

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-001294- -00006-0000

Fecha: 2009-07-06 16:29:58 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 12

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTO GLUCOCORTICOSTEROIDE ESPECÍFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.-Clase C07J 3/00.-Expediente número 06-001.294.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado mediante fijación en lista de 3 de Abril de 2009.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico No. **734**, el señor Examinador ha objetado la Claridad de las reivindicaciones y el Nivel Inventivo de la presente solicitud. Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

De conformidad con los argumentos expuestos por el señor Examinador en su Concepto Técnico No **734**, el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de Claridad porque: "La reivindicación 4 no es concisa al indicar *'que comprende adicionalmente otro agente terapéuticamente activo'*".

En primer lugar, me permito señalar que el señor Examinador debe referirse a la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, toda vez que la reivindicación 4 no incluye la expresión señalada.

Sobre este particular, y habiendo realizado la anterior aclaración, me permito manifestar que con el fin de superar dicha observación, el solicitante ha modificado la reivindicación original 5, nueva reivindicación 7 del capítulo reivindicatorio modificado,

reemplazando la expresión objetada por la expresión "en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2 , agentes antiinfecciosos y antihistamínicos", indicando así en forma más clara y concisa el significado y alcance de dicha reivindicación. El sustento para la anterior modificación se puede encontrar en las páginas 7 a 21 de la memoria descriptiva, tal como fue originalmente presentada.

De otra parte, me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio actualmente presentado:

- (i) Se ha cancelado la reivindicación 2 actualmente presentada;
- (ii) Se han incluido 6 nuevas reivindicaciones dentro del capítulo reivindicatorio, correspondientes a las nuevas reivindicaciones 3, 4, 6, 9, 10 y 11 del capítulo reivindicatorio modificado y del que se anexa copia junto con el presente memorial, dirigidas a proteger aspectos particulares de la invención, relacionados con las formulaciones farmacéuticas que contienen a los novedosos compuestos químicos revelados por el solicitante.

En este sentido, me permito señalar que el sustento para las nuevas reivindicaciones 3 y 4 se encuentra en la página 4, para la nueva reivindicación 6 en la página 5, para la nueva reivindicación 9 en las páginas 19 y 20, para la nueva reivindicación 10 en las páginas 21 a 26 y para la nueva reivindicación 11 en la página 26 de la descripción, tal como fue inicialmente presentada; y

- (iii) De acuerdo con los anteriores cambios, se han reenumerado las reivindicaciones 3, 4, 5 y 6 actualmente presentadas como nuevas reivindicaciones 2, 5, 7 y 8, respectivamente, y se han corregido sus correspondientes dependencias.

De conformidad con las modificaciones anteriormente señaladas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha ajustado y definido el alcance del capítulo reivindicatorio de acuerdo con las modalidades preferidas y específicas que son objeto de la invención y que se encuentran plenamente sustentadas en la memoria descriptiva, dando así cumplimiento a las observaciones que sobre el particular realizó en su Concepto Técnico No. 734.

Finalmente, resulta importante señalar que las modificaciones arriba mencionadas **no amplían de ninguna forma** el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden a limitaciones y aclaraciones realizadas con fundamento en la descripción y con el propósito de superar las objeciones de claridad presentadas por el señor Examinador, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO:**

De conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. 734, el señor Examinador ha considerado que el objeto de la presente solicitud no cumple con el requisito de Nivel Inventivo con base en las enseñanzas de los documentos WO 02/00679 (D1) y el artículo "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroids 17 alpha-esters containing a functional group" (D2).

En efecto, de conformidad con los argumentos expuestos en el Concepto Técnico antes mencionado, el señor Examinador ha manifestado que los compuestos de acuerdo con la solicitud bajo estudio no cumplen con el requisito de nivel inventivo por cuanto:

- (i) "La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los de D1 es el cianoéster de la posición 17 en lugar del metiléster";
- (ii) "La publicación D2 (abstract) describe corticosteroides con actividad antiinflamatoria que contienen un éster funcional en la posición 17 en donde se introducen sustituyentes como cloro, metoxi, acetoxi, ciano, ciclopropil o alcóxicarbonil, **por lo tanto se deduce que D2 sugiere la inclusión de un grupo cianoéster en la posición donde se encuentra el compuesto de la solicitud**" (resaltado fuera de texto);
- (iii) "Así las cosas, vemos que la diferencia estructural del compuesto de la solicitud con respecto a D1, **está claramente sugerida en D2** y aún así, no le concede un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los presentes en el estado de la técnica, ya que tiene las mismas propiedades farmacológicas **y los datos presentados en la solicitud no demuestran una mayor efectividad y/o eficacia si se comparan los valores de CI_{50} (inferior a 100 nM)**" (resaltado fuera de texto); y

- (iv) "Dado que D1 y D2 divulgaban previamente glucocorticoides de estructura similar y con las mismas propiedades farmacológicas, el experto en la materia motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos básicos en el arte, **modificaría el metiléster de la posición 17 por el cianoéster sugerido en D2** y lograría obtener de manera obvia el compuesto reivindicado, por lo tanto el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo" (resaltado fuera de texto).

En respuesta a las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se demuestra plenamente que el compuesto particular revelado en la presente invención, no puede ser considerado como obvio o evidente para una persona versada en la materia que tome como base los antecedentes técnicos señalados.

