son más potentes. Sobre este particular, dirigimos respetuosamente de nuevo la atención del señor examinador a nuestra respuesta del 11 de febrero de 2009 donde se mostró que el ejemplo 242 tiene un K_i de 0.14 que es aproximadamente 2 veces el K_i del ejemplo 2 de D1. Aún más, con la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio, se cubren ahora aquellos compuestos cuyos valores de K_i se encuentran por debajo de 5.

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. De igual forma, 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

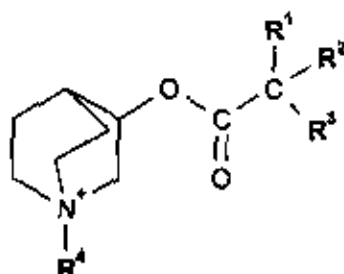
¹ Expediente No. 06-5336, oficio 13906 concerniente al concepto técnico No. 3876.

P-1906
Rvs Modificadas
Julio 8 de 2010

146

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en forma de sal o zwitteriónica, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente fenilo, ciclohexilo o tiofenilo;

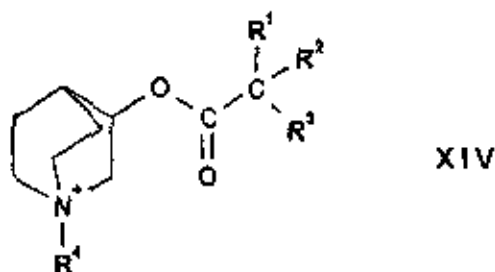
R³ es hidroxilo;

R⁴ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por -CO-NR⁹R¹⁰,

R⁹ es hidrógeno; y

R¹⁰ fluoro-benzotiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, dimetil-isoxazolilo, metil-tiadiazolilo, bromo-dimetil-piridilo, dimetil-pirazolilo, etil-pirazolilo, piridilo, metil-pirimidinilo, etil-piridilo, trifluoro-metil-piridilo, hidroxipiridilo, metil-oxazolilo, metil-tiazolilo ó isoxazolilo.

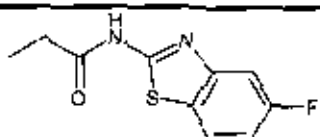
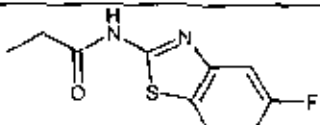
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual también es un compuesto de la fórmula XIV:

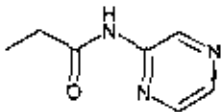
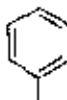
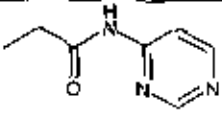
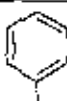
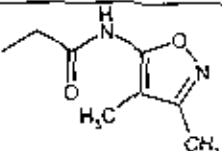
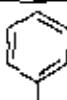
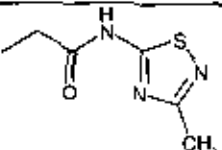
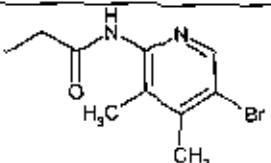
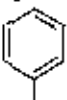
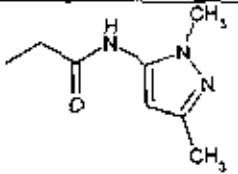
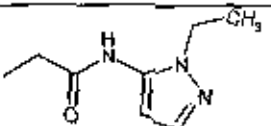


P-1906
Rvs Modificadas
Julio 8 de 2010

147

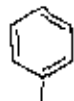
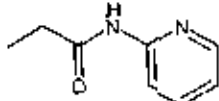
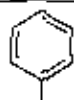
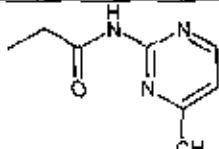
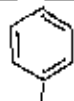
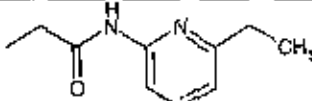
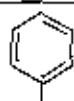
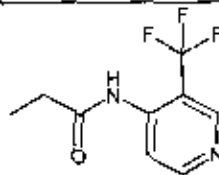
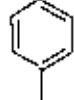
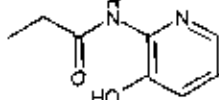
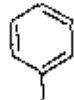
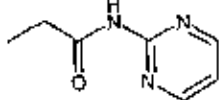
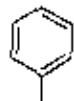
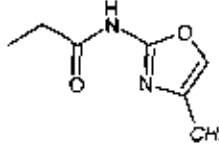
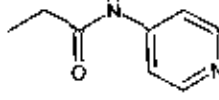
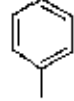
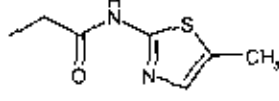
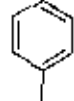
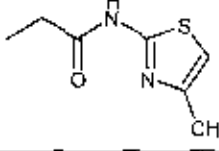
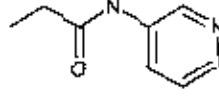
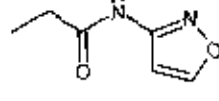
en donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son como se muestran en la siguiente tabla:

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH

R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

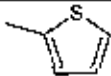
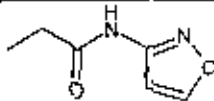
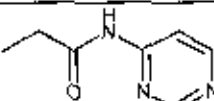
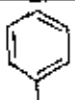
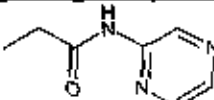
P-1906
Rvs Modificadas
Julio 8 de 2010

148

R' y R ³	R ⁴	R ²
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH
		OH

P-1906
Rvs Modificadas
Julio 8 de 2010

149

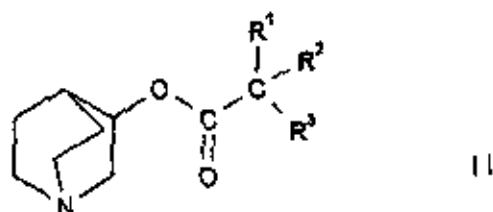
R^1 y R^3	R^4	R^2
		OH
		OH
		OH

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es bromuro de (R)-3-(2-hidroxi-2,2-difenil-acetoxi)-1-(isoxazol-3-ilcarbonylmetil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

4. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 junto con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, como se reclama en la reivindicación 1, el cual comprende:

(i) (A) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



o una forma protegida del mismo, en donde R^1 ,

P-1906
Rvs Modificadas
Julio 8 de 2010

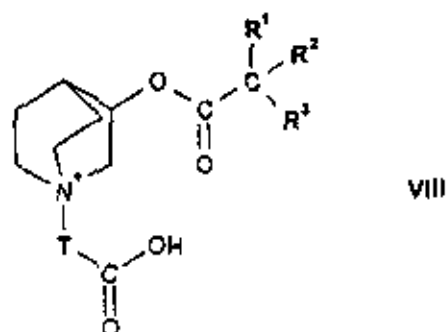
150

R^2 , y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula III:

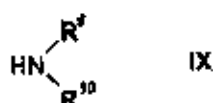


en donde R^4 es como se define anteriormente en la presente, y X es cloro, bromo, o yodo; o

(B) para la preparación de los compuestos de la fórmula I en donde R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por $-\text{CO}-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, en donde R^9 y R^{10} son como se definen en la reivindicación 1, hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula VIII:



o una forma protegida del mismo, en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la reivindicación 1, y T denota alquileno de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente en la presencia de un agente de acoplamiento, o un derivado formador de amida del mismo tal como un haluro de ácido, con un compuesto de la fórmula IX



SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF:

EXPEDIENTE NR. : 05.112.195

SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE NOVARTIS AG

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

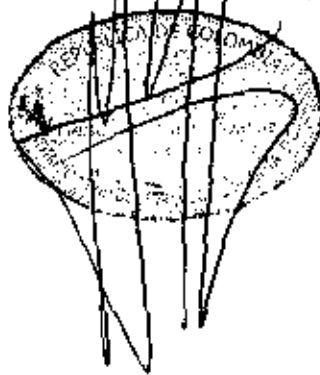
Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

PRESENTACION PERSONAL
Se a quien se le ha presentado ante el
NOTARIO (E) DEL CIRCULO DE ECOSOTA D.C.
PERSONA (E) DE: **Jimeno Escobar**
Código de identificación: **39779432**
y Tarjeta Profesional: **68228**
Fecha: **02 JUL 2010**
Firma: **Jimeno Escobar**
Notario (E): **Nelson J. Sanchez Garcia**
NOTARIO (E)



294
299

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado

DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

ASUNTO	Radicación	05-112195
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	2
	Folios	2

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/004605
Fecha de Presentación Interna. 30-04-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 6 a 150 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios 151 a 200 (como se radicó inicialmente)
Folios 253 a 273 (modificación)
Folios 287 a 292 (modificación)

Prioridad: Fecha: 02-05-2003; país y número: GB0310232.4.
Fecha: 24-10-2003; país y número: GB0324887.9.

Respuesta del solicitante Folios: 281 a 286

2. Objeto de la Invención

Título de la invención: "DERIVADOS DE QUINUCLIDINA QUE SE ENLAZAN CON LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS M3"

Problema Técnico Planteado: La necesidad de compuestos útiles en el tratamiento de condiciones medidas por el receptor muscarínico M3, en particular aquellas
Exp. 2005 112195

relacionadas con mayor tono para-simpático (folio 48).

Solución: derivados de quinuclidina que se enlazan con los receptores muscarínicos M3.

IPC: A61P11/06; C07D453/02; C07D519/00.

3. De la solicitud de Patente

a. Descripción

El solicitante no presenta una descripción corregida acorde con la solicitud internacional y con el nuevo capítulo reivindicatorio. En el oficio 5082 se informó al solicitante que existía un error en la traducción de la solicitud debido a que se omitió el significado de R³. Dicho error no fue corregido en la descripción la cual debe corresponder a la presentada en la solicitud internacional. El solicitante debe corregir el error en las páginas de la descripción en que este se presente.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 de Feb. 2016

CONCEPTO TÉCNICO No.2917	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202073
------------------------------------	--