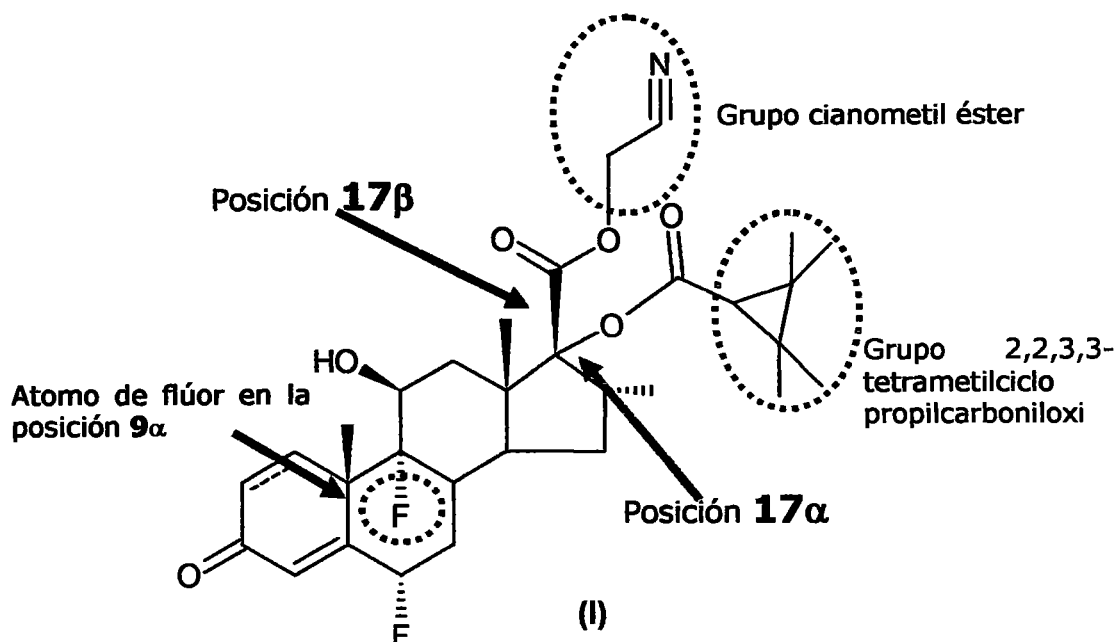
En primer lugar, considero necesario señalar brevemente que el problema técnico abordado por la presente solicitud corresponde a la constante necesidad existente en el estado de la técnica de proporcionar compuestos con actividad moduladora del receptor glucocorticoide, que se constituyan en alternativas terapéuticas para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

Dicho problema ha sido resuelto en forma efectiva por el solicitante, toda vez que ha logrado identificar un novedoso compuesto glucocorticosteroide que actúa como un eficiente y selectivo agonista del receptor glucocorticoide de la serie del androstano, tal como lo evidencian los datos de actividad biológica proporcionados en las páginas 25 a 27 de la memoria descriptiva, lo cual corresponde a un hecho sorprendente, toda vez que no existía ninguna enseñanza previa que permitiera predecir que un compuesto con un patrón de sustitución tan específico pudiera no solo mantener su actividad moduladora sobre el receptor glucocorticoide, si no además presentar un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado por ejemplo, por el hecho de que la selectividad por el receptor glucocorticoide es aumentada sobre la del receptor de progesterona, tal como se desprende de los resultados de los ensayos de actividad farmacológica contenidos en la invención.

De conformidad con lo anterior, el objeto de la presente invención es el de proporcionar un novedoso compuesto glucocorticosteroide de fórmula (I), que contiene un grupo cianometil éster en la posición 17β , un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonilo en la posición 17α y un átomo de flúor en la posición 9α de la estructura del glucocorticosteroide, tal como se ilustra a continuación:

112

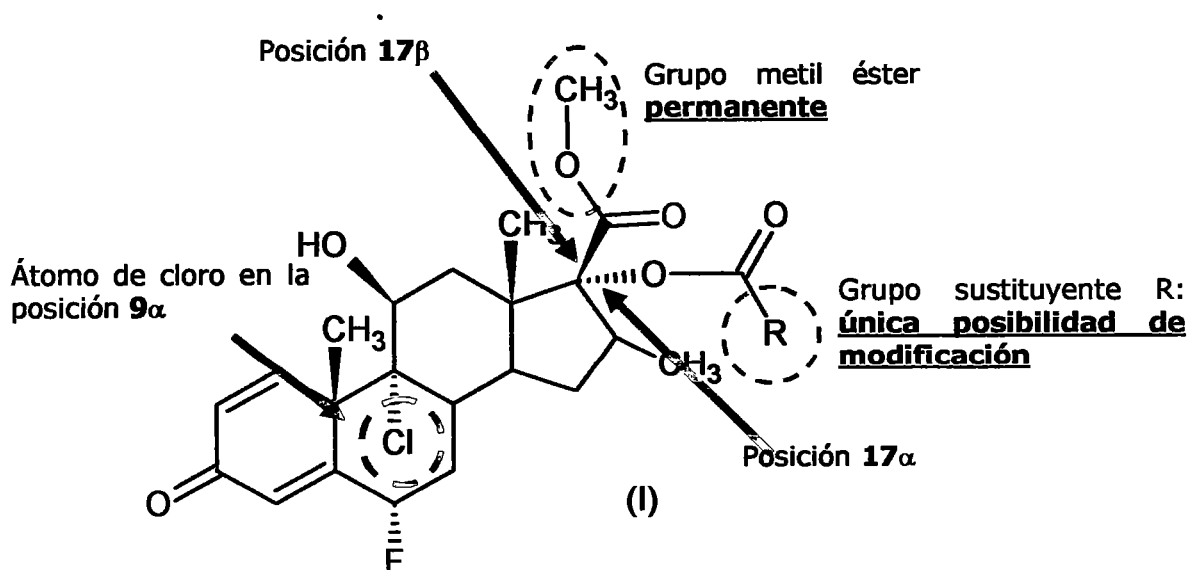
Compuesto de fórmula (I) de la presente invención



Ahora bien, de acuerdo con los argumentos presentados por el señor Examinador, el compuesto de la solicitud bajo estudio carece de nivel inventivo porque, en su opinión, la única diferencia estructural entre la invención y las enseñanzas de D1, esto es la presencia del grupo cianometil éster o tioéster, había sido no solo enseñada, si no además sugerida por el documento D2 como una alternativa válida de variación estructural, por lo que la actividad farmacológica observada no resulta inesperada, ya que tanto D1 como D2 enseñaban compuestos similares con el mismo tipo de actividad.

En relación con lo anterior, el señor Examinador ha considerado que el documento más cercano del estado de la técnica corresponde a D1, el cual se encuentra relacionado con compuestos de la Fórmula (I):

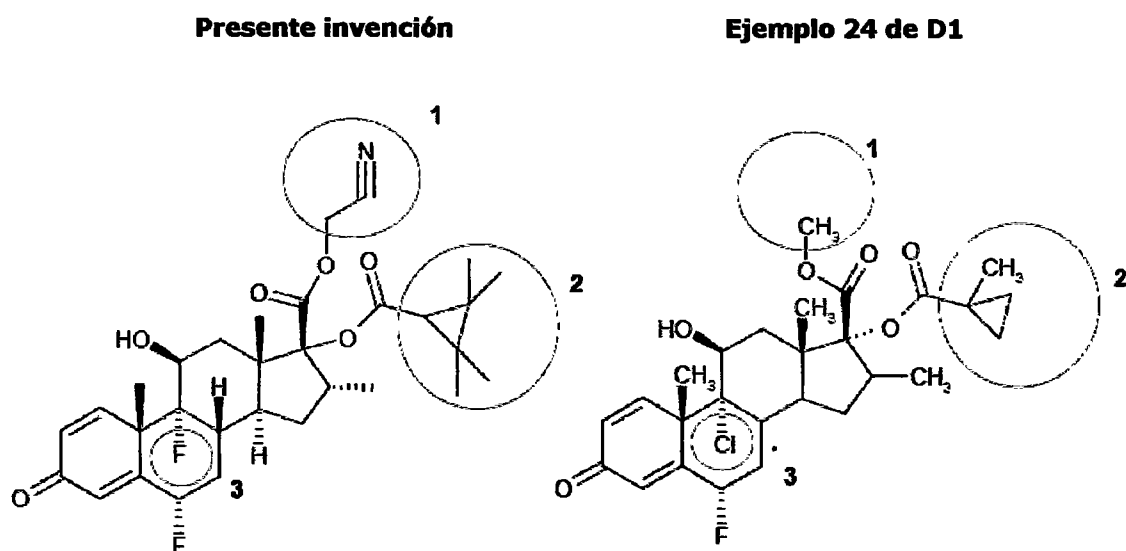
Compuesto fórmula (I) según D1



un proceso para su fabricación y su uso en el tratamiento de de condiciones inflamatorias.

De manera particular, el señor Examinador ha señalado que el compuesto de la presente invención difiere de los compuestos de D1 únicamente en la presencia del grupo cianometil éster en la posición 17β , la cual de acuerdo con la fórmula general (I) de dicha referencia **siempre debe corresponder a un grupo metil éster.** Adicionalmente, si bien el grupo R de D1 puede ser un grupo 1-metilciclopropil tal como se enseña el Ejemplo 24, en ningún aparte de dicho documento se menciona o sugiere que dicha posición **deba** estar ocupada por un grupo **2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi en la posición 17α** , así como **tampoco sugiere la presencia de un átomo de flúor en la posición 9α** , toda vez que de acuerdo con D1, en dicha ubicación siempre tiene que estar presente un átomo de cloro.

Con el fin de ilustrar en forma más clara las anteriores diferencias, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la siguiente comparación estructural, en la que se pueden apreciar en forma más clara las diferencias que caracterizan al compuesto de la presente invención y que de ninguna forma son enseñadas, mencionadas o al menos sugeridas por D1:



En donde, de acuerdo con la presente invención:

1- corresponde a un grupo cianometil éster en la posición 17 β (en lugar de un grupo metil éster en todos los Ejemplos de D1, particularmente en el Ejemplo 24 resaltado por el señor Examinador);

2- corresponde a un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi en la posición 17 α (en lugar de un grupo 1-metilciclopropilcarboniloxi en el Ejemplo 24); y

3- corresponde a un átomo de flúor en la posición 9 α (en lugar de un átomo de cloro en todos los Ejemplos de D1, particularmente en el Ejemplo 24).

En relación con lo anterior, es completamente claro que el documento D1 no proporciona ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que conduzca a una persona versada en la materia a considerar la realización de un reemplazo en la posición 17 β con un grupo diferente al metil éster, más aún, si se tiene en cuenta que de acuerdo con la información contenida en dicha referencia, **esta posición debe permanecer inmodificable**, siendo ésta una información de la mayor relevancia para el análisis del presente caso, toda vez que tal como se demostrará más adelante, **el documento D2 también le enseña a la persona versada en la materia que la posición 17 β debe permanecer inalterada y que las modificaciones de interés para esta clase de compuestos únicamente deben hacerse sobre la posición 17 α .**

De acuerdo con lo anterior, es claro que lo que el estado de la técnica enseña **alejaría sin duda alguna a la persona versada en la materia de la idea de desarrollar una nueva serie de compuestos glucocorticosteroides en los que precisamente se modifique el patrón de sustitución sobre la posición 17 β , y mucho menos, con un grupo del tipo cianometil éster o cianometil tioéster**, ya que el grupo funcional ciano es el menos aconsejable de acuerdo con la información contenida en D2, como también se señalará más adelante.

De igual forma, D1 tampoco le sugiere a la persona versada en la materia la presencia del grupo **2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi específico en la posición 17 α** , siendo la opción más cercana un grupo 1-metilciclopropilcarboniloxi, ni la presencia de un átomo de flúor en la posición 9 α , toda vez que la misma siempre tiene que estar ocupada por un átomo de cloro.

En consecuencia, es completamente claro que el documento D1 no proporciona al menos una enseñanza o sugerencia que motive a una persona versada en la materia a modificar la estructura glucocorticosteroide revelada en D1 de forma que incluya cualquiera de las tres novedosas características estructurales del compuesto de la presente invención, **mucho menos para incluir la combinación de las tres características señaladas.**

Adicionalmente, D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia que pudiera hacer pensar a una persona versada en la materia que el reemplazo de las tres características anteriormente mencionadas podría conducir a **la obtención de un compuesto con actividad antiinflamatoria, ni que dicha acción se deba a que dicho compuesto es un agonista eficaz del receptor de glucocorticoide de la serie androstano, tal como ha sido revelado y demostrado en la presente invención.**

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el compuesto reclamado en la presente solicitud ha demostrado, en forma sorprendente e inesperada, no solo tener una eficiente actividad agonista por el receptor glucocorticoide, si no además que es significativamente selectivo por dicho receptor y no interfiere con la acción del receptor de progesterona, tal como ha sido consignado en la descripción, en donde como resultado del ensayo funcional *in vitro* de la actividad agonista glucocorticoide se observó un valor de $CE_{50} < 0,1$ nM para el compuesto reivindicado (ver página 26 de la descripción), mientras que como resultado del ensayo de la actividad sobre el receptor de progesterona, se encontró que el valor de EC_{50} para el mismo compuesto fue > 100 nM (ver página 27 de la descripción), es decir, **el compuesto es mil veces más selectivo por el receptor glucocorticoide que por el receptor de progesterona**, presentando así un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado precisamente por esa selectividad aumentada por el receptor glucocorticoide sobre el receptor de progesterona y por tener también una selectividad aumentada por la transrepresión sobre la transactivación mediadas por el receptor glucocorticoide.

Por lo tanto, es claro que a partir de las enseñanzas del documento D1 la persona versada en la materia **carece de cualquier elemento de juicio que la motivara a realizar, en forma obvia o evidente, la inclusión de una combinación de tres características estructurales específicas, no sugeridas, y mucho menos, podría anticipar que gracias a estas modificaciones el compuesto presente un perfil de efectos secundarios mejorado.**

En conclusión, el documento D1 no puede ser considerado como un antecedente técnico suficiente para desvirtuar el nivel inventivo del novedoso compuesto glucocorticosteroide revelado por el solicitante en la presente invención, toda vez que la presencia **del grupo cianometil éster, el grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi y el átomo de flúor en las posiciones 17 β , 17 α y 9 α , respectivamente,** en este tipo de compuestos no es enseñada ni sugerida, y

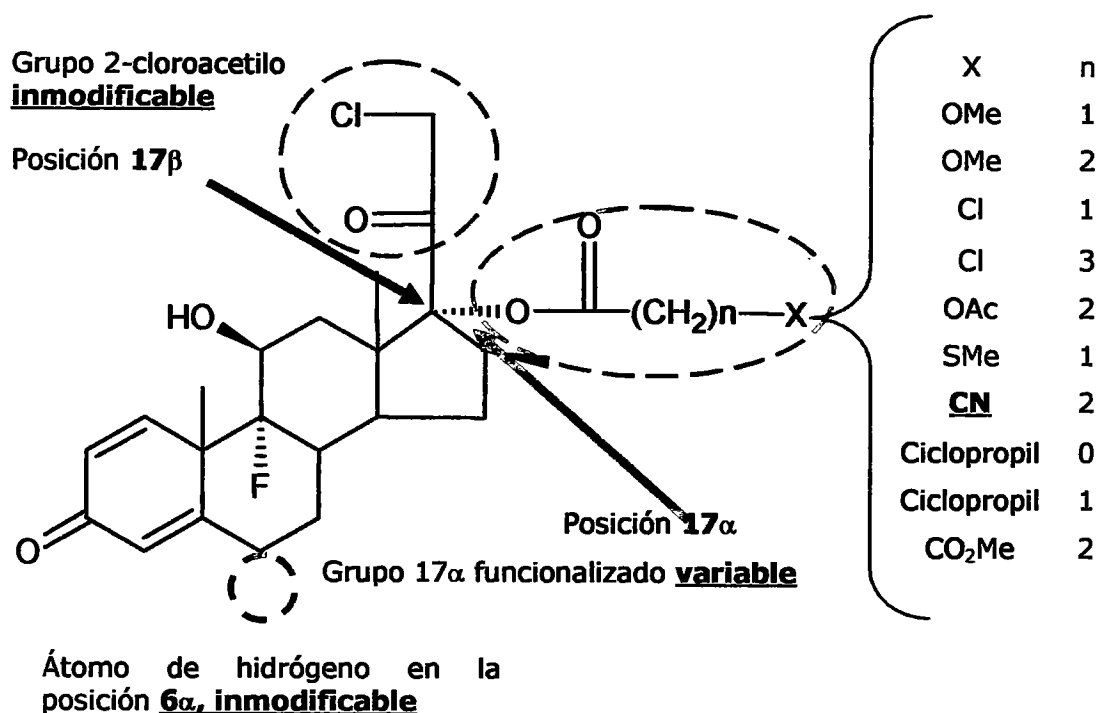
114
1A

mucho menos, la posición específica que cada sustituyente debería ocupar para presentar una buena actividad agonista del receptor de glucocorticoide y una pobre selectividad por el receptor de progesterona, lo que nos permite afirmar sin lugar a dudas que frente a las enseñanzas de D1, el objeto de la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486, toda vez que la persona versada en la materia que tome como base dichas enseñanzas no podría llegar en forma obvia o evidente al objeto reivindicado en la presente solicitud.

Ahora bien, de otra parte el señor Examinador ha señalado que el documento D2 proporciona la información que le hace falta a D1 para enseñar los compuestos de la solicitud bajo estudio, toda vez que en su opinión "**D2 sugiere la inclusión de un grupo cianoéster en la posición donde se encuentra el compuesto de la solicitud**", lo cual no es correcto, tal como me permito demostrar a continuación.

En efecto, tal como se puede apreciar en el documento D2, la información técnica allí contenida se relaciona con una serie de 21-deoxi-21-clorocorticosteroides **que contienen un grupo éster funcionalizado en la posición 17 α** de la estructura glucocorticoide, **no en la posición 17 β** , lo que en otras palabras significa que tal como se mencionó anteriormente en la discusión para D1, **el documento D2 también le enseña a la persona versada en la materia que la posición 17 β debe permanecer inalterada y que las modificaciones de interés para esta clase de compuestos únicamente deben hacerse sobre la posición 17 α** , como se señala incluso desde el título mismo del artículo citado como referencia D2, el cual es: "Synthesis and evaluation of antiinflammatory activities of a series of corticosteroids **17 alpha-esters** containing a functional group", y como se confirma a lo largo de todo el texto, en donde se deja en claro que los compuestos evaluados corresponden a derivados de betametasona, específicamente derivados de 21-deoxi-21-clorometabetasona 17 α funcionalizados, es decir, **compuestos que en todo momento deben presentar en la posición 17 β un grupo invariable -(C=O)-CH₂-Cl, en la posición 17 α un grupo variable -O-(C=O)-(CH₂)_n-X y en la posición 6 α un átomo de hidrógeno también de manera inmodificable**, tal como me permito ilustrar a continuación:

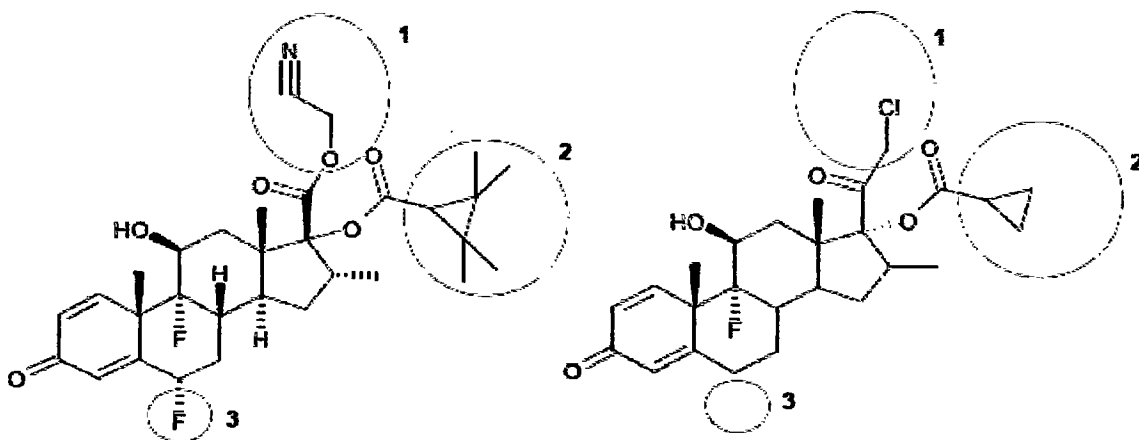
**Alcanoatos 17 α funcionalizados de 21-deoxi-21-clorobetametasona
evaluados en la Tabla II, página 2470 de D2**



Con el fin de ilustrar en forma más clara las anteriores diferencias, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la siguiente comparación estructural, en la que se pueden apreciar en forma más clara las diferencias que caracterizan al compuesto de la presente invención y que de ninguna forma son enseñadas, mencionadas o al menos sugeridas por D2:

Presente Invención

Ejemplo 13i de D2



175
115

1- corresponde a un grupo cianometil éster en la posición 17β (en lugar de un grupo clorometil en todos los Ejemplos de D2);

2- corresponde a un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi en la posición 17α (en lugar de un grupo ciclopropilcarboniloxi en el Ejemplo 13i); y

3- corresponde a un átomo de flúor en la posición 6α (en lugar de un átomo de hidrógeno en todos los Ejemplos de D2).

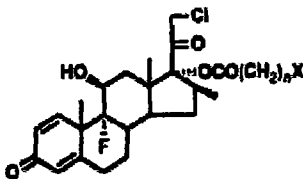
Más importante aún, es el hecho de que D2 revela que a partir de una serie de sustituciones sobre el grupo variable de esa posición 17α con diferentes sustituyentes, **la función nitrilo (-C≡N) es la que peores resultados presenta, hasta el punto que en la evaluación biológica final presentada en la página 2471 de dicho documento, no se consideran compuestos que incluyan dicha función.**

En efecto, tal como se puede apreciar en la Tabla II de la página 2470 de D2, para el derivado de 21-deoxi-21-clorobetametasona 17α sustituido en el que el sustituyente X en la posición 17α corresponde al grupo CN, el valor relativo de inhibición de edema (octava columna) con respecto al compuesto patrón (clobetasol 17-propionato) es de 0.07, es decir, corresponde al valor más bajo para todos los compuestos evaluados, enseñándole así a la persona versada en la materia que el peor comportamiento en la actividad de este tipo de sustancias se presenta cuando un grupo ciano hace parte de la estructura de la molécula.

2470 Journal of Medicinal Chemistry, 1991, Vol. 34, No. 8

Ueno et al.

Table II. 21-Deoxy-21-chlorobetamethasone 17α-Functionalized Alkanooates



no.	X	n	mp (°C)	yield (%)	formula	anal.	edema ^a inhibn	thymolysis ^c	RA ^d
CP ^a							1	1	1
BMDP ^b							0.10	0.03	3.3
13a	OMe	1	209-210	41	C ₂₇ H ₃₅ ClFO ₆	C, H, Cl	0.11	ND	ND
13b	OMe	2	194-195	63	C ₂₉ H ₃₇ ClFO ₆	C, H, Cl	0.38	0.05	7.8
13c	Cl	1	207-210	44	C ₂₆ H ₃₃ Cl ₂ FO ₆	C, H, Cl	0.25	ND	ND
13d	Cl	3	e	76	C ₂₈ H ₃₅ Cl ₂ FO ₆	C, H, Cl	0.66	0.12	5.5
13e	OAc	2	177-179	64	C ₂₉ H ₃₅ ClFO ₇	C, H, Cl	0.28	0.015	18.6
13f	Cyano	1	e	60	C ₂₆ H ₃₃ ClFO ₅ N	C, H, Cl, N	0.07	ND	ND
13h	CN	2	e	43	C ₂₈ H ₃₅ ClFNO ₅	C, H, Cl, N	0.07	ND	ND
13i	cyclopropyl	1	e	11	C ₃₀ H ₄₁ ClFO ₆	C, H, Cl	0.51	1.1	0.48
13j	cyclopropyl	1	197-200	11	C ₂₇ H ₃₃ ClFO ₆	C, H, Cl	1.3	<0.01 ^f	>130
13l	CO ₂ Me	2	215-216	60	C ₂₉ H ₃₇ ClFO ₆	C, H, Cl			

^a Clobetasol 17-propionate. ^b Betamethasone 17,21-dipropionate. ^c Potencies relative to clobetasol propionate (CP = 1). ^d Ratio of topical (edema inhibition) to systemic (thymolysis) activities. ^e Obtained as an amorphous product. ^f Granuloma inhibition or thymolytic activity was not detected at doses up to 100 μg/pouch. ND = Not determined.

Es tan evidente esta situación, que en la página 2471 del mismo documento D2 se señala claramente que *"Con base en los estudios preliminares descritos anteriormente, las investigaciones adicionales se enfocaron en los derivados 21-deoxi-21-clorobetametasona de ésteres 17 α de ácidos dicarboxílicos"* (ver tercer párrafo de la columna 1 de la página 2471 de D2), enseñando de esta forma a la persona versada en la materia que la presencia de un grupo ciano dentro de ese tipo de derivados no resulta prometedora, así como que tampoco vale la pena realizar investigaciones posteriores relacionadas con dicho grupo, si no todo lo contrario **toda vez que la evaluación biológica inicial demostró su efecto adverso sobre la actividad biológica de compuestos del tipo glucocorticosteroide.**

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá apreciar que no es correcto afirmar que D2 le sugiere a la persona versada en la materia la inclusión de un grupo ciano en la posición 17 de compuesto con estructura glucocorticosteroidal, toda vez que los resultados experimentales expuestos en dicha referencia revelan claramente que cuando se prepara el derivado que contiene dicho grupo funcional en la posición 17 α , la potencia de dicho compuesto para la inhibición de edema cae fuertemente frente a la actividad del compuesto de referencia, **lo que nos permite afirmar que las enseñanzas realmente contenidas en D2, alejarían a la persona versada en la materia de cualquier consideración acerca de la conveniencia de incluir grupos ciano en la estructura química de compuestos del tipo glucocorticosteroide.**

Por lo tanto, se ha demostrado en forma contundente que la referencia D2 no proporciona ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que pudiera conducir a una persona versada en la materia a preparar un compuesto con un grupo cianometil éster localizado en cualquier parte de la molécula, mucho menos en la posición 17 β .

De igual forma, D2 tampoco le sugiere a la persona versada en la materia la presencia del grupo **2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi específico en la posición 17 α** , siendo la opción más cercana un grupo ciclopropilcarboniloxi, ni la presencia de un átomo de flúor en la posición 6 α , toda vez que la misma siempre tiene que estar ocupada por un átomo de hidrógeno.

Pero más importante aún, es el hecho de que D2 tampoco puede proporcionar una sugerencia o enseñanza que le permita a la persona versada en la materia predecir que el reemplazo de un grupo clorometil carbonil por un grupo cianometil éster, podría conducir un novedoso compuesto del tipo glucocorticosteroide con

116
116

actividad antiinflamatoria, todo lo contrario, de acuerdo con D2 la presencia de grupos ciano afecta negativamente la actividad biológica de esta clase de compuestos, por lo que el resultado obtenido por el solicitante es, a todas luces, **sorprendente e inesperado frente a las enseñanzas de D2.**

Sobre este particular, me permito reiterar al señor Examinador que el compuesto reclamado en la presente solicitud ha demostrado no solo tener una eficiente actividad agonista por el receptor glucocorticoide, si no además que es significativamente selectivo por dicho receptor y no interfiere con la acción del receptor de progesterona, tal como ha sido consignado en la descripción, en donde como resultado del ensayo funcional *in vitro* de la actividad agonista glucocorticoide se observó un valor de CE50 < 0,1 nM para el compuesto reivindicado (ver página 26 de la descripción), mientras que como resultado del ensayo de la actividad sobre el receptor de progesterona, se encontró que el valor de EC50 para el mismo compuesto fue > 100 nM (ver página 27 de la descripción), es decir, **el compuesto es mil veces más selectivo por el receptor glucocorticoide que por el receptor de progesterona**, presentando así un perfil de efectos secundarios atractivo, demostrado precisamente por esa selectividad aumentada por el receptor glucocorticoide sobre el receptor de progesterona y por tener también una selectividad aumentada por la transrepresión sobre la transactivación mediadas por el receptor glucocorticoide.

En consecuencia, es claro que el objeto de la presente invención sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 frente a las revelaciones descritas en D2, toda vez que la persona versada en la materia que tome como base dichas enseñanzas no podría llegar en forma obvia o evidente al compuesto reivindicado en la invención bajo estudio y mucho menos esperar que, a pesar de incluir un grupo funcional ciano que en D2 demostró experimentalmente su inconveniencia, dicho compuesto exhiba una excelente actividad como agonistas del receptor glucocorticoide.

Finalmente, me permito señalar que de acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos, es claro que la afirmación del señor Examinador según la cual "la diferencia estructural del compuesto de la solicitud con respecto a D1, **está claramente sugerida en D2** y aún así, **no le concede un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto** a los presentes en el estado de la técnica, ya que tiene las mismas propiedades farmacológicas" tampoco resultaría acertada, puesto que tal como se ha señalado, lo que el estado de la técnica citado le enseña a la persona versada en la materia es:

- (i) Mantener invariable el grupo sustituyente sobre la posición 17β de una estructura glucocorticosteroide;
- (ii) Hacer modificaciones únicamente sobre el grupo sustituyente ubicado en la posición 17α de dicha clase de compuestos; y
- (iii) Nunca incluir sustituyentes que contengan el grupo funcional ciano ($-C\equiv N$), ya que ello hace disminuir significativamente la actividad biológica de tales compuestos.

En consecuencia, el hecho de que el compuesto de la presente invención se caracterice precisamente por la presencia de un grupo cianometil éster en la posición 17β de la estructura glucocorticosteroide, un grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi específico en la posición 17α y un átomo de flúor tanto en la posición 6α como en la 9α , y que además presente una muy buena actividad y selectividad como agonista del receptor glucocorticoide, corresponde sin lugar a dudas a un resultado inesperado y sorprendente para la persona versada en la materia que tome como referencia los documentos D1 y D2, toda vez que dicho resultado es totalmente contrario a lo debería esperarse de conformidad con las enseñanzas de tales referencias.

Por todo lo anterior, me permito manifestar que se ha demostrado en forma inobjetable que el objeto de la presente sí posee el nivel inventivo requerido frente a la información técnica previamente revelada en los documentos citados como estado de la técnica más cercano a la presente invención, de forma tal que los compuestos reivindicados cumplen a cabalidad con las disposiciones contenidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 y, por ende, son merecedores del privilegio de patente solicitado.

5. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 09-44,104, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia del texto completo del capítulo reivindicatorio ahora modificado, que reemplaza al actualmente estudiado y en el cual se han realizado las modificaciones anteriormente mencionadas.

117

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

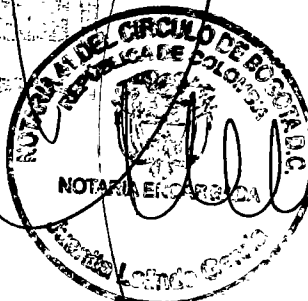

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
Identificada (e) con: 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogada No. 532.15 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2260/89 mod. 35)

Bogotá D.C. **25 JUN. 2009**

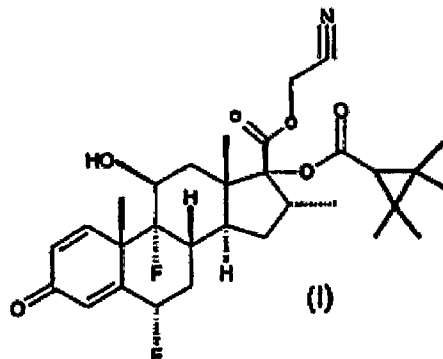

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 conjuntamente, si es deseable, en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración oral, bucal, sublingual, parenteral, local o rectal.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que dicho compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo se formula para administración local en donde la composición se selecciona del grupo que consiste de un ungüento, loción, crema, gel, espuma, preparación para suministro mediante parches transdérmicos, polvo, pulverizado, aerosol, cápsula o cartucho para uso en un inhalador o insuflador o gotas, solución/suspensión para nebulización, supositorio, pesario, enema de retención, comprimido masticable, comprimido para chupar, aglomerado, preparación de liposoma o preparación de microencapsulación.

5. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, y un fluorocarburo o clorofluorocarburo que contiene hidrógeno como propulsor, opcionalmente en combinación con un tensioactivo y/o un codisolvente.

6. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el propelente se selecciona de 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos.

7. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1, en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes

anticolinérgicos, agonistas de adrenoreceptor β_2 , agentes antiinfecciosos y antihistamínicos junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un agonista del receptor β_2 -adrenérgico.

9. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un inhibidor de PDE4.

10. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un anticolinérgico.

11. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 7, en la que dicho otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA

ASUNTO	Radicación	06-01294
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	085.7
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP2004/007820</u>
Fecha de Presentación Internacional	<u>09/07/2004</u>

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 56 a 83 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 119 a 121 modificado según respuesta del solicitante.

Prioridad: Folio 1 GB 0316290.6 del 11/07/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 110 a 121.

2. Objeto de la invención

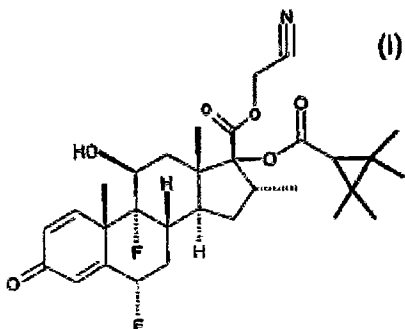
Título: COMPUESTO GLUCOCORTICOIDE ESPECIFICO QUE TIENE ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA.

Objeto de la invención: El objeto de la solicitud consiste en un compuesto glucocorticoide agonista del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer un nuevo compuesto agonista del receptor de glucocorticoide de la serie del androstano que sea útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona un compuesto de fórmula (I) y sus composiciones farmacéuticas.

Reivindicación 1: Compuesto de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable.



Reivindicaciones 2 a 6: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con uno o más diluyentes aceptables.

Reivindicaciones 7 a 11: Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de agentes antiinflamatorios, anticolinérgicos, entre otros.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 239/20, A61K 31/56, A61P 5/44.

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 7 y sus dependientes mencionan familias de fármacos que comparten la misma actividad farmacológica y no indican específicamente las sustancias activas que van en combinación el compuesto de fórmula (I) y se refieren a composiciones farmacéuticas de combinaciones que no tienen sustento en la descripción ya que allí no se menciona su composición cuantitativa ni se demuestra el efecto farmacológico que ostentan ni alguna ventaja de tales combinaciones.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante en su respuesta al concepto No 734 presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado y en cuanto al requerimiento de nivel inventivo argumenta lo siguiente:

1. "Los documentos D1 y D2 no proporcionan ninguna sugerencia, motivación o enseñanza que conduzcan a una persona versada en la materia a considerar la realización de un reemplazo en la posición 17 β con un grupo diferente al metil éster, más aún teniendo en cuenta que de acuerdo a las enseñanzas de tales documentos esta posición debe permanecer inmodificable y la única opción de variación corresponde al sustituyente sobre el grupo éster de la posición 17 α ".
2. "Lo que el estado de la técnica enseña alejaría a la persona versada en la materia de la idea de desarrollar una nueva serie de compuestos glucocorticoides en los que precisamente se modifique el patrón de sustitución sobre la posición 17 β , y mucho menos, con un grupo de tipo cianometil éster o cianometil tioéster ya que el grupo funcional ciano es menos aconsejable por cuanto dicha modificación se refleja en una actividad muy baja de acuerdo a la información de D2".

1. The first part of the report deals with the general situation of the country.

2. The second part of the report deals with the economic situation of the country.

3. The third part of the report deals with the social situation of the country.

4. The fourth part of the report deals with the political situation of the country.

5. The fifth part of the report deals with the cultural situation of the country.

6. The sixth part of the report deals with the environmental situation of the country.

7. The seventh part of the report deals with the international situation of the country.

8. The eighth part of the report deals with the future prospects of the country.

9. The ninth part of the report deals with the conclusion of the report.

10. The tenth part of the report deals with the annexes of the report.

11. The eleventh part of the report deals with the bibliography of the report.

- 3. "De igual forma D1 tampoco sugiere a la persona versada en la materia la presencia del grupo 2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarboniloxi específico en la posición 17 α , ni la presencia de un átomo de flúor en la posición 9 α , toda vez que la misma siempre tiene que estar ocupada por un átomo de cloro".
- 4. "El compuesto reclamado en la presente solicitud ha demostrado, en forma sorprendente e inesperada, no solo tener una eficiente actividad agonista por el receptor glucocorticoide, sino además que es significativamente selectivo por dicho receptor, tal y como lo demuestran los ensayos in vitro, donde se encontró que de acuerdo a los valores de EC₅₀ el compuesto es mil veces más selectivo por el receptor glucocorticoide que por el receptor de progesterona, presentando así un perfil de efectos secundarios atractivo"
- 5. "El objeto de la presente invención si posee el nivel inventivo requerido frente a la información técnica previamente revelada en los documentos citados como el estado de la técnica más cercano, por ende cumplen con el artículo 18 de la Decisión 486 y son merecedores del privilegio de patente solicitado"

Este despacho acepta los argumentos presentados por el solicitante que demuestran el cumplimiento de la altura inventiva y con ello de los requisitos de patentabilidad de los compuestos proporcionados por la presente invención.

5. Conclusión

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

24 JUL 2009	
CONCEPTO TECNICO No. 2283	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077